

Osteoproliferative Knochenveränderungen im Rahmen der Psoriasis-Arthritis

Sonographie als diagnostisches Hilfsmittel zur Detektion und Assoziation mit ausgewählten Autoantikörpern

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades einer Doktorin der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Knothe, Anna
aus Lutherstadt Eisleben

Gießen 2026

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Zentrum für Innere Medizin

Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie

Gutachterin: PD Dr. Rebecca Hasseli-Fräbel

Gutachter: Prof. Dr. Markus Rickert

Tag der Disputation: 08.01.2026

Ehrenwörtliche Erklärung

„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, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. 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

Abkürzungen

Abkürzung	Langname
°C	Grad Celcius
µl	Mikroliter
a.e.	am ehesten
ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Peptide
ACR	Amerikanische Gesellschaft für Rheumatologie (American College of Rheumatology)
ADAMTSL 5	Ein Disintegrin-ähnliches und Metalloproteinase-Domänenprotein mit Thrombospondin-Typ-1-Motiven-ähnlichen 5 Proteinen (A disintegrin-like and metalloproteinase domain with thrombospondin type 1 motifs-like 5 protein)
Ak	Antikörper
axSpA	axiale Spondylarthritis
bDMARD	biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente (biological disease-modifying antirheumatic drugs)
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CASPAR	Klassifizierungskriterien für die Diagnose der Psoriasis-Arthritis (CIASsification criteria for the diagnosis of Psoriatic Arthritis)
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	konventionelle krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente (conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs)
CT	Computertomographie
CTLA4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4)
DAPSA	Krankheitsaktivität bei Psoriasis-Arthritis (Disease Activity in PSoriatic Arthritis)
DAS-28	Krankheitsaktivitätsindex-28 (Disease activity score-28)
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DIP	distales Interphalangealgelenk
DMARD	krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DP	distale Phalanx
DRFZ	Deutsches Rheuma-Forschungszentrum
ELISA	Enzymgekoppelter Immunabsorptionstest (Enzyme-linked Immunosorbent Assay)
EULAR	Europäische Liga gegen Rheumatismus (European League Against Rheumatism)
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover
GC	Glukokortikoide
GRAPPA	Gruppe für Forschung und Bewertung von Psoriasis und Psoriasis-Arthritis (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis)
HAQ	Fragebogen zur Gesundheitsbewertung (Health Assessment Questionnaire)
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HRP	Meerrettichperoxidase (Horseradish peroxidase)
HWZ	Halbwertszeit
IG	Immunglobuline
IL	Interleukin
IL-12/23i	Interleukin 12/23 Inhibitor
IL-17i	Interleukin 17 Inhibitor
IL-23i	Interleuin 23 Inhibitor
JAK	Januskinase
JAKi	Januskinase-Inhibitor
kg	Kilogramm
LEI	Leeds-Enthesitis-Index
LL-37	Humanes Cathelicidin 37
m	Meter
MC	Os metacarpale
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MDA	Minimale Krankheitsaktivität (Minimal Disease Activity)

mg	Milligramm
MiPu	Milchpulver
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MP	mittlere Phalanx
MRT	Magnetresonanztomographie
MT	Os metatarsale
MTP	Metatarsophalangealgelenk
MTX	Methotrexat
NBF	Knochenneubildungen/Osteoproliferationen (New Bone Formation)
NF κ B	Nukleärer Faktor "Kappa-Leichtketten-Verstärker" von aktivierten B-Zellen
nm	Nanometer
NSAR	Nichtsteroidale antirheumatische Medikamente
PARS	Psoriasis Arthritis Bewertungs-Skala (Psoriatic Arthritis Rating Score)
PASI	Schweregrad der Psoriasis-Erkrankung (Psoriasis Area Severity Index)
PDE4i	Phosphodiesterase 4 Inhibitor
PIC	Pencil-in-cup
PIP	proximales Interphalangealgelenk
PLL	Poly-L-Lysine Lösung
PP	proximale Phalanx
PsA	Psoriasis Arthritis
RA	Rheumatoide Arthritis
RANKL	Rezeptor-Aktivator des Nuklearfaktor- κ B-Liganden
RF	Rheumafaktor
RNA	Ribonukleinsäure
rpm	Umdrehungen pro Minute (revolutions per minute)
s.	siehe
S100	kalziumbindende Proteine
SF	synoviale Fibroblasten
SHS	Sharp-van-der-Heijde- Bewertungssystem (Sharp-van-der-Heijde-Score)
SNP	Einzelnukleotid Polymorphismen (Single Nucleotide Polymorphism)
SpA	Spondylarthritis
SPARS	Vereinfachte Psoriasis Arthritis Bewertungs-Skala (Simplified Psoriatic Arthritis Radiographic Score)
Th	T-Helferzellen
TNFi	Tumornekrosefaktor-Alpha Inhibitor
TNF- α	Tumornekrosefaktor-Alpha
tsDMARD	zielgerichtete krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente (target-specific Disease-Modifying Antirheumatic Drugs)
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
z.B.	zum Beispiel

Inhalt

Abkürzungen.....	4
Inhalt.....	6
Abbildungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis.....	9
1 Einleitung.....	1
1.1 Der Weg zur Psoriasis.....	1
1.2 Psoriasis und Arthralgien - die Psoriasis Arthritis (PsA).....	2
1.2.1 Das Bild der Psoriasis Arthritis.....	3
1.2.2 Pathogenese.....	6
1.2.3 Von der Theorie zur Praxis – Diagnostik der PsA.....	13
1.2.4 Therapieoptionen.....	22
1.3 Rolle von Autoantikörpern bei der PsA.....	27
1.3.1 Anti-LL-37-Autoantikörper.....	27
1.3.2 Anti-Calpastatin-Autoantikörper.....	28
1.3.3 Anti-ADAMTSL5-Autoantikörper.....	29
1.3.4 Anti-Gliadin-Autoantikörper.....	29
2 Material und Methoden.....	31
2.1 Probanden.....	31
2.2 Material.....	32
2.2.1 Geräte.....	32
2.2.2 Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA).....	32
2.3 Methoden.....	35
2.3.1 Stichprobenbeschreibung.....	35
2.3.2 Serumproben.....	35
2.3.3 Enzymgekoppelter Immunabsorptionstest (Enzyme-linked Immunosorbent Assay, ELISA).....	35
2.3.4 Röntgenuntersuchung der Knochenneubildung.....	44
2.3.5 Sonographie zur Detektion der knöchernen Veränderungen.....	47
2.3.6 Statistik.....	51
3 Ergebnisse.....	52
3.1 Nachweis von PsA-assozierten, radiographischen Veränderungen.....	53
3.1.1 Aktivität und Funktionseinschränkungen bei röntgenologischen Veränderungen.....	55
3.1.2 Therapieregime bei Nachweis knöcherner Veränderungen.....	55
3.1.3 Radiographische Veränderungen in Abhängigkeit von Patientencharakteristika.....	56
3.2 Radiographischer und sonographischer Nachweis von Osteoproliferationen.....	58
3.2.1 Etablierung des sonographischen Untersuchungsprotokolls anhand eines gesunden Kontrollprobanden.....	58
3.2.2 Vergleich Sonographie und Röntgendiagnostik zum Nachweis von Osteoproliferationen bei PsA-Patienten.....	77
3.3 Sonographische Untersuchung der Osteoproliferationen.....	84
3.4 Patientencharakteristika und radiographisch nachgewiesene knöcherne Veränderungen in Verbindung zu den Ergebnissen der ELISA.....	85
3.4.1 Anti-LL-37-Autoantikörper.....	85
3.4.2 Anti-Calpastatin-Autoantikörper.....	89
3.4.3 Anti-ADAMTSL5-Autoantikörper.....	93
3.4.4 Anti-Gliadin-Autoantikörper.....	98
4 Diskussion.....	101
4.1 Radiographisch nachweisbare knöcherne Veränderungen.....	101
4.2 Die Herausforderin – Die Sonographie und was sie leisten kann.....	104
4.3 Autoantikörper im Kontext der Psoriasis Arthritis.....	107
4.4 Limitationen der Untersuchungen.....	114
4.5 Ausblick.....	117
5 Zusammenfassung.....	119
6 Wissenschaftliche Preise und Kongressbeiträge.....	121
7 Quellen.....	123

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Nagelpsoriasis bei einer Psoriasis Arthritis mit Tüpfelnagel (Großzehe) und Krümelnägeln (alle Zehennägel).....	1
Abbildung 2: Inflammatorischen Prozesse der Haut bei Psoriasis	8
Abbildung 3: Inflammatorischen Prozesse des Gelenkes	9
Abbildung 4: Darstellung der knöchernen Veränderungen der Psoriasis Arthritis an der rechten Hand. In schwarz sind die typischen Knochenanbauten markiert. Quelle: Eigene Darstellung	11
Abbildung 5: Röntgenaufnahme der Iliosakralgelenke (A) und der Lendenwirbelsäule seitlich (B)	12
Abbildung 6: Röntgenaufnahme der Hände im dorsovolaren Strahlengang (A) und der Füße im dorsoplantaren Strahlengang (B).....	15
Abbildung 7: Übersicht der Therapieoptionen bei Psoriasis und Psoriasis Arthritis in Abhängigkeit von den betroffenen Körperregionen	24
Abbildung 8: Schematische Darstellung eines Antikörpers.....	36
Abbildung 9: Schematische Darstellung des indirekten ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay).....	37
Abbildung 10: Herangehensweise der Bestimmung der Grenzwerte am Beispiel des ADAMTSL5.	44
Abbildung 11: Röntgenaufnahme der Hände und Füße.....	45
Abbildung 12: Röntgenaufnahme der Hände und Füße mit Nachweis der knöchernen Veränderungen. .	54
Abbildung 13: Darstellung der osteoproliferativen Veränderungen der Hände oder Füße und der mithilfe des HAQ bestimmten Funktionseinschränkungen	55
Abbildung 14: Darstellung der Therapie mit Glukokortikoiden bei Studieneinschluss und der radiographisch nachweisbaren Erosionen.	56
Abbildung 15: Darstellung der Osteoproliferationen der Hände (A) und Füße (B) und des HLA-B 27 Genstatus.....	57
Abbildung 16: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie des Carpus.	59
Abbildung 17: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie der Metacarpophalangealgelenke (MCP).	60
Abbildung 18: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie der Metacarpophalangealgelenke (MCP).	61
Abbildung 19: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie der proximalen Interphalangealgelenke (PIP) der Hand.	62
Abbildung 20: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie der proximalen Interphalangealgelenke (PIP) der Hand.	63
Abbildung 21: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie der distalen Interphalangealgelenke (DIP) der Hand.....	64
Abbildung 22: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie der distalen Interphalangealgelenke (DIP) der Hand.....	65
Abbildung 23: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie der distalen Phalanx (DP) der Hand.....	66
Abbildung 24: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie des Daumensattelgelenks (DS). .	67
Abbildung 25: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie des Metacarpophalangealgelenk (MCP) 1 der Hand.....	67
Abbildung 26: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie des distalen Interphalangealgelenks (DIP) 1 der Hand.....	68
Abbildung 27: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie des oberen Sprunggelenks (OSG)	69
Abbildung 28: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie der Metatarsophalangealgelenke (MTP) des Fußes.....	70
Abbildung 29: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie der Metatarsophalangealgelenke (MTP) des Fußes.....	71
Abbildung 30: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie der Zehen.....	73
Abbildung 31: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie der Zehen.....	74
Abbildung 32: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie der Endglieder der Zehen.	75
Abbildung 33: Darstellung der Schallkopfpositionen der Plantarfaszie.	75
Abbildung 34: Darstellung der Schallkopfpositionen der Achillessehne.	76
Abbildung 35: Darstellung von Osteoproliferationen im Bereich des proximalen Interphalangealgelenk (PIP) 2 der linken Hand.	77

Abbildung 36: Darstellung des proximalen Interphalangealgelenks (PIP) 4 der linken Hand in der Röntgen- und Ultraschalldiagnostik.....	77
Abbildung 37: Darstellung von Röntgen- und Ultraschallbild des distalen Interphalangealgelenks (DIP) 4 der rechten Hand.....	78
Abbildung 38: Darstellung einer Kapselverkalkung des distalen Interphalangealgelenks (DIP) 4 in der Röntgen- und Ultraschalldiagnostik.....	78
Abbildung 39: Darstellung der Osteoproliferationen der Großzehe rechts in der Röntgen- und Ultraschalldiagnostik.....	79
Abbildung 40: Darstellung der Achillessehne links in der Röntgen- und Ultraschalldiagnostik.....	79
Abbildung 41: Darstellung des dorsalen Os Calcaneus und der angrenzenden Strukturen in der Röntgen- und Ultraschalldiagnostik.....	80
Abbildung 42: Darstellung der Phalanx 5 der linken Hand in der Röntgen- und Ultraschalldiagnostik.....	81
Abbildung 43: Darstellung des 4. Zehs des rechten Fußes in der Röntgen- und Ultraschalldiagnostik.....	81
Abbildung 44: Endglied 1 der linken Hand in der Röntgen- und Ultraschalldiagnostik.....	82
Abbildung 45: Endglied der 3. Phalanx der rechten Hand in der Röntgen- und Ultraschalldiagnostik.....	82
Abbildung 46: Endglied des 5. Fingers der rechten Hand in der Röntgen- und Ultraschalldiagnostik.....	83
Abbildung 47: Vergleichende Darstellung des Metatarsophalangealgelenks (MTP) 5 links in der Röntgen- und Ultraschalldiagnostik.....	83
Abbildung 48: Vergleichende Darstellung des Metatarsophalangealgelenks (MTP) 1 des rechten Fußes in der Röntgen- und Ultraschalldiagnostik.....	84
Abbildung 49: Abbildung der Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) Platte des LL-(humanes cathelicidin) 37.....	85
Abbildung 50: Anti-LL-(humanes cathelicidin)37-Autoantikörper nach Geschlecht.....	86
Abbildung 51: Darstellung der in der Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) nachgewiesenen Anti-LL-(humanes cathelicidin)37-Autoantikörper und der Osteoproliferationen.....	86
Abbildung 52: Multivariate binomiale logistische Regression der Anti-LL-(humanes Cathelicidin) 37-Autoantikörper bei Nachweis von Osteoproliferationen in Röntgen- sowie Sonographiediagnostik der Füße unter Einbeziehung möglicher Störvariablen (Alter, BMI, Krankheitsdauer, Geschlecht, Nikotinkonsum).....	87
Abbildung 53: Abbildung der Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)-Platte der Anti-Calpastatin-Autoantikörper.....	90
Abbildung 54: Darstellung Anti-Calpastatin-Autoantikörper bei röntgenologischem Nachweis von Osteoproliferationen.....	90
Abbildung 55: Nachweis von Anti-Calpastatin-Autoantikörpern abhängig von Geschlecht (A, $p=0,074$), Raucherstatus (B, $p=0,665$), HLA-B 27 Genstatus (C, $p=0,468$) und dem Nachweis von Erosionen (D, $p=0,409$).....	91
Abbildung 56: Abbildung der Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)- Platte der ADAMTSL5-(A disintegrin-like and metalloproteinase domain with thrombospondin type 1 motifs-like 5 protein) Autoantikörper.....	93
Abbildung 57: Nachweis von Anti-ADAMTSL5-Autoantikörpern in Abhängigkeit des HLA-B 27-Genstatus (A, $p=0,138$), Geschlecht (B, $p=0,174$), Erosionen (C, $p=0,758$) und Raucherstatus (D, $p=0,846$).....	94
Abbildung 58: Multivariate binomiale logistische Regression der Anti-ADAMTSL5-Autoantikörper bei Nachweis von Osteoproliferationen in Röntgen- sowie Sonographiediagnostik der Hände, Füße, Achillessehne und Plantarfaszie unter Einbeziehung möglicher Störvariablen (Alter, BMI, Krankheitsdauer, Geschlecht, Nikotinkonsum).....	96
Abbildung 59: Abbildung der Gliadin-ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay)-Platte nach der Stopp-Reaktion mit H_2SO_4 (Schwefelsäure).....	98

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tabellarische Aufstellung der CASPAR-Kriterien (Classification criteria for the diagnosis of Psoriatic Arthritis).....	14
Tabelle 2: Einteilung des Schweregrades einer Psoriasis Arthritis (PsA) nach GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis).....	18
Tabelle 3: Berechnung des DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis).....	19
Tabelle 4: Fragenkatalog des Funktionsfragebogen Hannover (FFbH)	20
Tabelle 5: Health Assessment Questionnaire (HAQ).....	21
Tabelle 6: Mögliche Therapieoptionen einer Psoriasis Arthritis (PsA).....	26
Tabelle 7: Laborgeräte	32
Tabelle 8: Röntgen- und Sonographiegeräte	32
Tabelle 9: Chemikalien und Enzyme	33
Tabelle 10: Lösungen	33
Tabelle 11: Materialien des Anti-LL-37-Autoantikörper- Enzymgekoppelter Immunabsorptionstest (ELISA), aufgeschlüsselt nach Versuchsschritt	34
Tabelle 12 : Materialien des Anti-Calpastatin-Autoantikörper- Enzymgekoppelter Immunabsorptionstest (ELISA), aufgeschlüsselt nach Versuchsschritt	34
Tabelle 13: Materialien des Anti-ADAMTSL5-Autoantikörper- Enzymgekoppelter Immunabsorptionstest (ELISA), aufgeschlüsselt nach Versuchsschritt.....	34
Tabelle 14: Materialien des Anti-Gliadin-Autoantikörper- Enzymgekoppelten Immunabsorptionstests (ELISA), aufgeschlüsselt nach Versuchsschritt	35
Tabelle 15: Kurzprotokoll des Sandwich-ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) zur Bestimmung der Anti-LL-37-Autoantikörper	40
Tabelle 16: Tabellarische Darstellung der angewendeten Schritte zur Erstellung des Sandwich-ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) zur Bestimmung der Anti-Calpastatin-Autoantikörper.....	42
Tabelle 17: Kurzprotokoll des Sandwich-ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) zur Bestimmung der Anti-ADAMTSL5-Autoantikörper	43
Tabelle 18: Angewendete Schritte zur Erstellung des Sandwich-ELISA zur Bestimmung der Anti-Gliadin-Autoantikörper	43
Tabelle 19: Untersuchungsprotokoll zur Bestimmung der Osteoproliferativen Veränderungen der Hände und Füße im Röntgen.....	46
Tabelle 20: Untersuchungsprotokoll der sonographischen Untersuchung der Hände, aufgelistet nach der untersuchten Region. Die Auswertung erfolgte semiquantitativ, wenn an der jeweiligen Lokalisation eine Osteoproliferation (new bone formation, NBF) nachweisbar war. MCP = Metacarpalgelenk, PIP = proximales Interphalangealgelenke, DIP = distales Interphalangealgelenk	49
Tabelle 21: Untersuchungsprotokoll der sonographischen Untersuchung auf Osteoproliferationen der Füße.	50
Tabelle 22: Klinische Merkmale und Messwerte der Probanden bei Studieneinschluss	53
Tabelle 23: Klinische Merkmale der gesunden Kontrollen	53
Tabelle 24: Tabellarische Darstellung der Odds Ratio, Konfidenzintervalle und p-Werte von Alter, BMI, Krankheitsdauer, Geschlecht, Nikotinkonsum und Anti-LL-37-Autoantikörper bei röntgenologischem und sonographischem Nachweis der Osteoproliferationen an Händen, Achillessehne und Plantarfaszie.	89
Tabelle 25: Tabellarische Darstellung der Odds Ratio, Konfidenzintervalle und p-Werte von Alter, BMI, Krankheitsdauer, Geschlecht, Nikotinkonsum und Anti-Calpastatin-Autoantikörpern bei röntgenologischem und sonographischem Nachweis der Osteoproliferationen.....	93
Tabelle 26: Tabellarische Darstellung der Odds Ratio, Konfidenzintervalle und p-Werte von Alter, BMI, Krankheitsdauer, Geschlecht, Nikotinkonsum und Anti-ADAMTSL5-Autoantikörpern bei röntgenologischem und sonographischem Nachweis der Osteoproliferationen.....	97
Tabelle 27: Tabellarische Darstellung der Odds Ratio, Konfidenzintervalle und p-Werte von Alter, BMI, Krankheitsdauer, Geschlecht, Nikotinkonsum und Anti-Gliadin-Autoantikörpern bei röntgenologischem und sonographischem Nachweis der Osteoproliferationen	100

Für meine Familie und Freunde

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertation das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

1 Einleitung

1.1 Der Weg zur Psoriasis

Bereits in der Bibel, im 3. Buch Mose (Leviticus) 13:10, wird der Begriff ‚wildes Fleisch‘ geprägt. Dies schloss alle Hauterkrankungen ein, die mit einer Verdickung der Haut einhergehen. Dazu gehörte auch die Psoriasis (Saalman and Schlange-Schöninggen 1998).

Auch das griechische Wort „psora“, von dem sich der heutige Begriff der „Psoriasis“ ableitet, vereint in seiner Wortbedeutung – Schorf, Krätze, Räude – unterschiedliche Erkrankungen der Haut, angefangen von Lepra, über chronische Ekzeme und Neurodermitis bis zur Psoriasis (Greekllex 2023). Erst im 19. Jahrhundert wird die Psoriasis als eigenständige Erkrankung von den anderen schuppigen Hauterkrankungen durch den britischen Arzt Robert Willan abgegrenzt (Willan 1816). Bis zu diesem Zeitpunkt durchzieht die Geschichte wiederholt die Verwechslung der heute im deutschen als ‚Schuppenflechte‘ bezeichneten Erkrankung mit der Lepra. Aus diesem Grund kommt es vor allem im Mittelalter vor, dass die harmlose Form der Psoriasis mit der ansteckenden Lepra verwechselt wurde und die betroffenen Menschen auf dem Scheiterhaufen hingerichtet wurden (Saalman and Schlange-Schöninggen 1998). Heute wissen wir, dass die Psoriasis eine chronisch entzündliche, schuppige Hauterkrankung ist. Die wohl bekannteste Form der Psoriasis, die Psoriasis vulgaris, geht mit plaqueförmigen, meist juckenden, Hautveränderungen auf gerötetem Grund einher. Sie treten meist im Bereich der Streckseiten der Extremitäten auf. Zusätzlich können Nagelveränderungen im Sinne von Tüpfel- oder Krümelnägeln, bzw. Ölflecken auftreten (Saalman and Schlange-Schöninggen 1998, Plewig et al. 2020).



Abbildung 1: Nagelpsoriasis bei einer Psoriasis Arthritis mit Tüpfelnagel (Großzehe) und Krümelnägeln (alle Zehennägel)

Es gibt unterschiedliche Formen der Psoriasis, wie zum Beispiel die Psoriasis guttata mit tropfenförmigen Effloreszenzen, die Psoriasis inversa mit Auftreten an den Beugeseiten und in Hautfalten sowie die Psoriasis palmaris und plantaris, welche typischerweise an Hand- und Fußinnenflächen auftritt. Bei der Psoriasis pustulosa entwickeln sich zudem weiße, mit Leukozyten gefüllte, Bläschen (Plewig et al. 2020). Aufgrund der komplexen Ätiopathogenese der Psoriasis ist bis heute noch nicht abschließend geklärt, ob es sich bei diesen Erscheinungsformen um Unterformen, Varianten oder eigenständige Erkrankungen handeln.

Es konnten einige Faktoren identifiziert werden, welche mit einer Psoriasis assoziiert sind oder eine Zunahme der Krankheitsaktivität triggern können. Hierzu gehören neben genetischer Prädisposition, Herkunft, Verletzungen, Infektionen, Alkohol und Nikotin (Plewig et al. 2018, Saalman and Schlange-Schöningen 1998).

1.2 Psoriasis und Arthralgien - die Psoriasis Arthritis (PsA)

Die Psoriasis tritt mit einer Prävalenz von etwa 3 % in der Allgemeinbevölkerung auf (Springate et al. 2016). Im Mittel weisen etwa 20 % Prozent der Betroffenen (je nach Studie 7,7-42%) eine assoziierte Gelenkmanifestation, die Psoriasis Arthritis (PsA), auf (Haroon et al. 2013, Henes et al. 2014, Ibrahim et al. 2009, Jamshidi et al. 2008, Ogdie et al. 2012, Ogdie and Weiss 2015, Li et al. 2012, Mease et al. 2013, Radtke et al. 2009, Reich et al. 2009, Yang et al. 2011, Alenius et al. 2002, Puchner 2017). Die Unterschiede in den Prävalenzen sind am ehesten durch den unterschiedlichen Studienaufbau (prospektiv oder retrospektiv), Kategorisierungen, sowie Zugehörigkeiten zu unterschiedlichen ethnischen Gruppen begründet. Die Psoriasis tritt bei etwa 1,9 % der Afroamerikaner auf, wohingegen etwa 3,6% der Kaukasier von einer Psoriasis betroffen sind. Bei Afroamerikanern können leichtere psoriatische Läsionen aufgrund der Pigmentierung der Haut möglicherweise übersehen werden (Menter 2016).

In der Allgemeinbevölkerung weist die PsA eine Prävalenz von 0,3-1% auf (Gladman et al. 2005, Karmacharya et al. 2021a).

Die PsA gehört zur Gruppe der Spondyloarthritiden. Diese wird in fünf Subtypen eingeteilt:

- 1) axiale Spondylarthritis
- 2) undifferenzierte Spondylarthritis
- 3) enteropathisch-assoziierte Spondylarthritis
- 4) reaktive Spondylarthritis
- 5) Psoriasis Arthritis

Gemeinsames Merkmal dieser Subtypen ist die Seronegativität, das Fehlen von Rheumafaktoren (RF) und Antikörper gegen citrullinierte Peptide (ACPA). In etwa gleicher Häufigkeit sind Männer und Frauen von der PsA betroffen (Ogdie et al. 2012, Ngo et al. 2014).

1.2.1 Das Bild der Psoriasis Arthritis

Die klinischen Verläufe der PsA sind geprägt durch die verschiedenen Manifestationsformen und können so alle Nuancen von einer Mon-, über eine Oligo-, bis zu einer Polyarthritis, mit axialem und/oder peripherem Befallsmuster annehmen. Charakteristisch für die PsA ist eine asymmetrische Arthritis (Puchner 2017). Moll und Wright veröffentlichten im Jahr 1973 die Kriterien zur Einteilung der verschiedenen Formen der PsA basierend auf dem Befallsmuster und dem Aussehen der Gelenke (Moll and Wright 1973). Hierbei werden eine distal interphalangeale Arthritis (der Transversalbefall), eine mutilierende Arthritis, eine symmetrische Polyarthritis und eine asymmetrische Oligoarthritis unterschieden (Moll and Wright 1973). Auch die Spondylitis/Sakroiliitis wurde bereits durch Moll und Wright beschrieben (Moll and Wright 1973).

Die Inzidenz der Sakroiliitis bei Patienten mit einer PsA variiert je nach Studie, was auf Unterschiede in den verwendeten diagnostischen Kriterien und bildgebenden Verfahren zurückzuführen ist. Eine Magnetresonanztomographisch nachweisbare Sakroiliitis war in 37,8 % der Fälle detektierbar, wobei 47 % dieser Fälle unilateral auftraten (Braga et al. 2020). In einer anderen Studie wurde die Prävalenz der radiologischen Sakroiliitis auf etwa 25 % geschätzt (Furer et al. 2021, Haroon et al. 2017). Die Spondylitis bezeichnet das Auftreten entzündlicher Veränderungen an der Wirbelsäule, die als Befall des Achsenskeletts bezeichnet wird. Der Nachweis von HLA-B 27 (Humanes Leukozyten Antigen-B 27) ist mit dem Nachweis einer axialen Beteiligung im Rahmen der PsA assoziiert (Massy et al. 2022, Queiro et al. 2002, Coates et al. 2021). Aus dem positiven

Nachweis dieses Gens kann jedoch nicht auf eine solche Beteiligung geschlossen werden, da es nur assoziiert auftritt und nicht pathognomonisch ist (Gladman et al. 1986, Puchner 2017). Aufgrund der familiären Häufung, der hohen Übereinstimmungsraten bei eineiigen Zwillingen sowie der Assoziation zu bestimmten Humanen Leukozyten Antigenen (HLA - B13, - B17, - B 57, sowie - B 27, -Cw6 und -DR7), ist eine genetische Grundlage der Erkrankungen jedoch sehr wahrscheinlich (Puchner 2017, Plewig et al. 2020, Tiilikainen et al. 1980). Zusätzlich sind Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) im Bereich des Interleukin (IL)-12B-Gens, welches für die gemeinsame Untereinheit IL-12p40 des IL-12 und IL-23 kodiert, mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Psoriasis und PsA verbunden (Cargill et al. 2006, Zhu et al. 2013).

Meist treten die beschriebenen Manifestationen jedoch nicht isoliert auf und können sich im Verlauf der Erkrankung auch verändern oder vermischen (Puchner 2017). Weitere Manifestationen der PsA flossen nicht in die Kriterien von Moll und Wright ein (Moll and Wright 1973). Hierzu zählen die Enthesitis (Entzündungen der Sehnenansätze), die Daktylitis (diffuse Schwellung eines ganzen Fingers oder Zehs, unter Einbeziehung der Gelenke und Sehnen), Uveitis (entzündliche Veränderungen der Gefäßhaut, aufgebaut aus Corpus Ziliare (Ziliarkörper), Iris (Regenbogenhaut) und der Choroidea (Aderhaut)), und eine Nagelbeteiligung (Ölflecken, Tüpfelnägel bis hin zu Dystrophien und Onycholysen, s. Abbildung 1) (Lang 2019, Plewig et al. 2020).

Auch weitere extraartikuläre Beteiligungen und Komorbiditäten wurden nicht benannt (Moll and Wright 1973). Zu den Organmanifestationen außerhalb der Gelenke und Wirbelsäule zählen neben der Lunge, hier insbesondere die apikalen Lungenareale, die Aortenwurzel und der Gastrointestinaltrakt (McGonagle et al. 2001). Ein möglicher Erklärungsansatz für die inflammatorischen Prozesse im Bereich der apikalen Lungenareale und der Aortenwurzel ist der erhöhte biomechanische Stress der anatomischen Strukturen. Ähnlich wie im Bereich der Entesen werden hierbei die proinflammatorischen Zytokine und Transkriptionsfaktoren hochreguliert. Hierdurch wird das Gleichgewicht der normalen Gewebemöostase von der Reparatur hin zur Entzündung verschoben (McGonagle et al. 2001). Ein wichtiger Faktor scheint hierbei der NFκB (Nukleärer Faktor "Kappa-Leichtketten-Verstärker" von aktivierten B-Zellen) zu sein. Er fungiert als Bindeglied zwischen mechanischen Reizen und der Genexpression (McGonagle et al. 2001). Die additiven und synergistischen Effekte scheinen jedoch nicht nur den Weg von NFκB und die anschließende Ausschüttung von Tumornekrosefaktor-

alpha (TNF- α) zu betreffen. Auch autoreaktive Lymphozyten scheinen eine Rolle zu spielen. Zudem wird eine Assoziation mit dem Auftreten von Infekten beschrieben (McGonagle et al. 2001). Eine Beteiligung des Gastrointestinaltrakts scheint bei der Entwicklung einer PsA aufgrund der dauerhaften Besiedlung durch Bakterien ebenfalls eine Rolle zu spielen (McGonagle et al. 2001). Somit gibt es verschiedene Erklärungen für das Auslösen einer Entzündungsreaktion und der Expression proinflammatorischer Gene im Rahmen der PsA.

Bei Patienten mit einer Psoriasis ist das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Dies zeigt sich darin, dass die Psoriasis ein unabhängiges Risiko für einen Myokardinfarkt darstellen kann (Gelfand et al. 2006, Elmets et al. 2019). Zudem deuten wissenschaftliche Arbeiten darauf hin, dass Erkrankungen, die über den Signalweg der T-Helfer-Zellen (Th1) entstehen, mit einer erhöhten kardiovaskulären Letalität assoziiert sind. Dies ist bei der Psoriasis der Fall. Die Krankheitsaktivität verstärkt den Effekt (Ahlehoff et al. 2011, Elmets et al. 2019). Durch die systemische Inflammation wurden vermehrt eine endotheliale Dysfunktion und eine Hyperkoagulabilität beobachtet, die die Bildung von Arteriosklerose und Thromben fördern (Visser et al. 2021, Boehncke 2018). In unterschiedlichen Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer Psoriasis signifikant häufiger einen Diabetes mellitus, eine Dyslipidämie, einen arteriellen Hypertonus, einen Myokardinfarkt und einen höheren Body-Mass-Index aufwiesen (Gelfand et al. 2006, Elmets et al. 2019). Das erhöhte kardiovaskuläre Risikoprofil lässt sich neben dem Th1-Zell-Weg auch durch den gemeinsamen inflammatorischen Pathomechanismus erklären, der wiederum von Th17-Zellen, Monozyten und oxidativem Stress vermittelt wird (Packard et al. 2009, Armstrong et al. 2011b, 2011a, Späh 2008). Zusätzlich liegt der Nikotinkonsum bei Patienten mit einer Psoriasis oder PsA höher als in der Allgemeinbevölkerung (Haugeberg et al. 2021, Takeshita et al. 2017).

Sowohl Krankheitsdauer als auch die Schwere der Erkrankung sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert, vor allem in der Altersgruppe der 40-59-Jährigen (Armstrong et al. 2013, Exarchou et al. 2024, Elalouf et al. 2020). Im höheren Lebensalter nehmen die Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Psoriasis oder PsA hinsichtlich der Mortalität ab (Springate et al. 2016).

Die PsA ist mit einem erhöhten Risiko für chronische Nierenerkrankungen und Nierenerkrankungen im Endstadium assoziiert. Mehrere Studien haben diesen Zusammenhang nachgewiesen und die Auswirkungen systemischer Entzündungen und

Komorbiditäten auf die Nierenfunktion hervorgehoben (Wan et al. 2013, Lee et al. 2019, Jing et al. 2023).

Die Prävalenz und Inzidenz von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ist bei Patienten mit einer Psoriasis erhöht (Haugeberg et al. 2021, Takeshita et al. 2017). Patienten, die an Psoriasis oder PsA leiden, zeigen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine erhöhte Prävalenz von Angstzuständen, Depressionen und Suizidalität (Mathew and Chandran 2020, Kurd et al. 2010, Wu et al. 2017). Dies stellt Ärzte vor eine zusätzliche Herausforderung. Insbesondere Nagel- und Hautveränderungen, welche das Erscheinungsbild verändern und entstehend auf andere Menschen wirken können, können zu einer zunehmenden psychischen Belastung führen (Harvima et al. 1996, Elmets et al. 2019). Patienten mit PsA leiden häufig unter Gefühlen der Entfremdung, wahrgenommener Diskriminierung und sozialem Rückzug, die sich noch verschlimmern, wenn die Hautveränderungen sichtbar sind und nicht durch Kleidung verdeckt werden können (Elmets et al. 2019). Die Nagelpsoriasis geht mit einer höheren Krankheitsaktivität und schlechteren Lebensqualität einher, was die psychische Belastung weiter erhöht (Mease et al. 2021).

Eine adäquate Beratung und Behandlung der Patienten erfordert eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Fachdisziplinen wie Rheumatologie, Dermatologie und Psychosomatik. Dies ist notwendig, um mögliche negative Einflüsse frühzeitig zu diagnostizieren und entsprechende therapeutische Maßnahmen einzuleiten (Radtke et al. 2011, Huang et al. 2024). Das American College of Rheumatology betont die Relevanz der Identifizierung und Behandlung der psychischen Belastung von PsA-Patienten, um eine Optimierung der Behandlungsergebnisse zu erzielen (Singh et al. 2019).

1.2.2 Pathogenese

Die Pathophysiologie der Psoriasis und PsA sind geprägt durch Mechanismen des angeborenen und erworbenen Immunsystems. Die psoriatischen Herde weisen Aspekte von Autoinflammation und Autoimmunität auf, welche sich überschneiden und verstärken können (Rendon and Schäkel 2019, Kölliker Frers et al. 2021).

Die Entwicklung der Psoriasis erfolgt möglicherweise durch ein Trauma, ähnlich dem Köbner-Phänomen, oder durch das Eindringen von Krankheitserregern. Über die Interaktion der Keratinozyten mit dem angeborenen und erworbenen Immunsystem entsteht im weiteren Verlauf eine Erhaltungsphase, welche durch einen klinisch

chronischen Verlauf gekennzeichnet ist (Liang et al. 2017). Durch Verletzung der Keratinozyten werden Cathelicidine, unter anderem LL-37 (Humanes Cathelicidin 37), aber auch ADAMTSL5 (A disintegrin-like and metalloproteinase domain with thrombospondin type 1 motifs-like protein – ein desintegrin-ähnliches und Metalloproteinase-Domäne mit Thrombospondin-Typ-1-Motiven-ähnliches Protein) sezerniert. Durch die Bindung an Desoxyribonukleinsäure (DNA) anderer geschädigter Zellen kann LL-37 Toll-like-Rezeptoren von dendritischen Zellen binden und diese aktivieren (Schön 2019). Die ausgeschütteten Interferone (α und β) fördern die Reifung weiterer dendritischer Zellen und sind an der Differenzierung der T-Zellen mit Bildung von unter anderem Interferon γ und Interleukin-17 beteiligt. Mit Aktivierung des erworbenen Immunsystems durch die Beteiligung und Differenzierung der T-Zellen wird die Erhaltungsphase der chronischen Entzündung gesteuert. Als Bindeglied zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem kommt vor allem den Th 17-Zellen eine wichtige Rolle zu (Rendon and Schäkel 2019, Dombrowski et al. 2010).

Über die ausgeschütteten Interleukine werden die Keratinozyten zur verstärkten Proliferation angeregt. Die aktivierten Keratinozyten unterhalten ihrerseits durch die Ausschüttung von Typ-I-Interferonen den Kreislauf durch Aktivierung der dendritischen Zellen s. Abbildung 2 (Rendon and Schäkel 2019).

Nicht nur die Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems schütten proinflammatorische Mediatoren (unter anderem TNF- α und Interleukine) aus, sondern auch die Keratinozyten. Durch die Hyperproliferation sowie verminderte Apoptose und hierdurch entstehende Hypoxie werden pro-angiogene Faktoren, wie Angiopoetine und der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF), direkt durch die Keratinozyten sezerniert. Dies führt zu einer Proliferation der Endothelzellen und zur Neoangiogenese (Sych et al. 2023, Heidenreich et al. 2009, Rosenberger et al. 2007).

Durch Vasodilatation und Schrankenstörung wandern zunehmend Monozyten aus dem Blut in das betroffene Gewebe und verbleiben als ortsständige Makrophagen mit Produktion von TNF- α , IL-12 und -23 (Rendon and Schäkel 2019).

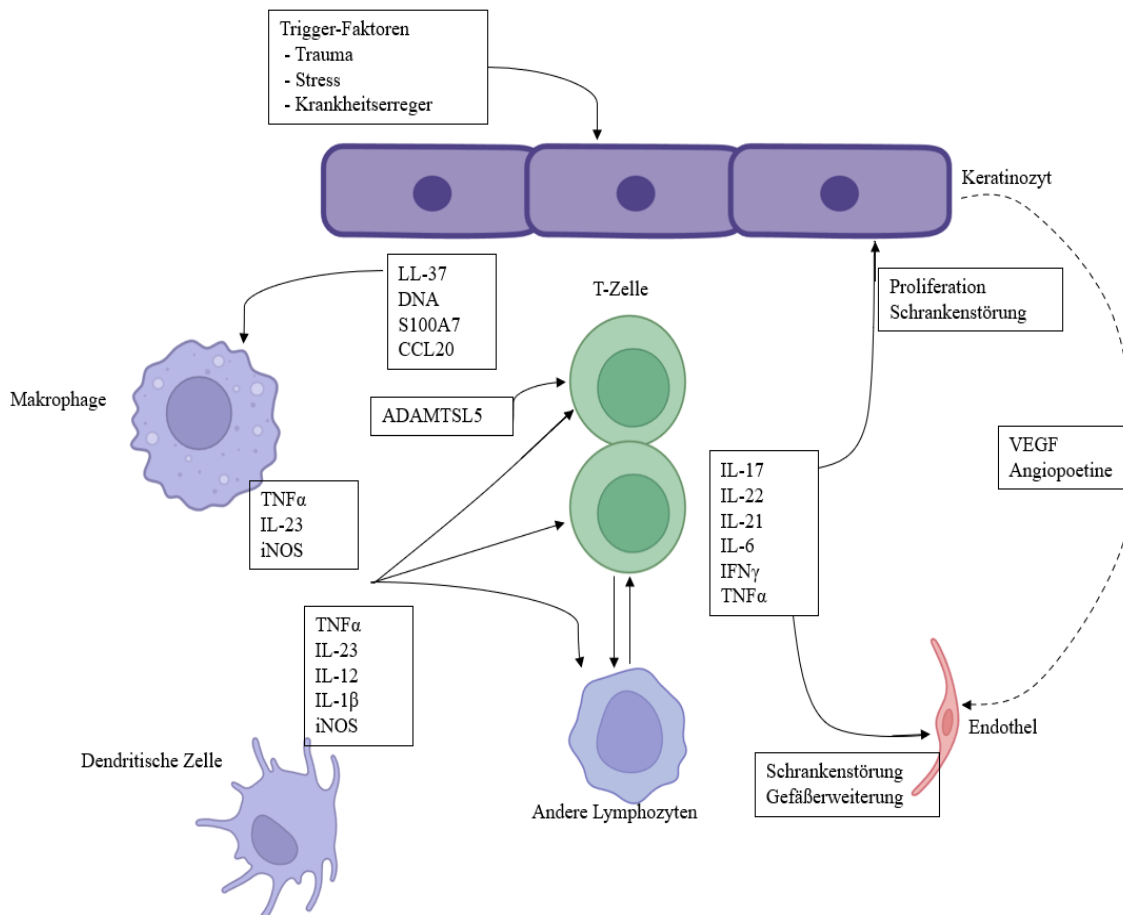


Abbildung 2: Inflammatorischen Prozesse der Haut bei Psoriasis

Über äußere Trigger-Faktoren werden die Keratinozyten geschädigt, wodurch es zu einer Ausschüttung von unter anderem LL-37, ADAMTSL5 und Desoxyribonukleinsäure (DNA) kommt. Über diese Mediatoren werden dendritische Zellen aktiviert und Monozyten als ortsständige Makrophagen rekrutiert, welche ihrerseits durch Sezernierung weiterer Entzündungsmediatoren T-Zellen und weitere Lymphozyten aktivieren. Durch die Ausschüttung von Interleukinen (IL), Interferonen (IFN) und Tumornekrosefaktor Alpha (TNF- α) werden sowohl die Keratinozyten als auch das Endothel zur Proliferation angeregt. Schrankenstörungen und Gefäßerweiterung sind die Folge, wodurch weitere Immunzellen einwandern können und den chronischen Entzündungsprozess unterhalten.

LL-37 = humanes Cathelicidin 37, ADAMTSL5 = A disintegrin-like and metalloproteinase domain with thrombospondin type 1 motifs-like 5 protein, iNOS = induzierbare Stickstoffmonooxid-Synthase, S100 = kalziumbindende Proteine, VEGF = vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Quelle: eigene Darstellung, erstellt mit BioRender.com

Ähnliche Prozesse wie in der Haut konnten auch im Synovium, der Gelenkinnenhaut, bei Patienten mit einer PsA nachgewiesen werden. Die inflammatorischen Prozesse wurden jedoch deutlich häufiger im Rahmen einer Synovitis bei einer Osteoarthritis und der rheumatoiden Arthritis (RA) untersucht (Burke et al. 2019, Rendon and Schäkel 2019, McInnes and Schett 2011).

Die Aktivierung von dendritischen Zellen und T-Zellen wird durch antigenpräsentierende Zellen induziert, welche wiederum über Zytokine Einfluss auf B-Zellen und Makrophagen ausüben. Die B-Zellen tragen wiederum durch die Produktion von Immunglobulinen und deren Komplexierung zur Einwanderung weiterer Zellen bei. Die Aktivierung der Makrophagen fördert durch die Bildung von VEGF die Proliferation von

synovialen Fibroblasten und Endothelzellen, was eine Vasodilatation und Neoangiogenese anregt (Tenazinha et al. 2022). Durch die entstehende Schrankenstörung können weitere Entzündungszellen leichter in das Synovium einwandern (Burke et al. 2019).

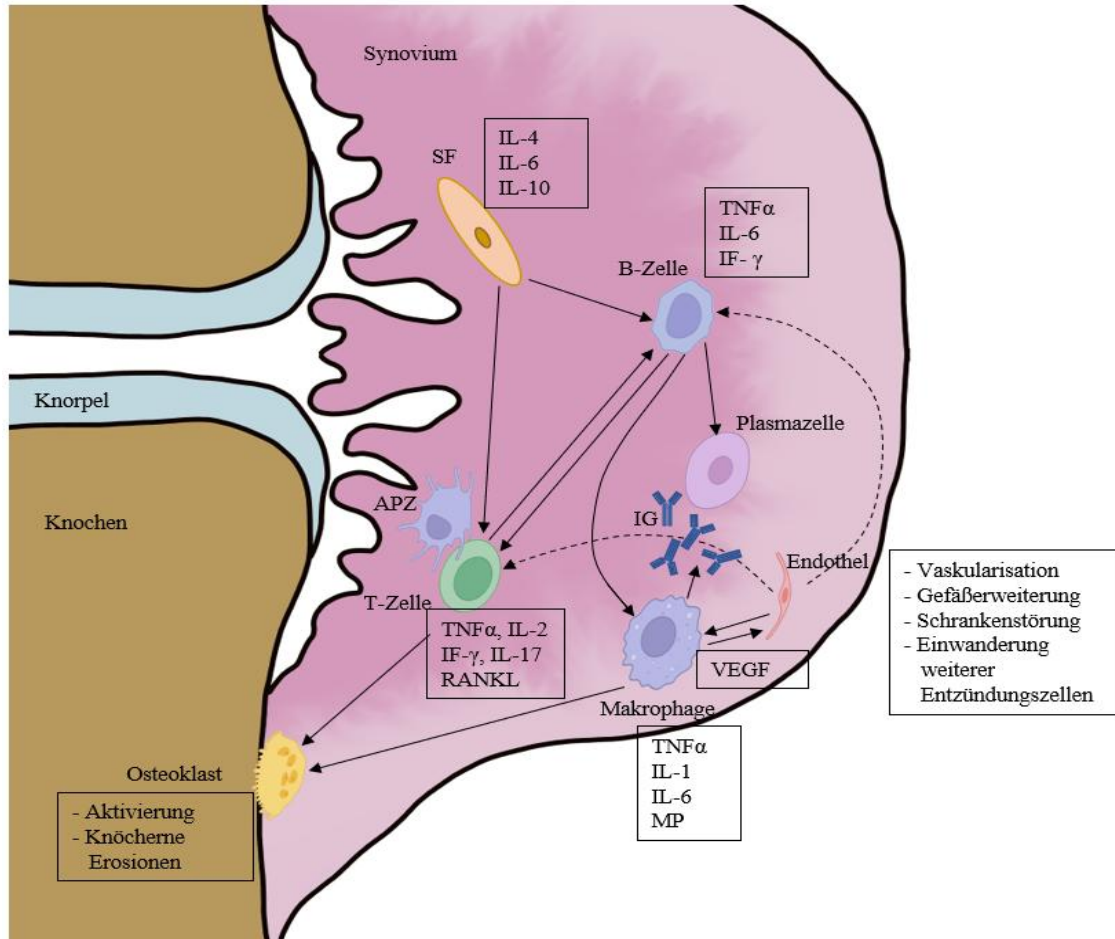


Abbildung 3: Inflammatorischen Prozesse des Gelenkes

Über eine vermehrte Anzahl Antigenpräsentierender Zellen (APZ), unter anderem dendritischer Zellen, aber auch B-Zellen und Makrophagen, wird eine T-Zell-vermittelte Immunreaktion ausgelöst und verstärkt. Die T-Zellen vermitteln zytokinabhängig (unter anderem Interleukine (IL), Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) und Interferonen (IFN)) eine weitere Ausschüttung von Entzündungsmediatoren aus Makrophagen und synovialen Fibroblasten (SF). Über diesen Kreislauf aus gegenseitiger Aktivierung wird der chronische Entzündungsprozess unterhalten. Immunglobuline (IG) führen durch Komplexbildung zu einer weiteren Einwanderung von Entzündungszellen aus dem Blut. Die Migration der Zellen wird durch eine gesteigerte Gefäßneubildung und -erweiterung, gesteuert durch die Ausschüttung von vaskulärem endothelialelem Wachstumsfaktor (VEGF) aus den Makrophagen unterstützt. Zusätzlich fungieren Makrophagen als Vorläuferzellen von Osteoklasten und regen die Bildung von Osteoklasten an. Zusammen mit Entzündungsmediatoren bindet das von den T-Zellen ausgeschüttete RANKL (Rezeptor-Aktivator des Nuklearfaktor- κ B-Liganden) an Osteoklasten und stimuliert Aktivierung und Differenzierung dieser.

MP = Metalloproteinase; Quelle: Eigene Darstellung

In der Gruppe der Spondyloarthritiden, zu der auch die PsA gezählt wird, sind führend Enthesitiden nachweisbar. Hierbei handelt es sich um eine Inflammation der Ansatzstellen von Bändern, Sehnen und Gelenkkapseln am Knochen (Schett 2014, Mease

2020). Die Enthesitis ist ein zentrales Merkmal der PsA und wird durch mechanischen Stress und genetische Prädisposition beeinflusst. Proinflammatorische Mediatoren wie IL-17 und TNF- α sowie die Infiltration von angeborenen Immunzellen spielen eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung der Enthesitis (Araujo and Schett 2020, Schett et al. 2017).

Eine chronische Enthesitis führt zur Bildung von Enthesiophyten (knochenartige Auswüchse) und Syndesmophyten (Verknöcherungen der Wirbelsäule) (Araujo and Schett 2020). In erster Linie ist der subchondrale Knochen im Bereich der Entesen betroffen. Dieser wird von Entzündungszellen, unter anderem Lymphozyten und Plasmazellen, infiltriert, wodurch Erosionen entstehen. Im Gegensatz zur direkten Umgebung der Gelenke kommt es im Bereich der Entesen im Verlauf zu einer Proliferation von Bindegewebe (Laloux et al. 2001, Schett et al. 2017). Neben den Lymphozyten zeigt sich eine führende Infiltration von Makrophagen im Faserknorpel und T-Zellen im subchondralen Knochen der Entesen (Schett 2014, McGonagle et al. 2002). TNF- α ist das führende Zytokin, welches durch Makrophagen produziert wird. Dies ist ein entscheidender Grund, warum eine TNF- α -Blockade bei einer Enthesitis eine Therapiemöglichkeit darstellt (McGonagle et al. 2002, Perrin 2021, Schett et al. 2017).

Knochenumbauprozesse

Der physiologische Knochenstoffwechsel ist geprägt durch ein Gleichgewicht der Osteoklasten- und Osteoblastenaktivität. Bei Patienten mit einer PsA sind sowohl Erosionen als auch Osteoproliferationen nachweisbar. Dies deutet darauf hin, dass Mechanismen der Knochenresorption und verstärkten Osteoproliferation parallel stattfinden können (Schett 2014, Paine and Ritchlin 2018).

Knöcherne Erosionen entstehen bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen durch eine Inflammation an der Grenzfläche von Synovium und Knochen (McInnes and Schett 2011, Burke et al. 2019). Die Differenzierung und Aktivierung von Osteoklasten wird insbesondere durch Zytokine vorangetrieben, wobei der makrophagenstimulierende Faktor sowie der Rezeptor-Aktivator des NF- κ B-Liganden (RANKL) von Bedeutung sind. RANKL wird von aktivierten T-Zellen ausgeschüttet. Des Weiteren begünstigen diese Faktoren die Invasion der Osteoklasten in die an den Gelenkknorpel angrenzenden Periostflächen. Die Aktivität der Osteoklasten wird auch durch proinflammatorische Zytokine (hauptsächlich TNF- α , IL-17 und IL-23) beeinflusst. Die Resorption von Knochen wird durch Osteoklasten initiiert, die Protonen sezernieren und dadurch die

Ansäuerung des Extrazellularraumes bewirken, in dessen Folge Kalziumphosphat gelöst wird. (Auréal et al. 2020). Durch die Zerstörung von mineralisiertem Gewebe, einschließlich mineralisiertem Knorpel und subchondralem Knochen, entstehen Resorptionsgruben, sogenannte Erosionen (McInnes and Schett 2011, Larrouture et al. 2021). Die Osteoblastendifferenzierung wird unter anderem durch Dickkopf- verwandte Proteine und Sklerostin, gehemmt. Neben den aktivierenden Eigenschaften der proinflammatorischen Moleküle, vor allem TNF- α , Interleukin 1 und 6, auf die Osteoklasten, haben diese auch eine hemmende Wirkung auf die Osteoblasten, wodurch die Reparatur der Erosionen verhindert wird (s. Abbildung 3) (Auréal et al. 2020).

Eine Form der nahezu maximalen Destruktion und Osteolyse wird auch im deutschen Sprachraum als „Pencil-in-Cup-Phänomen“ (PIC) bezeichnet. Hierbei führen die erosiven Veränderungen und Mutilationen zu einem typischen radiographischen Erscheinungsbild als ob ein „Bleistift in einer Tasse“ steckt (s. Abbildung 4) (Ory et al. 2005).

Radiographisch sind bei der PsA neben den Erosionen jedoch auch Knochenneubildungen, Enthesiophyten, Nagelkranzveränderungen und Kapselverkalkungen nachweisbar (Schett 2014, Crespo-Rodríguez et al. 2021).

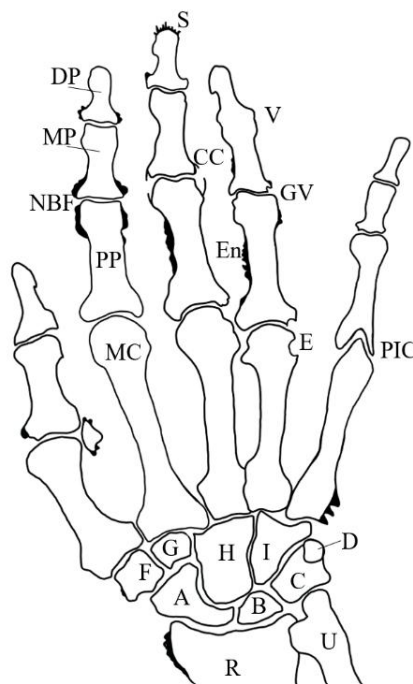


Abbildung 4: Darstellung der knöchernen Veränderungen der Psoriasis Arthritis an der rechten Hand. In schwarz sind die typischen Knochenanbauten markiert. Quelle: Eigene Darstellung

CC = Kapselverkalkungen, E = Erosion, En = Enthesiophyten, GV = Gelenkspaltverschmälerung, NBF = gelenknahe Osteoproliferationen, PIC = Pencil in Cup-Phänomen (Bleistift in Tasse), S = Spikuläe, V = vollständige knöcherne Verschmelzung, A = Os scaphoideum, B = Os lunatum, C = Os triquetrum, D = Os pisiforme, F = Os trapezium, G = Os trapezoideum, H = Os capitatum, H = Os hamatum, MC = Os

metacarpale, PP = proximale Phalanx, MP = mittlere Phalanx, DP = distale Phalanx, R = Radius, U = Ulna

Das Auftreten der Osteoproliferationen ist bislang vor allem in der axialen Spondyloarthritis (SpA) untersucht worden (Jacques et al. 2014, Lems et al. 2022). Hier führen die osteoproliferative Prozesse beispielsweise zur Bildung der sogenannten Syndesmophyten im Bereich der Wirbelsäule (Tan et al. 2015).

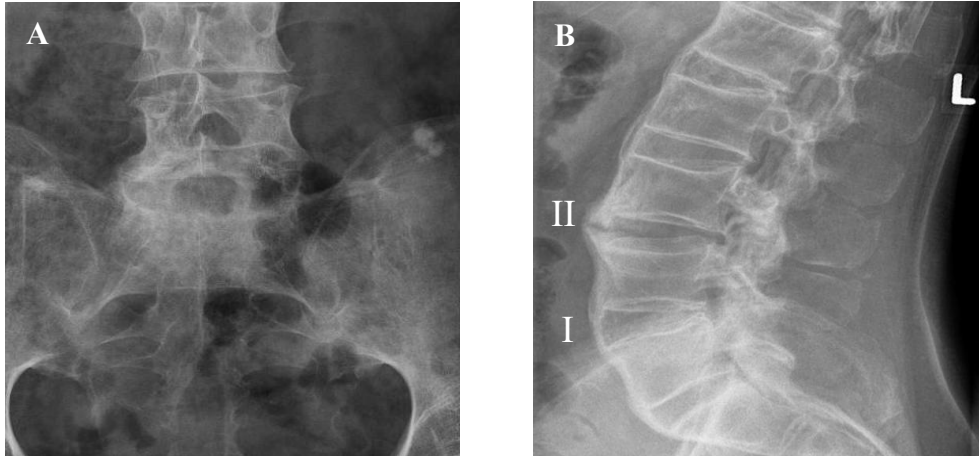


Abbildung 5: Röntgenaufnahme der Iliosakralgelenke (A) und der Lendenwirbelsäule seitlich (B)
(A) Darstellung einer beidseitigen Iliosakralarthritis mit vollständiger knöcherner Überbauung; (B) Nachweis von Syndesmophyten und einer vorderen Längsbandverkalkung (I) sowie im Vergleich eines degenerativen Spondylophyten (II)

Die Pathophysiologie der Osteoproliferation bei der PsA ist durch ein komplexes Zusammenspiel von proinflammatorischen Zytokinen, Immunzellen und Signalwegen gekennzeichnet, die sowohl zu Knochenerosion als auch zu Knochenneubildung führen. Wichtige Zytokine wie $\text{TNF-}\alpha$, IL-17 und RANKL spielen bei diesem Prozess eine entscheidende Rolle. $\text{TNF-}\alpha$ und IL-17 sind maßgeblich am entzündlichen Milieu der PsA beteiligt und fördern die Osteoklastenbildung und die Knochenresorption (Lin et al. 2022, Raimondo et al. 2017, Ritchlin et al. 2003). Insbesondere $\text{TNF-}\alpha$ fördert die Rekrutierung von Osteoklastenvorläufern (Lin et al. 2022). Darüber hinaus wurde der Wnt-Signalweg, insbesondere Wnt5a, mit der PsA in Verbindung gebracht. Wnt5a wird in Gegenwart von $\text{TNF-}\alpha$ hochreguliert und trägt zur Aktivierung von Osteoklasten und zur Rekrutierung von Osteoklastenvorläufern bei (Lin et al. 2022, Tian et al. 2019). Dieser Signalweg ist auch an den Interaktionen zwischen Immunzellen und Knochenzellen beteiligt, die sowohl zur Knochenerosion als auch zur Knochenneubildung führen. Die Enthesitis, ein Kennzeichen der PsA, ist durch eine Entzündung an den Stellen gekennzeichnet, an denen Sehnen oder Bänder in den Knochen eindringen. Diese chronische Entzündung kann zur Knochenneubildung führen, was wiederum zur Bildung

von Enthesophyten und Syndesmophyten beiträgt (Araujo and Schett 2020). Das chronische Entzündungsmilieu, das durch Zytokine wie IL-17 und TNF- α angetrieben wird, fördert die Differenzierung von Osteoblasten und die Bildung neuer Knochen (Araujo and Schett 2020).

1.2.3 Von der Theorie zur Praxis – Diagnostik der PsA

Aufgrund der unterschiedlichen Verlaufs- und Manifestationsformen der PsA ist eine detaillierte Anamnese, einschließlich Familienanamnese und Fragen nach Morgensteifigkeit, Gelenkschwellungen, Gelenk- und Rückenschmerzen für die Diagnosestellung unerlässlich (Elmets et al. 2019, Menter 2016, Kimball et al. 2008). Im Rahmen der körperlichen Untersuchung erfolgt eine Erhebung des Haut-, Gelenk- und Wirbelsäulenstatus (Müller and Zeidler 1997).

Die Inspektion des Integuments nimmt eine zentrale Stellung in der körperlichen Untersuchung ein, da sich psoriatische Effloreszenzen auch in geringfügiger Ausprägung oder in versteckter Lokalisation im Bereich des Nabels, des Gehörgangs oder des Anogenitalbereichs manifestieren können (Adebajo et al. 2016). Das Auftreten der Psoriasis an mehreren Körperstellen ist mit der Entwicklung einer PsA assoziiert (Ziade et al. 2022, Ocampo D and Gladman 2019).

Eine Arthritis und Enthesitis können auch den Hautveränderungen vorangehen und so eine Diagnosestellung und Abgrenzung zu anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen erschweren. In etwa 10 % der Fälle können die Arthritiden bis zu 20 Jahre vor der Psoriasis auftreten (Ziade et al. 2022, Puchner 2017). In den meisten Fällen tritt eine Psoriasis zeitlich vor (etwa 75 %) oder gleichzeitig mit den Arthritiden und Tendinitiden auf (Puchner 2017). In diesem Kontext ist es von entscheidender Bedeutung, dass die behandelnden Fachdisziplinen, wie beispielsweise die Allgemeinmedizin oder Dermatologie, auch auf Arthralgien und Dorsalgien eingehen, um eine frühzeitige rheumatologische Vorstellung zu initiieren (Khraishi et al. 2012, Tinazzi et al. 2012). Bei etwa 4 % der Patienten treten nie psoriatische Hautläsionen auf (PsA sine Psoriase) (Puchner 2017, Ziade et al. 2022).

Erst im Jahr 2006 wurden die CLASSification criteria for the diagnosis of Psoriatic Arthritis (CASPAR-Kriterien) als Klassifikationskriterien für die PsA veröffentlicht (s. Tabelle 1) (Taylor et al. 2006). Die Anwendung von Klassifikationskriterien ist insbesondere im Rahmen von Studien von großer Relevanz, da sie die Erreichung eines möglichst homogenen Studienkollektivs ermöglicht. Im weiteren Verlauf erfolgte die

Anwendung der CASPAR-Kriterien in Kohorten mit früher PsA, retrospektiven Analysen und in der primären Gesundheitsversorgung. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass es sich hierbei nicht um Diagnosekriterien im eigentlichen Sinne handelt (Leung et al. 2018, Crespo-Rodríguez et al. 2021). Schwierigkeiten können sich insbesondere bei grenzwertigen oder nicht eindeutigen Befunden bzw. in einer frühen Phase der Erkrankung ergeben. Die Verwendung der CASPAR-Kriterien setzt das Vorliegen von Schmerzen, Schwellung und/oder Steifigkeit in einem oder mehreren Gelenken sowie entzündliche Veränderungen an Wirbelsäule, Sehnen oder Sehnenansätzen voraus. Zudem müssen mindestens drei Punkte aus den folgenden Kategorien bestehen:

	Kriterien	Punkte
1.	Aktuelle Psoriasis - beurteilt durch einen Rheumatologen/Dermatologen	2
2.	Eigenanamnese einer Psoriasis, falls aktuell nicht vorhanden	1
3.	Familienanamnese einer Psoriasis bei Verwandten 1. oder 2. Grades - wenn 1. und 2. nichtzutreffend	1
4.	Aktuelle psoriatische Nageldystrophie - einschließlich Onycholysen, Tüpfelnägel, Hyperkeratose	1
5.	Negativer Rheumafaktor - bevorzugt ELISA	1
6.	Aktuelle Daktylitis (Schwellung ganzer Finger/Zeh)	1
7.	Anamnese einer Daktylitis - diagnostiziert durch einen Rheumatologen	1
8.	Juxtaartikuläre Knochenneubildung - Standard-Röntgen von Händen und Füßen (keine Osteophyten)	1

Tabelle 1: Tabellarische Aufstellung der CASPAR-Kriterien (Classification criteria for the diagnosis of Psoriatic Arthritis)

Voraussetzung für die Anwendung ist eine entzündlich muskuloskelettale Erkrankung; die Punkte werden addiert. Werden mehr als 3 Punkte erreicht, kann die Erkrankung als Psoriasis Arthritis eingeordnet werden.

Die CASPAR-Kriterien weisen eine Sensitivität von 91,4 % und eine Spezifität von 98,7 % auf (Taylor et al. 2006). Sie stellen gegenwärtig die am häufigsten in Studien implementierten Klassifikationskriterien dar. Ihre einfache Anwendbarkeit, hohe Sensitivität und Spezifität sind hierfür maßgeblich. Zudem können sie auch ohne Hautmanifestation angewendet werden (Leung et al. 2018). Weitere Klassifikationskriterien, wie die von Moll und Wright, haben sich im Laufe der Zeit vermutlich nicht durchgesetzt, da ein negativer RF und eine Psoriasis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorliegen müssen (Leung et al. 2018, Moll and Wright 1973). Die von Vasey und Espinoza entwickelten Klassifikationskriterien erwiesen sich in der Praxis als einfach anwendbar. Sie forderten das Vorhandensein einer Arthritis oder Spondylitis sowie typische radiologische Muster der PsA. Diese Kriterien sollten dazu beitragen, die

PsA von anderen Arthritiden, insbesondere der rheumatoiden Arthritis, zu unterscheiden, indem der Zusammenhang mit einer Psoriasis und dem Fehlen des Rheumafaktors hervorgehoben wurde. Die beschriebenen radiologischen Veränderungen manifestieren sich jedoch in der Regel im späteren Verlauf der Erkrankung. Zudem wurden nur wenige Validierungsstudien durchgeführt, sodass sie keinen Eingang in die klinische Routine fanden (Leung et al. 2018).

1.2.3.1 Bildgebung

Juxtaartikuläre Knochenneubildungen sind Teil der CASPAR-Kriterien, was die Relevanz einer Diagnostik der Knochenneubildungen unterstreicht. Sie sind spezifisch für die PsA und ermöglichen somit eine Abgrenzung zu anderen rheumatologischen Erkrankungen (s. Tabelle 1) (Taylor et al. 2006). Aus diesem Grund wird die Anfertigung von Röntgenaufnahmen der Hände und Füße bei Patienten mit einer PsA empfohlen. Darüber hinaus fungiert die Röntgendiagnostik als Instrument zur Verlaufskontrolle der PsA (Crespo-Rodríguez et al. 2021).



Abbildung 6: Röntgenaufnahme der Hände im dorsovolaren Strahlengang (A) und der Füße im dorsoplantaren Strahlengang (B)
Darstellung charakteristischer psoriatischer Veränderungen mit gelenknahen Knochenneubildungen (NBF), Erosionen (E), Enthesiophyten (En) und Spikulae (S)

In der RA konnte nachgewiesen werden, dass neben der Röntgenuntersuchung und der Magnetresonanztomographie (MRT) die Sonographie eine sehr gute Möglichkeit bietet, Erosionen zu detektieren (Filippucci et al. 2019, Mathew et al. 2016, Salaffi et al. 2014). Zudem ist die Sonographie in der Regel ubiquitär zugänglich, kosteneffektiv und einfach in der Umsetzung. Im Gegensatz zum Röntgen weist die Sonographie eine hohe Spezifität auf. Die Sensitivität hängt jedoch stark von der Erfahrung des Untersuchers ab (Hassan et al. 2019). Bislang existieren keine wissenschaftlichen Daten, welche die

sonographische Detektion von Knochenneubildungen bei einer PsA im Rahmen einer systematischen Untersuchung beleuchten. Die Auswertung der wissenschaftlichen Literatur zeigt, dass unterschiedlichen Untersuchungsmethoden bei der PsA, darunter Röntgendiagnostik, MRT und auch Computertomographie (CT), eine hohe Relevanz zukommt (Ziegeler et al. 2020, Draghi et al. 2022). Die Bedeutung und zunehmende Relevanz der Sonographie wird in der Literatur wiederholt betont, allerdings wird sie bislang hauptsächlich zum Nachweis von Enthesitis, Synovitis, Tenosynovitis, Erosionen und Daktylitis angewendet (Hum et al. 2023).

Das Auftreten von Knochenerosion und -neubildung wird bislang mithilfe von Röntgenaufnahmen erfasst. Lange wurde den Erosionen jedoch eine größere Bedeutung zugesprochen als den Osteoproliferationen. Die Untersuchung der Gelenke mittels CT ermöglicht eine detailliertere Beschreibung der knöchernen Veränderungen. Dabei zeigen sich die Erosionen durch die gleichzeitig auftretenden Knochenproliferationen in einer flaschenhalsähnlichen Form. Diese computertomographische Veränderung des Knochens wurde bei der RA nicht nachgewiesen (Schett 2014). Auch können unter Zuhilfenahme der CT Sklerosen und Gelenkspaltveränderungen (von Verengung bis zur Ankylose) deutlich besser beurteilt werden. Die CT bietet sich insbesondere bei komplexen Gelenken, wie Schulter, Becken oder Iliosakralgelenken, an (Crespo-Rodríguez et al. 2021). Der Vorteil der Untersuchung mittels CT liegt in der deutlich besseren Ortsauflösung im Vergleich zur Röntgendiagnostik. Sie wird jedoch in der Regel nicht zur Beurteilung der Krankheitsaktivität eingesetzt (Crespo-Rodríguez et al. 2021). Dagegen kann die MRT Hinweise für eine Krankheitsaktivität der PsA liefern. Die Hinzunahme von Kontrastmitteln oder spezifischen Techniken ermöglicht eine ausgezeichnete Visualisierung entzündlicher Prozesse. Allerdings ist diese Methode auch mit einem hohen Zeitaufwand verbunden und fokussiert sich in der Regel auf einzelne Bereiche des Bewegungsapparats (Crespo-Rodríguez et al. 2021). In der bildgebenden Diagnostik der Wirbelsäule hat sich die MRT nach wie vor als das Verfahren der Wahl etabliert, um den Nachweis von Spondylitis und Iliosakralarthritis zu erbringen. (Sieper and Poddubnyy 2017).

Die Positronen-Emissions-Tomographie wird in einem hybriden Verfahren mit der CT kombiniert und ermöglicht so die genaue Lokalisation stoffwechselaktiver Areale. Durch den Einsatz radioaktiv markierter Glucose können sowohl Gelenk- als auch extraartikuläre Manifestationen detektiert werden. Sie wird jedoch aufgrund der hohen Strahlenbelastung nicht primär zur Diagnostik einer Arthritis eingesetzt, sondern

vielmehr zur Abklärung möglicher Differentialdiagnosen (z.B. Tumor, Abszess) (Hotta et al. 2020).

Ein weiteres neues diagnostisches Verfahren zur schnellen, nicht-invasiven und untersucherunabhängigen Quantifizierung entzündlicher Veränderungen in den Gelenken der Hand ist die optisch-spektrale Transmissionsbildgebung (OST; HandScan®) (Triantafyllias et al. 2023). Die blutspezifische Absorption von durch Gewebe transmittiertem Licht kann mit dieser Technologie als Indikator für eine Arthritis bei RA und PsA dienen (Triantafyllias et al. 2020).

In verschiedenen Studien bei Patienten mit Psoriasis konnten mittels fluoreszenzoptischer Bildgebung Hinweise auf eine Entzündung im Bereich der Hände gefunden werden, bevor die Diagnose einer PsA klinisch oder sonographisch gestellt werden konnte (Köhm et al. 2022).

Die Skelettszintigraphie wird kaum noch eingesetzt, da eine Differenzierung zwischen einer aktivierten Arthrose und Arthritis kaum möglich ist. Sie kann z. B. zur Bestimmung des Verteilungsmusters entzündlicher Veränderungen herangezogen werden (Boehncke et al. 2006).

1.2.3.2 Aktivitätsbestimmung und Funktionsbeeinträchtigungen

Neben der geäußerten Symptomatik und der klinischen Untersuchung können weitere Messinstrumente zur Beurteilung der Aktivität der Erkrankung und von Funktionseinschränkungen herangezogen werden. Die Bewertung und Dokumentation der druckschmerzhaften und geschwollen tastbaren Gelenke, die druckschmerzhaften Entesen sowie die erhobenen Aktivitätsparameter ermöglichen zudem einen raschen Vergleich des Verlaufes einer Person. Als weitere Marker können die Entzündungswerte (C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)) herangezogen werden (Puchner 2017). Mithilfe der visuellen Analogskala (VAS) können auf einer Skala von 0 bis 10 unterschiedliche Faktoren abgefragt werden. So können aktuell bestehende Schmerzen oder Schmerzen in den letzten sieben oder 30 Tagen mit 0 = keine Schmerzen und 10 = die stärksten vorstellbaren Schmerzen bewertet werden. Auch lässt sich so der aktuelle Gesundheitszustand mit 0 = sehr gut und 10 = sehr schlecht differenziert nachvollziehen. Die Angabe der VAS ist jedoch sehr subjektiv (Funke 2004).

Basierend auf der Einteilung der GRAPPA, kann die PsA in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt werden (Coates and Helliwell 2016, Coates et al. 2022):

Aktivität	Leicht	Moderat	Schwer
periphere Arthritis	< 5 Gelenke	≥ 5 Gelenke	≥ 5 Gelenke
	Keine radiologischen Veränderungen	Radiologische Veränderungen	Ausgeprägte radiologische Veränderungen
	Keine Funktionsstörung	Moderate Funktionseinschränkungen	Schwere Funktionseinschränkungen
	Geringer Einfluss auf die Lebensqualität	Moderater Einfluss auf die Lebensqualität	Deutlicher Einfluss auf die Lebensqualität
	Selbsteinschätzung: leicht	Selbsteinschätzung: mittelschwer	Selbsteinschätzung: schwer
axiale Beteiligung	leichter Schmerz, kein Funktionsverlust	Funktionsverlust	unzureichendes Therapieansprechen
Hautbeteiligung	PASI <5, asymptomatisch	PASI >10, kein Ansprechen auf topische Therapie	PASI >10
Enthesitis	1-2 Entesen, kein Funktionsverlust	1-2 Entesen, Funktionsverlust	>2 Entesen betroffen, Funktionsverlust, unzureichendes Therapieansprechen
Daktylitis	kein Funktionsverlust, leichte Schmerzen	Funktionsverlust oder Erosionen	unzureichendes Therapieansprechen

Tabelle 2: Einteilung des Schweregrades einer Psoriasis Arthritis (PsA) nach GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis)

PASI: Psoriasis Area Severity Index – Zahlenwert, errechnet aus beteiligter Hautfläche in Prozent, Rötung, Schuppung und Hautdicke, jeweils für Kopf, Rumpf, Arme und Beine

Zusätzlich wurde zur Beurteilung der Krankheitsaktivität der PsA der Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA) eingeführt und validiert (Schoels et al. 2010, Smolen et al. 2015). Dieser Score vereint die klinische Untersuchung (druckschmerzhafte Gelenke 0-68, geschwollen tastbare Gelenke 0-66) mit der Selbsteinschätzung der Patienten (Gesundheitszustand insgesamt und Schmerzskala auf der VAS) sowie laborchemische Befunde (CRP) zu einem Zahlenwert (s. Tabelle 3) (Tucker et al. 2019). Abhängig von dem Ergebnis wird die Krankheitsaktivität in vier Kategorien (Remission, geringe/mittlere/hohe) eingeteilt, wobei 0-4 Punkte auf eine Remission, 5-14 Punkte auf eine geringe, 15-28 auf eine hohe und >28 Punkte auf eine sehr hohe Krankheitsaktivität hindeuten (Schoels et al. 2016). Es hat sich gezeigt, dass die DAPSA-Werte mit dem funktionellen Status und der strukturellen Progression auf Röntgenaufnahmen korrelieren. Jedoch weist der DAPSA Schwächen bei einer oligoartikulären Symptomatik auf, da hier aufgrund der geringen Anzahl an betroffenen Gelenken keine hohe Krankheitsaktivität im DAPSA erreicht werden kann (Tucker et al. 2019, Mease 2011).

	Kriterien	Punkte
1.	Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke	0-68
2.	Anzahl der geschwollen tastbaren Gelenke	0-66
3.	CRP in mg/dl	
4.	Wie aktiv ist die PsA in den letzten 7 Tagen aus Patientensicht gewesen (VAS)	0-10
5.	Wie stark waren die Gelenkschmerzen in den letzten 7 Tagen aus Patientensicht (VAS)	0-10

Tabelle 3: Berechnung des DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis)

Die druckschmerzhaften Gelenke (beide Carpi, alle Metacarpalgelenke (MCP), proximale Interphalangealgelenke (PIP) und distale Interphalangealgelenke (DIP) beider Hände, beide Ellenbogen, beide Schultern, beide Sternoclaviculargelenke, beide Hüftgelenke, beide Knie, beide Sprunggelenke, alle Metatarsophalangealgelenke (MTP), PIP und DIP beider Füße), die geschwollen tastbaren Gelenke (wie oben nur ohne beide Hüftgelenke), die durch den Patienten oder die Patientin geäußerten Schmerzen und die Aktivität werden zusammen mit dem gemessenen C-reaktiven Protein (CRP)-Wert zu einem Gesamtwert addiert.

VAS = Visuelle Analogskala

In Deutschland wird häufig der Funktionsfragebogen Hannover (FFbH, s. Tabelle 4) zur Einschätzung der Funktionsfähigkeit genutzt. International ist der Health Assessment Questionnaire (HAQ, s. Tabelle 5) gebräuchlicher (Kuipers et al., Kuipers et al. 2006, Maska et al. 2011). Beide Funktionsfragebögen fragen jedoch ähnliche Merkmale ab und können ineinander umgerechnet werden (Huscher et al. 2015, Lautenschläger et al. 1997). Zur Auswertung des HAQ wird der jeweils größte Zahlenwert der acht Kategorien addiert und das Ergebnis anschließend durch acht geteilt. Um ein valides Ergebnis zu erhalten, müssen mindestens fünf Kategorien durch die Patienten beantwortet sein. Die Summe wird dann durch die Anzahl der beantworteten Kategorien dividiert. Ein Ergebnis ≤ 1 steht dabei für geringe, >1 bis ≤ 2 für mittlere und >2 für ausgeprägte funktionelle Einschränkungen (Maska et al. 2011).

		möglich	möglich, aber mit Mühe	nicht möglich, oder nur mit fremder Hilfe
		2 Punkte	1 Punkt	0 Punkte
1.	Brot streichen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	aus einem Bett aufstehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	mindestens eine Postkarte mit der Hand schreiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Wasserhähne auf- und zudreuen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Strecken und z.B. ein Buch aus einem hohen Regal nehmen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	einen 10 kg schweren Gegenstand hochheben und 10 m weit tragen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Bücken und ein Papier vom Boden hochheben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	im Waschbecken die Haare waschen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	1 Stunde auf einem ungepolsterten Stuhl sitzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.	30 min ohne Unterbrechung stehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.	im Bett aus der Rückenlage aufsetzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.	Strümpfe an- und ausziehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.	im Sitzen einen kleinen Gegenstand vom Boden aufheben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.	einen schweren Gegenstand vom Boden auf den Tisch stellen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.	einen Wintermantel an- und ausziehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.	100 m schnell laufen (nicht gehen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18.	öffentliche Verkehrsmittel benutzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tabelle 4: Fragenkatalog des Funktionsfragebogen Hannover (FFbH)

Alle auswertbaren Punkte (nur einfach-Nennung) werden addiert, durch die doppelte Anzahl der auswertbaren Fragen geteilt und mit 100 multipliziert. Das Ergebnis entspricht einem %-Wert und gibt bei 100% die maximale Funktionsfähigkeit an.

	ohne Schwierigkeiten	mit einigen Schwierigkeiten	mit großen Schwierigkeiten	nicht dazu in der Lage
	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
1. Ankleiden und Körperpflege				
Ankleiden inkl. Binden von Schnürsenkeln und Schließen von Knöpfen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haare waschen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Aufstehen				
von einem Stuhl ohne Armlehnen aufstehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
in ein Bett legen und wieder aufstehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Essen und Trinken				
Fleisch schneiden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eine volle Tasse zum Mund führen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
eine Milchtüte öffnen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Gehen				
Im Freien auf ebenem Gelände gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 Treppenstufen hinaufsteigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nutzung von Hilfsmitteln u.a. Schuhhölfer, Stock, Gehwagen, Gehstützen, Rollstuhl, Sitzerrhöhungen	nein		ja	
Nutzung von personeller Hilfe u.a. Ankleiden, Körperpflege, Aufstehen, Essen und Trinken	nein		ja	
5. Hygiene				
von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
in der Badewanne baden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
auf eine Toilette setzen und wieder aufstehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Erreichen von Gegenständen				
Strecken und einen 2 kg schweren Gegenstand aus einem Regal heben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bücken und Kleidung von Boden aufheben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Greifen				
Autotüren öffnen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gläser mit Schraubverschluss öffnen, welche schon geöffnet waren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wasserhähne auf- und zudrehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Andere Tätigkeiten				
Besorgungen machen und einkaufen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
in ein Auto ein- und wieder aussteigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hausarbeit verrichten (z.B. Staubsaugen, Gartenarbeit)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nutzung von Hilfsmitteln u.a. erhöhter Toilettensitz, lange Stiele, Schraubverschluss-Öffner, Badewannengriff	nein		ja	
Hilfe von anderen Personen u.a. bei Hygiene, Erreichen von Gegenständen, Greifen, anderen Tätigkeiten	nein		ja	

Tabelle 5: Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Die jeweils höchsten Werte aus den Kategorien 1-8 werden addiert und die Summe durch 8 geteilt. Mindestens 5 der Punkte sollten beantwortet worden sein, um die Funktionsfähigkeit der Patienten einschätzen zu können.

1.2.4 Therapieoptionen

Die Behandlung der PsA orientiert sich an den Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) und GRAPPA (Coates et al. 2022, Gossec et al. 2020). Eine Deutsche S3-Leitlinie „Diagnosestellung und medikamentöse Therapie der Psoriasis Arthritis“ ist derzeit in Erstellung und soll Mitte 2025 veröffentlicht werden (Behrens and Köhm 2021). Das angestrebte Ziel besteht in der Reduzierung der Krankheitsaktivität, idealerweise in einer Remission, sowie der Linderung von Schmerzen, der Verbesserung von Funktion und Lebensqualität und der Vermeidung negativer Auswirkungen der Therapie auf die Betroffenen (Gossec et al. 2020).

In der Aktualisierung der Behandlungsoptionen der PsA der EULAR von 2019 werden neben medikamentösen auch nicht-medikamentöse Therapien empfohlen (Gossec et al. 2020). Nicht-medikamentöse Therapieoptionen schließen Physiotherapie, Ergotherapie sowie begleitende Psychotherapie zur Krankheitsbewältigung bei chronischer Grunderkrankung ein (Vivekanantham et al. 2021). Diese tragen zum Erhalt und zur Verbesserung der Beweglichkeit und Funktionalität bei und helfen, die Arbeitsfähigkeit zu erhalten und Schmerzen zu lindern (Gwinnutt et al. 2022, Di Ludovico et al. 2023). Psychoedukative Verfahren sind eine Unterstützung zur Bewältigung von Krankheit und Schmerz. Zudem tragen sie zur Steigerung der Lebensqualität bei (Mühlig and Jacobi 2020).

Zudem können topische oder lokale Behandlungsoptionen bei Vorliegen einer Psoriasis eingesetzt werden (Körber et al. 2019). Treten bei Patienten mit einer Psoriasis muskuloskelettale Beschwerden auf, können als erstes nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) eingesetzt werden. NSAR wirken rasch entzündungshemmend und schmerzlindernd. Sie hemmen die Cyclooxygenasen und greifen so in den Prostaglandinstoffwechsel ein.

Bei Nachweis einer peripheren Arthritis wird der Einsatz von konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Medikamenten (conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, csDMARD) empfohlen. Kann auch unter den csDMARDs keine ausreichende Reduktion der Krankheitsaktivität erreicht werden oder liegt eine axiale Beteiligung vor, wird der Einsatz der ‚Biologika‘ (biological disease-modifying antirheumatic drugs, bDMARD) empfohlen (Gossec et al. 2020, Coates et al. 2022). Die bDMARDs hemmen unterschiedliche inflammatorische Zytokine oder deren Rezeptoren extrazellulär. Hierdurch wird die Wirkung des Zytokins

inhibiert und eine Reduktion der Krankheitsaktivität erzielt (Smolen et al. 2014). Beispiele für die Inhibition der Wirkung von inflammatorischen Zytokinen sind die TNF- α - und IL-17-, bzw. IL12/23-Inhibitoren (Gossec et al. 2020, Coates et al. 2022).

Zudem stellen zielgerichtete synthetische DMARDs (targeted synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, tsDMARD) eine weitere Therapieoption dar (Smolen et al. 2014).

Die Therapieentscheidung hängt unter anderem von Komorbiditäten und der führenden Manifestation ab (s. Abbildung 7) (Coates et al. 2022, Gossec et al. 2020). Im Rahmen einer zielgerichteten Therapie, auch als "target-to-treat" bezeichnet, werden spezifische Therapieziele definiert und in regelmäßigen Abständen evaluiert, um die Erreichung dieser Ziele zu bestimmen und etwaige Anpassungen der Therapie zu veranlassen (He et al. 2025, Singh et al. 2019, Gazitt et al. 2021). In allen Eskalationsstufen können Glukokortikoide, sowohl lokal (dermal und intraartikulär, bzw. im Bereich der Entesen) oder systemisch additiv eingesetzt werden (Gossec et al. 2020). Ihr Einsatz ist bei Vorliegen von Komorbiditäten, wie Diabetes mellitus, Osteoporose und arterieller Hypertonie, kritisch abzuwägen (Buckley and Humphrey 2018, Clore and Thurby-Hay 2009, Rice et al. 2017). Zudem können systemisch verabreichte Glukokortikoide nach Absetzen die Psoriasis verstärken (Gossec et al. 2020).

Während in den Empfehlungen der EULAR Apremilast (ein Phosphodiesterase-4-Inhibitor) erst nach dem Versagen der Biologika empfohlen wird, wird dessen Einsatz durch die GRAPPA bereits in einem früheren Therapiestadium, direkt nach den csDMARDs befürwortet (Gossec et al. 2020, Coates et al. 2022).

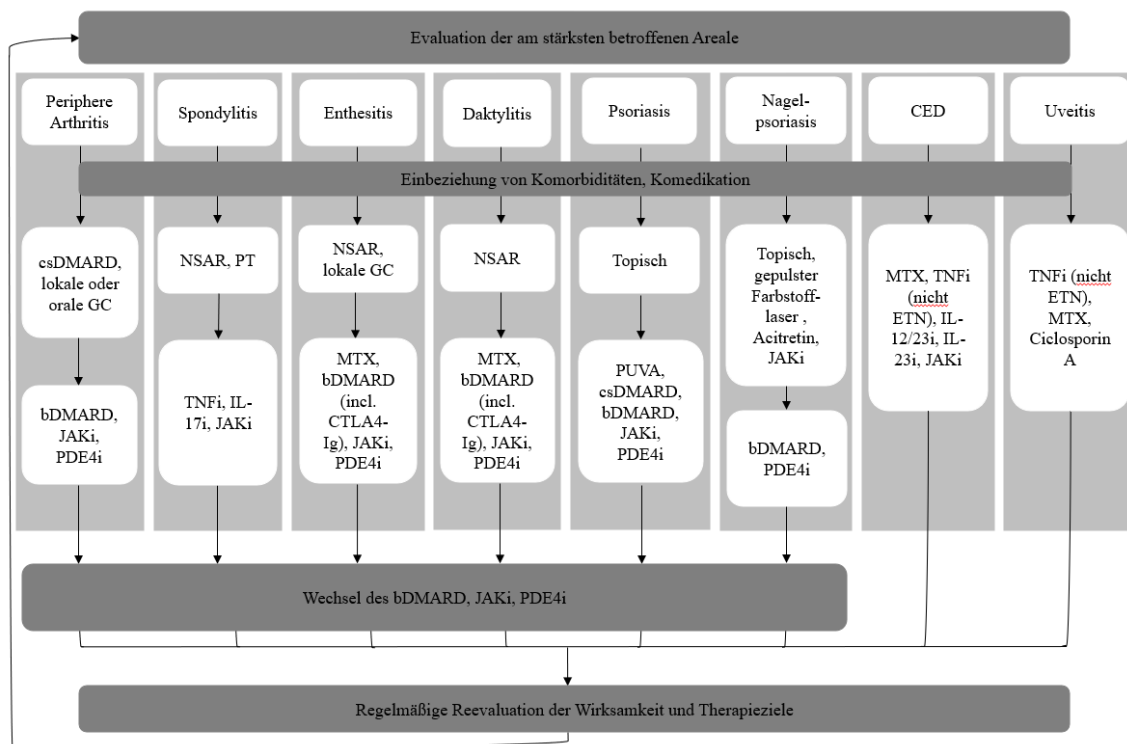


Abbildung 7: Übersicht der Therapieoptionen bei Psoriasis und Psoriasis Arthritis in Abhängigkeit von den betroffenen Körperregionen

Schematische Darstellung möglicher Therapiealgorithmen in Abhängigkeit der Manifestationen in Anlehnung an die EULAR- und GRAPPA-Empfehlungen sowie an die Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris (Nast et al. 2021, Gossec et al. 2020, Coates et al. 2022).

Bei besonders schwerer Psoriasis können topische Maßnahmen und csDMARD (konventionelle krankheitsmodifizierende Arzneimittel) übersprungen und direkt bDMARD (biologische krankheitsmodifizierende Arzneimittel) eingesetzt werden. Zu den csDMARDs gehören neben Methotrexat (MTX), Leflunomid, Cyclosporin A, Sulfasalazin; bDMARDs entsprechen in dieser Übersicht den Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitoren (TNFi), Interleukin-12/23-Inhibitoren (IL-12/23i), Interleukin-17-Inhibitoren (IL-17i) und Interleukin-23-Inhibitoren (IL-23i). Der Einsatz des Fusionsproteins aus dem Fc-Teil des humanen IgG1 und der extrazellulären Domäne des humanen zytotoxischen T-Lymphozyten-assoziierten Proteins 4 (CTLA4-Ig) wird insbesondere bei Daktylitis und Enthesitis empfohlen. Von den TNFi wird Etanercept (ETN) bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und Uveitis nicht empfohlen. Insbesondere bei axialer Beteiligung sollte neben NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika) auch Physiotherapie (PT) eingesetzt werden. Glukokortikoide (GC) werden vorwiegend lokal (intraartikulär oder dermal) eingesetzt. JAKi = Januskinase-Inhibitor, PDE4i = Phosphodiesterase-4-Inhibitor

Da sowohl die immunvermittelte, inflammatorische Erkrankung als auch die Abwehr von Erregern auf identischen Signalwegen des Immunsystems basieren und durch den Einsatz von DMARDs beeinflusst werden, kann dies Auswirkungen auf die Infektabwehr haben (Meißner and Strangfeld 2021, Chiu and Chen 2020). Beispielsweise ist der Einsatz der tsDMARD mit einem vermehrten Auftreten eines Herpes zoster assoziiert (Redeker et al. 2022, Xu et al. 2023). Ein größeres Risiko für eine Infektion stellt neben Komorbiditäten (Adipositas, chronisch obstruktive Lungenerkrankung) jedoch eine unbehandelte und hoch aktive Erkrankung dar (Kneitz and Krüger 2021). Patienten mit einer aktiven Grunderkrankung, und a.e. hierdurch bedingt höheren Kortikosteroiddosen,

hohem Alter und Komorbiditäten wiesen ein höheres Risiko für einen Infekt, bzw. eine schwer verlaufende Coronavirusinfektion auf (Hasseli et al. 2021, Thomas et al. 2021). Die Gruppe der Biologika (bDMARD) umfasst biotechnologisch hergestellte Arzneimittel (Wohlrab 2019). Für Präparate, für welche kein Patentschutz mehr besteht, können Nachahmerpräparate, sogenannte "Biosimilars", auf den Markt gebracht werden. Der Begriff "Biosimilar" verdeutlicht, dass es sich um ähnlich wirkende Biopharmazeutika handelt, die mit dem Originalpräparat nicht identisch sind, aber eine vergleichbare Wirksamkeit aufweisen (BfArM 2024, European Medicines Agency 2019). Die Therapieoptionen der PsA sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Wirkstoff	Handelsnamen (Beispiele)	Wirkmechanismus	Verabreichungsform	
Abatacept	Orencia®	Fusionsprotein aus CTLA-4 und Fc-Teil des IgG1, hemmt T-Zell-Aktivierung	subkutan, intravenös	bDMARD
Adalimumab	Amgevita®, Hukyndra®, Hulio®, Humira®	monoklonaler Ak, bindet TNF- α	Subkutan	bDMARD
Apremilast	Otezla	Phosphodiesterase-4-Inhibitor	per os	
Azathioprin	AZA-effect pharma, Azafalk®, Azathioprin 1A Pharma®, Imurek	Purin-Thio-Analogon, Inhibition der Neukleinsäuren-Biosynthese & Replikation	per os	csDMARD
Bimekizumab	Bimzelx®	humanisierter monoklonaler IgG1/ κ -Antikörper, bindet IL17A sowie IL-17F	Subkutan	bDMARD
Certolizumab	Cimzia®	rekombinantes humanisiertes Fab'-Fragment, neutralisiert lösliches & membranassoziiertes TNF- α	Subkutan	bDMARD
Ciclosporin	Sandimmun®, Cicloral Hexal®, Ciclosporin 1A Pharma®	Inhibition von T-Zellen durch Inhibition des Calcineurin	per os	csDMARD
Etanercept	Enbrel®, Erelzi®, Nepexto	Inhibition des TNF- α durch Bindung dieses (Rezeptorfusionsprotein)	Subkutan	bDMARD
Glucocorticoide	Derivate unterschiedlicher HWZ (u.a. Prednisolon, Dexamethason, Triamcinolon)	Aktivierung Lipocortine, Inhibition NF κ B über Glukokortikoid-Rezeptor	per os, intravenös, intraartikulär	
Golimumab	Simponi®	humaner IgG1/ κ -Ak, bindet lösliches & membranständiges TNF- α	subkutan	bDMARD
Guselkumab	Tremfya®	humaner monoklonaler IgG1-Lambda-Ak, bindet IL-23	subkutan	bDMARD
Hydroxychloroquin	Quensyl®, Hydroxychloroquin-ratiopharm®	blockiert TLR auf dendritischen Zellen	per os	csDMARD

Infliximab	Inflixtra™, REMICADE®, Remsima®, Zessly®	chimärer, human-muriner, monoklonaler Ak, bindet lösliches & membranständiges TNF- α	subkutan, intravenös	bDMARD
Ixekizumab	Taltz®	humanisierter, monoklonaler IgG4-Ak, bindet IL-17A, IL-17A/F	subkutan	bDMARD
Leflunomid	Leflunomid STADA®, Arava®, Leflunomid 1 A Pharma®	hemmt Pyrimidin-Synthese (insbesondere UMP - Uracil)	per os	csDMARD
Methotrexat	Lantarel®, Metex®, Methofill, Methotrexat 'Lederle', MTX HEXAL®, Nordimet	kompetitiver Inhibitor der Dihydrofolat-Reduktase, inhibiert Synthese von RNA & DANN	subkutan, per os	csDMARD
NSAR	Arylessigsäure-Derivate (z.B. Diclofenac), Indolessigsäure-Derivate (z.B. Indometacin), Arylpropionsäure-Derivate (z.B. Ibuprofen, Naproxen), Oxicame (z.B. Piroxicam), Cox-2 Inhibitoren (z.B. Celecoxib, Etoricoxib)	Durch Inhibition von Cox-1 und/oder Cox-2, reversibel oder irreversibel, verminderte Bildung von Prostaglandinen & Thromboxanen	per os, topisch, teilweise rektal, intravenös verfügbar	
Risankizumab	Skyrizi®	humanisierter IgG1-Antikörper; bindet IL-23 und Inhibiert Interaktion mit IL-23-Rezeptorkomplex	subkutan	bDMARD
Secukinumab	Cosentyx®	humaner monoklonaler IgG1/k-Ak, neutralisiert IL-17 A durch Bindung	subkutan	bDMARD
Sulfasalazin	Azulfidine®, Sulfasalazin -Heyl®	Einfluss auf Leukotrien-Synthese, Arachidonsäurestoffwechsel, Lipoxygenierung	per os	csDMARD
Tofacitinib	Xeljanz®	Inhibitor bevorzugt JAK1 und JAK3	per os	tsDMARD
Upadacitinib	Rinvoq®	selektiver & reversibler Inhibitor der JAK1	per os	tsDMARD
Ustekinumab	Stelara®	humaner, monoklonaler Ak, hemmt IL-12 & IL-23	subkutan	bDMARD

Tabelle 6: Therapieoptionen der Psoriasis Arthritis (PsA)

Auflistung der Wirkstoff- und Handelsnamen, mit Wirkprinzip, Verabreichungsform und Einsatzgebiet – Ak = Antikörper, IL = Interleukin, JAK = Januskinase Inhibitor, IgG = Immunglobulin G, DNA = Desoxyribonukleinsäure, RNA = Ribonukleinsäure, TNF- α = Tumornekrosefaktor Alpha, CTLA = cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein, NF κ B = Nukleärer Faktor "Kappa-Leichtketten-Verstärker" von aktivierten B-Zellen, bDMARD= biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente, tsDMARD= zielgerichtete krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente, csDMARD= konventionelle krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente

Quellen: (Rote Liste Service GmbH 2024, DGRh e.V. 2025)

1.3 Rolle von Autoantikörpern bei der PsA

Im Gegensatz zur RA und den Kollagenosen (u.a. systemischer Lupus erythematoses, systemische Sklerose) konnten für die PsA bisher keine Autoantikörper validiert und in der Routinediagnostik eingesetzt werden (Chandran et al. 2024). RF und ACPA sind typischerweise negativ (Plewig et al. 2020). Zudem ist in etwa 50% der Fälle keine erhöhte Entzündungsserologie nachweisbar (Rajendran et al. 2003). Erhöhte Entzündungswerte bei der Erstvorstellung sind mit einem schlechteren Therapieansprechen und aggressivem Verlauf assoziiert (Haroon et al. 2020). Durch die bislang fehlenden Autoantikörper wird die Diagnostik und Einordnung der geäußerten Arthralgien und Dorsalgien erschwert. Dabei sind eine frühe Diagnose und Beginn der Therapie essenziell, um einen Progress der Erkrankung zu verlangsamen oder aufzuhalten (Coates and Helliwell 2017).

In den letzten Jahren wurden einige Autoantikörper sowohl bei der Psoriasis als auch bei der PsA untersucht. Neben Autoantikörpern gegen Gliadin, wurden Anti-Calpastatin- und Anti-ADAMTSL5-Autoantikörper untersucht (Qiu et al. 2020, Matsushita et al. 2005, Yuan et al. 2019b). Auch der Nachweis von Autoantikörpern gegen LL-37 wurde im Rahmen der Psoriasis und PsA beschrieben (Frasca et al. 2018, Yuan and et al 2019a, Lande et al. 2014).

Im Rahmen dieser Arbeit sollen diese ausgewählten Autoantikörper hinsichtlich ihrer Assoziation zu den für den PsA typischen Osteoproliferationen untersucht werden.

1.3.1 Anti-LL-37-Autoantikörper

Das LL-37-Peptid, welches eine antimikrobielle Wirkung aufweist, ist ein Mitglied der Gruppe der Cathelicidine (Porine). Es wird in Immunzellen (u. a. Alveolarmakrophagen und Monozyten) produziert und ist an der Apoptose und der angeborenen Immunantwort beteiligt. Die Stimulation der Produktion des LL-37 erfolgt über sogenannte Toll-like-Rezeptoren. Die Integration des LL-37 in die Zellmembran, auch von Bakterien, resultiert in einem Verlust von Ionen (Rivas-Santiago et al. 2008). LL-37 scheint als ein Bindeglied zwischen angeborener und erworbener Immunantwort zu fungieren (Diani et al. 2015). LL-37 und ADAMTSL5 werden durch eine Schädigung von Keratinozyten ausgeschüttet und sind so direkt an der Inflammation der Haut beteiligt (s. Abbildung 2) (Rendon and Schäkel 2019, Frasca et al. 2018, Lande et al. 2014). Bei PsA-Patienten wurden erhöhte Spiegel von LL-37 und Autoantikörpern gegen LL-37 in Synovialflüssigkeit und Plasma

nachgewiesen. Die Autoantikörper korrelierten mit klinischen Entzündungsmarkern und der Krankheitsaktivität, was auf ihre Beteiligung an der Pathogenese der PsA hinweist (Frasca et al. 2018). LL-37 kann auch posttranslational modifiziert werden, beispielsweise durch Citrullinierung oder Carbamylierung (Frasca et al. 2018). Diese Modifikationen erhöhen die Immunogenität von LL-37 und tragen zur Bildung von Autoantikörpern bei (Martín Monreal et al. 2023). Darüber hinaus induziert LL-37 in Kombination mit DNA oder Ribonukleinsäure eine verstärkte inflammatorische Reaktion in myeloiden Zellen und trägt zur Ausbildung eines entzündlichen Gedächtnisses bei, was die chronische Entzündung bei Psoriasis und PsA verstärken kann. LL-37 moduliert somit sowohl die angeborene als auch die adaptive Immunantwort (Damara et al. 2024, Herster et al. 2020).

1.3.2 Anti-Calpastatin-Autoantikörper

Calpain ist eine Calcium-abhängige Protease. Die Inhibition von Calpain wird durch Calpastatin induziert. Zirkulierende T-Zellen verbleiben in einem ruhenden Stadium, können jedoch innerhalb von Stunden nach Antigenkontakt effektive proliferative und sekretorische Aktivitäten etablieren. Das Calpain-Calpastatin-System ist von entscheidender Bedeutung für intrazelluläre Prozesse, die Apoptose, Bewegung und Proliferation regulieren. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Inhibition der Calpain-Aktivität die Anzahl der Zellteilungen von T-Zellen signifikant reduziert. Zudem konnte eine Hemmung der Produktion von Entzündungsmediatoren (IFN, TNF- α , IL-17A und IL-6) in den T-Zellen beobachtet werden (Mikosik et al. 2016).

Autoantikörper gegen Calpastatin konnten bei Patienten mit Psoriasis vermehrt nachgewiesen werden. Sie hemmen die Aktivität von Calpastatin. Dies könnte ein Hinweis auf eine gestörte Regulation des Calpain-Systems sein, was wiederum zu einer verstärkten Entzündungsreaktion führt (Matsushita et al. 2005). Darüber hinaus ist die Überexpression von bestimmten Calpastatin-Domänen mit der Hemmung der Produktion von IL-6 und IL-17 und Hemmung der Th17-Zellentwicklung durch Reduktion der NF- κ B-Signale vergesellschaftet (Iguchi-Hashimoto et al. 2011). Diese Mechanismen sind von Relevanz, da Th17-Zellen und die von ihnen produzierten Zytokine eine zentrale Rolle in der Pathogenese von Psoriasis und PsA spielen. Autoantikörpern gegen Calpastatin und die daraus resultierende Hemmung seiner Aktivität könnte eine pathogenetische Relevanz zukommen.

1.3.3 Anti-ADAMTSL5-Autoantikörper

ADAMTSL5 ist eine von 19 sezernierten Zinkmetalloproteasen von Säugetieren. Ein besonderes Merkmal ist die Hilfsdomäne, welche Thrombospondin-Typ-1 Wiederholungen enthält. Sie sind an der Reifung von Prokollagen und des von Willebrand-Faktor beteiligt. Über äußere Trigger-Faktoren werden Keratinozyten der Haut geschädigt, wodurch es zu einer Ausschüttung von ADAMTSL5 kommt (s. Abbildung 2). Dies führt zu einer Aktivierung von dendritischen Zellen und Makrophagen, welche durch weitere Entzündungsmediatoren T-Zellen aktivieren. Zudem wird ADAMTSL5 für die Proteolyse der extrazellulären Matrix im Zusammenhang mit Angiogenese und Morphogenese benötigt und spielt über die Aktivierung von Interleukin-17 sezernierenden T-Zellen auch eine entscheidende Rolle bei der Arthritis (Apte 2009, Rendon and Schäkel 2019).

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass regulatorische T-Zellen aus arthritischen Gelenken von PsA-Patienten einen spezifischen Phänotyp aufweisen, der mit der Produktion von IL-17A verbunden ist. Dieser Phänotyp ist mit dem Nachweis von Anti-ADAMTSL5-Autoantikörpern assoziiert und kann auf eine Rolle von ADAMTSL5 bei der Beeinträchtigung der peripheren Immuntoleranz hindeuten (Pouw et al. 2022).

Autoantikörper gegen ADAMTSL5 konnten vermehrt bei Patienten mit Psoriasis und PsA nachgewiesen werden. Der Nachweis korrelierte zudem mit der Krankheitsaktivität (Yuan et al. 2019b).

1.3.4 Anti-Gliadin-Autoantikörper

Als Bestandteil des Klebereiweißes (Gluten) kommt Gliadin in verschiedenen Getreidearten vor. Unter dem Begriff Gliadin werden 50 verschiedene Proteine zusammengefasst (Stöcker 2017). Anti-Gliadin-Autoantikörper oder auch Zöliakie-assoziierte Anti-Gliadin-Fragment-Antikörper werden mit der Auslösung der glutensensitiven Enteropathie (Kleinkinder: Zöliakie; Erwachsene: einheimische Sprue) und der Dermatitis herpetiformis Duhring in Verbindung gebracht (Stöcker 2017). Der Verzehr von glutenhaltigen Getreideprodukten führt bei der Enteropathie zu einer Schädigung der Dünndarmschleimhaut mit Zottenatrophie und Funktionsstörungen (Stöcker 2017). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer PsA eine erhöhte Prävalenz von Immunglobulin A-Anti-Gliadin-Autoantikörpern und Zöliakie aufweisen. Zudem wurde bei diesen Patienten eine verstärkte Entzündungsreaktion festgestellt, die

sich in erhöhten BSG- und CRP-Werten sowie einer längeren Morgensteifigkeit äußerte (Lindqvist et al. 2002).

Eine Studie von Michaëlsson et al. ergab, dass Psoriasis-Patienten mit erhöhten Anti-Gliadin-Autoantikörper-Spiegel von einer glutenfreien Diät profitieren können. Dies deutet auf eine mögliche Rolle von Gliadin bei der Entzündungsreaktion hin (Michaëlsson et al. 2000). Es wurde bereits eine Assoziation von Psoriasis und Anti-Gliadin-Autoantikörpern beschrieben. Bislang konnte jedoch keine Kausalität nachgewiesen werden (Qiu et al. 2020, Vekić-Mužević et al. 2023). Eine glutenfreie Diät wird aus diesem Grund bislang nur bei gastroenterologisch nachgewiesener Zöliakie empfohlen (Elmets et al. 2021).

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

Zwischen November 2019 und August 2021 wurden insgesamt 76 erwachsene Patienten mit einer PsA und 21 gesunde Erwachsene in der Rheumatologie der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim, Campus der Universitätsklinik Gießen, untersucht. Die Patienten mit einer PsA wurden sowohl stationär als auch ambulant für die Studie rekrutiert. Dabei musste eine fachärztliche Diagnose einer PsA, die Erfüllung der CASPAR-Kriterien sowie eine Krankheitsdauer von mindestens 6 Monaten vorliegen (s. Tabelle 1). Ausgeschlossen wurden Patienten mit positiven RF, ACPA, Gichtarthropathie, Arthrose, "Overlap"-Syndrom (mehr als eine diagnostizierte rheumatologische Grunderkrankung) oder gelenknahen Frakturen. Auch Patientinnen, welche schwanger waren, wurden aus der Untersuchung ausgeschlossen.

Alle Patienten und gesunde Probanden willigten schriftlich in die Teilnahme an der Studie ein.

Weitere Angaben wie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht, BMI (Body-Mass-Index) und Rauchverhalten flossen in die Analyse ein. Zudem wurden auch patientenbasierte Daten hinsichtlich der Einschränkungen durch die entzündlich rheumatische Erkrankung erhoben. Hierfür wurden der FFbH und HAQ genutzt. Beide Frageböden wurden standardisiert bei allen Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses erhoben. Die Krankheitsaktivität der PsA wurde klinisch und arthrosonographisch durch erfahrene Rheumatologen und mithilfe des DAPSA bestimmt. Der DAPSA wurde gewählt, da er die Patientenselbsteinschätzung mit Laborwerten und der klinischen Untersuchung kombiniert.

Es wurde eine Blutentnahme zur Bestimmung der Entzündungsserologie (C-reaktives Protein (CRP), Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)) und HLA-B27 (sofern nicht zuvor erfolgt) durchgeführt. Zudem wurde überprüft, ob der Nachweis von RF und ACPA negativ ausfällt.

Die Studie unterlag der Zustimmung der Ethikkommission (Nr. AZ 100/19) der Justus-Liebig-Universität Gießen.

2.2 Material

2.2.1 Geräte

2.2.1.1 Laborgeräte

Gerät	Hersteller
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
Pipetten (Pipetman, 10 µl, 20 µl, 200 µl, 1000 µl)	Gilson Inc., Middleton (Wisconsin)
Multipipette (Handystep)	Brand GmbH & Co KG, Wertheim

Tabelle 7: Laborgeräte

°C = Grad Celsius, ELISA = Enzyme-linked Immunosorbent Assay, Enzymgekoppelter Immunabsorptionstest, µl = Mikroliter, GmbH & Co KG = Gesellschaft mit beschränkter Haftung und Compagnie Kommanditgesellschaft

2.2.1.2 Röntgen und Sonographie

Gerät	Hersteller
Digitaler Röntgenarbeitsplatz (DR) 600 mit Bucky-Tisch	Agfa Healthcare Germany GmbH, Düsseldorf
Ultraschallgerät Affinity-Serie	Philips GmbH Market DACH, Hamburg
Ultraschall-Sonde L-18-5	Philips GmbH Market DACH, Hamburg

Tabelle 8: Röntgen- und Sonographiegeräte
GmbH = Gesellschaft mit beschränkter Haftung

2.2.2 Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)

2.2.2.1 Chemikalien und Enzyme

Langname	Abkürzung/ chemische Formel	Hersteller	Lagerung
ADAMTSL5 rekombinantes Protein-Antigen		Novus Biologicals, Centennial (Kalifornien)	-20°C
methyliertes Albumin aus Rinderserum	mBSA	Sigma Aldrich, St.Louis (Missouri)	-20°C
Ziegen Serum (normal)		Agilent Technologies, Santa Clara (Kalifornien)	4°C
Meerrettichperoxidase konjugiertes Ziegen-Anti-Human-IgG	HRP	Sigma Aldrich, St.Louis (Missouri)	4°C
Kaliumchlorid	KCl	Carl Roth, Karlsruhe	Raumtemperatur
Natriumchlorid	NaCl	Carl Roth, Karlsruhe	Raumtemperatur

Natriumhydrogencarbonat	NaHCO ₃	Carl Roth, Karlsruhe	Raumtemperatur
di-Nitriumhydrogenphosphat	Na ₂ HPO ₄	Carl Roth, Karlsruhe	Raumtemperatur
Natronlauge	NaOH	Carl Roth, Karlsruhe	Raumtemperatur
Salzsäure	HCl(aq)	Carl Roth, Karlsruhe	Raumtemperatur
Schwefelsäure (2N) (Stopplösung)	H ₂ SO ₄	Sigma Aldrich, St.Louis (Missouri)	Raumtemperatur
3,3',5,5'- tetramethylbenzidine	TMB	Sigma Aldrich, St. Louis (Missouri)	4°C
Octoxinol 9 (Triton X-100)	C ₁₄ H ₂₂ O(C ₂ H ₄ O) _n (n=9-10)	Carl Roth, Karlsruhe	Raumtemperatur
Cathelicidin rekombinantes Protein- Antigen	CAMP	Novus Biologicals, Centennial (Kalifornien)	-20°C
Poly-L-Lysine Lösung (0,01%)	PLL	Merck Millipore, Burlington (Massachusetts)	-20°C
Milchpulver	MiPu	Carl Roth, Karlsruhe	4°C
di-Natriumtetaborat	Na ₂ B ₄ O ₇	Merck KGaA, Darmstadt	Raumtemperatur
Borsäure	H ₃ BO ₃	Carl Roth, Karlsruhe	Raumtemperatur
Calpastatin, Human, rekombinant, Domäne I		Merck Millipore, Burlington (Massachusetts)	-20°C
einfach destilliertes Wasser	dH ₂ O		
zweifach destilliertes Wasser	ddH ₂ O		

Tabelle 9: Chemikalien und Enzyme

ADAMTSL5 = a disintegrin-like and metalloproteinase domain with thrombospondin type 1 motifs-like 5 protein, °C = Grad Celsius

2.2.2.2 Lösungen

Lösung	Zusammensetzung
Carbonatpuffer	2,1g NAHCO ₃ , auffüllen mit NaOH, HCl pH 9,6, ddH ₂ O (zweifach destilliertes Wasser) auf 250ml
PBS (Phosphatgepufferte Salzlösung)	80g NaCl, 2g KCl, 14,45g Na ₂ HPO ₄ , 2,4g KH ₂ PO ₄ , auffüllen mit NaOH und HCl pH 7,4, ddH ₂ O auf 1L
20% BSA in PBS	40g BSA (Albumin aus Rinderserum) mit PBS auf 200ml auffüllen
PBS + 0,05 % Triton X-100 (Waschpuffer, WBS)	80g NaCl, 2g KCl, 14,45g Na ₂ HPO ₄ , 2,4g KH ₂ PO ₄ , mit NaOH und HCl ph 7,4, 5 ml Triton X-100, auffüllen mit ddH ₂ O auf 1L
Boratpuffer (0,1M, pH 8,4)	0,62g Borsäure, 0,44g NaCl, 0,95g Na ₂ B ₄ O ₇ , leicht erhitzen, auffüllen mit NaOH und HCl ph 8,4, ddH ₂ O auf 100ml

Waschpuffer Gliadin

Waschlösung mit dH₂O (destilliertes Wasser) auf 1:20 verdünnen

Tabelle 10: Verwendete Lösungen

2.2.2.3 Materialien zum Nachweis von Anti-LL-37- Autoantikörpern

Versuchsschritt	Lösung
Vorbeschichtung	10 µg/ml PLL (Poly-L-Lysine Lösung) in PBS (Phosphatgepufferte Salzlösung) (Stock 0,1 mg/ml) → 200 µl/Kavität
Beschichtung	1 µg/ml LL-37 in Carbonatpuffer (Stock 2,3 mg/ml) → 200 µl/Kavität
Waschpuffer	PBS + 0,05 % Triton X-100 → je Waschschritt 4 x 400 µl/Kavität
Puffer zur Blockung	2 % MiPu (Milchpulver) in PBS → 200 µl/Kavität

Konjugat	HRP (Meerrettichperoxidase) konjugiertes Ziegen- anti-human IgG → 1:5.000 in PBS → 200 µl/Kavität
Substrat	TMB (3,3',5,5'-tetramethylbenzidine) → gebrauchsfertig → 100 µl/Kavität
Stopp-Lösung	2 N H ₂ SO ₄ → gebrauchsfertig → 50 µl/Kavität
Negativkontrolle	2 % Milchpulver (MiPu)
Verdünnungsreihe Serumproben	1 µl Serum + 11 µl 2% MiPu (1:12), daraus 5 µl + 495 µl 2% MiPu (1:1:200) dann je 220 µl der Verdünnung plus 220 µl 2 % MiPu

Tabelle 11: Materialien des Anti-LL-37-Autoantikörper- Enzymgekoppelter Immunabsorptionstest (ELISA), aufgeschlüsselt nach Versuchsschritt

2.2.2.4 Materialien zum Nachweis von Anti-Calpastatin- Autoantikörpern

Versuchsschritt	Lösung
Beschichtung	5 µg/ml Calpastatin in Boratpuffer (Stock 1 mg/ml) → 200 µl/Kavität
Waschpuffer	PBS (Phosphatgepufferte Salzlösung) + 0,05 % Triton X-100 → je Waschschrift 4 x 400 µl/Kavität
Puffer zur Blockung	10% MiPu (Milchpulver) in PBS → 200 µl/Kavität
Konjugat	HRP (Meerrettichperoxidase) konjugiertes Ziegen-anti-human IgG → 1:5.000 in PBS → 200 µl/Kavität
Substrat	TMB (3,3',5,5'-tetramethylbenzidine) → gebrauchsfertig → 100 µl/Kavität
Stopp-Lösung	2 N H ₂ SO ₄ → gebrauchsfertig → 50 µl/well
Verdünnungsreihe Serumproben	2 µl Serum + 498 µl 10% MiPu (1:250) dann je 200 µl der Verdünnung + 200 µl 10 % MiPu
Negativkontrolle	10 % MiPu

Tabelle 12 : Materialien des Anti-Calpastatin-Autoantikörper- Enzymgekoppelter Immunabsorptionstest (ELISA), aufgeschlüsselt nach Versuchsschritt

2.2.2.5 Materialien zum Nachweis von Anti-ADAMTSL5-Autoantikörpern

Versuchsschritt	Lösung
Vorbeschichtung	0,5 mg/ml mBSA (methyliertes Albumin aus Rinderserum) in PBS (Phosphatgepufferte Salzlösung) (Stock 50 mg/ml) → 200 µl/Kavität
Beschichtung	1 µg/ml ADAMTSL5 in PBS (Stock 5,5 mg/ml) → 200 µl/Kavität
Waschpuffer	PBS + 0,05 % Triton X-100 → je Waschschrift 4 x 400 µl/Kavität
Puffer zur Blockung	10% Ziegen Serum in PBS → 200 µl/Kavität
Konjugat	HRP (Meerrettichperoxidase) konjugiertes Ziegen- anti-human IgG → 1:5.000 in PBS → 200 µl/Kavität
Substrat	TMB → gebrauchsfertig → 100 µl/Kavität
Stopp-Lösung	2 N H ₂ SO ₄ → gebrauchsfertig → 50 µl/Kavität
Verdünnungsreihe Serumproben	2 µl Serum + 498 µl 10% Ziegen Serum (1:250) dann je 200 µl der Verdünnung plus 200 µl 10 % Ziegen Serum
Negativkontrolle	10 % Ziegen Serum

Tabelle 13: Materialien des Anti-ADAMTSL5-Autoantikörper- Enzymgekoppelter Immunabsorptionstest (ELISA), aufgeschlüsselt nach Versuchsschritt

2.2.2.6 Materialien zum Nachweis von Anti-Gliadin-Autoantikörpern

Versuchsschritt	Lösung
Waschpuffer	auf Raumtemperatur bringen bis alle Salzkristalle gelöst sind, 1:20 mit dH ₂ O (einfachdestilliertes Wasser) verdünnen
Standard, Kontrollen	Gebrauchsfertig
TMB-Complete Lösung	Gebrauchsfertig
Serumproben	1,9 µl Serum + 192 µl Probenverdünnungsmedium - gebrauchsfertig im Kit - (1:101)

Tabelle 14: Materialien des Anti-Gliadin-Autoantikörper- Enzymgekoppelten Immunabsorptionstests (ELISA), aufgeschlüsselt nach Versuchsschritt

2.3 Methoden

2.3.1 Stichprobenbeschreibung

In die Studie wurden insgesamt 76 Probanden im Alter zwischen 21 und 85 Jahren (Median: 55 Jahre) eingeschlossen, davon 37 Männer und 39 Frauen. Der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Rekrutierung erstreckte sich über einen Zeitraum zwischen 0 und 53 Jahren, wobei im Median 9 Jahre verstrichen waren. Als gesunden Kontrollgruppe dienten Mitarbeiter der Kerckhoff-Klinik und des Franz-Grödel-Instituts in Bad Nauheim, die freiwillig an der Studie teilnahmen. Es wurden sechs gesunde Männer und 15 gesunde Frauen in einem Alter zwischen 22 und 63 Jahren eingeschlossen.

2.3.2 Serumproben

Das in Serumröhrchen entnommene Blut zur Bestimmung der Autoantikörper wurde nach einer Ruhezeit von 30 Minuten bei 2000 x g für 10 Minuten zentrifugiert. Im Anschluss wurde das Serum in Reaktionsgefäße mit einem Volumen von entweder 1 ml (Milliliter) oder 1,5 ml pipettiert und bis zur weiteren Verarbeitung bei -80 °C (Grad Celsius) gelagert.

2.3.3 Enzymgekoppelter Immunabsorptionstest (Enzyme-linked Immunosorbent Assay, ELISA)

Die Untersuchung der Autoantikörper erfolgte serologisch mittels eines indirekten ELISA. Das aufgereinigte, reine Antigen (ein Protein), im Folgenden LL-37, Calpastatin, ADAMTSL5 und Gliadin, bindet an die Mikrotiterplatte. Im Anschluss erfolgt die Zugabe des Serums, in welchem der Autoantikörper nachgewiesen werden soll. Daraufhin wird ein sekundärer Antikörper, welcher das konstante Fragment (Fc) eines Antikörpers nachweisen kann, zugegeben. Dieser Sekundärantikörper ist mit dem Enzym HRP (Meerrettichperoxidase) verbunden.

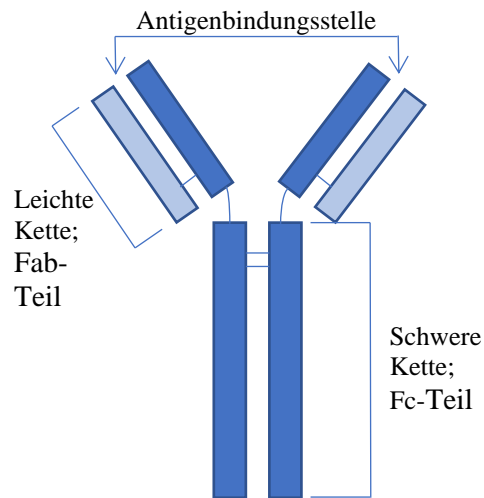


Abbildung 8: Schematische Darstellung eines Antikörpers
 Quelle: Eigene Darstellung
 Fc = konstantes Fragment

Das Enzym vermittelt in dem zugegebenen Substrat durch enzymatische Spaltung eine Farbreaktion, welche nachgewiesen werden kann. Die Intensität der Farbreaktion ist von der Menge der Bindung des primären Antikörpers abhängig (s. Abbildung 9). Im Rahmen der durchgeführten Untersuchung konnte ein Farbumschlag von farblos nach blau bei dem eingesetzten 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (TMB) beobachtet werden. Nach Umsetzung des Substrats wird die Bindungsstelle des Enzyms wieder freigelegt, wodurch die Reaktion erneut stattfinden kann. Die Reaktion wird durch Zugabe von Schwefelsäure gestoppt, sodass eine weitere Umsetzung von Substrat nicht möglich ist. Die Farbe des TMB schlägt hierbei von Blau zu Gelb um. Zwischen jedem Schritt wird der Überstand verworfen und die Vertiefungen der Mikrotiterplatte viermal mit Waschpuffer gewaschen (Matson 2023).

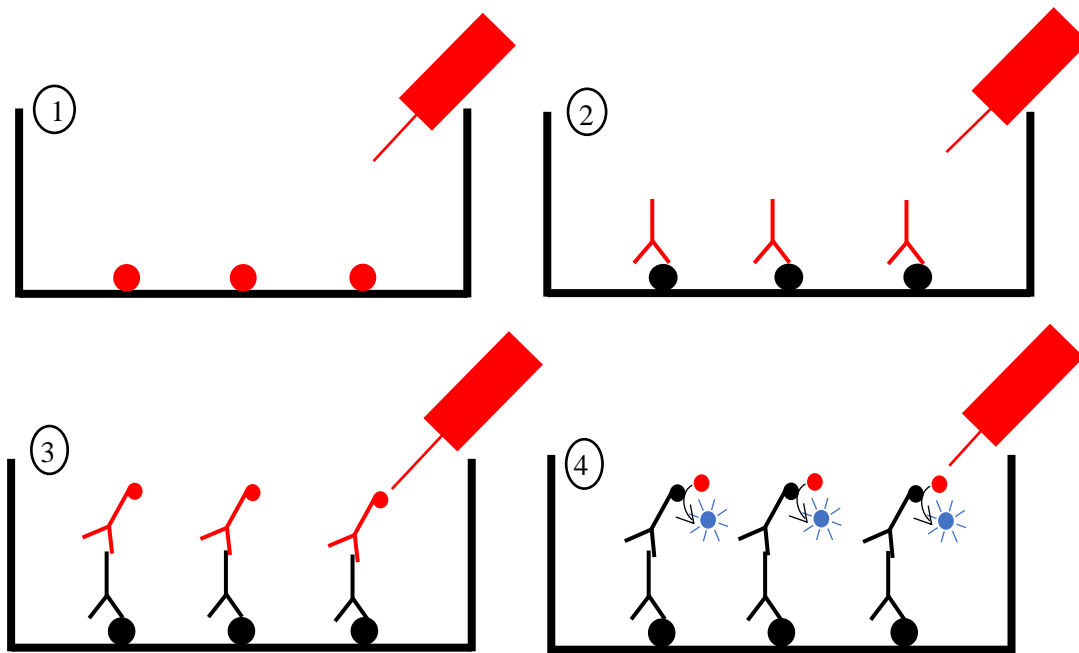


Abbildung 9: Schematische Darstellung des indirekten ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) In ‚rot‘ Darstellung der zugegebenen Substanz; 1) Zugabe des Antigens, welches an die ELISA-Platte bindet, 2) Zugabe des Probandenserum mit den gesuchten Antikörpern, 3) Coating: Zugabe des sekundären Antikörpers mit gebundenem Enzym, welcher das konstante Fragment des primären Antikörpers bindet. 4) Zugabe des Substrates, welches durch die Reaktion mit dem Enzym von farblos nach blau umschlägt.

Quelle: Eigene Darstellung

2.3.3.1 Untersuchung der Autoantikörper gegen LL-37

Entsprechend der vorliegenden Publikation mit Bestimmung des Anti-LL-37-Autoantikörpers bei Psoriasis und PsA wurde die 96-Kavitäten-Mikrotiterplatte über Nacht mit 100 µl LL-37 (von Innovagen, SP-LL-37) mit 1 µg/ml bei 4°C beschichtet (Yuan and et al 2019a). Anschließend wurde 200 µl Blockierlösung (2 % MiPu in Phosphat gepufferter Salzlösung (PBS)) für eine Stunde bei Raumtemperatur auf die Mikrotiterplatte gegeben, um unspezifische Bindungen abzusättigen. Die Serumproben (6 Gesunde und 9 PsA) wurden aufgetaut und 200 µl der Proben mit einer Verdünnung von 1:320 und 1:640 wurden für zwei Stunden bei Raumtemperatur in die 96-Kavitäten gegeben.

Anschließend wurden 200 µl des Konjugats HRP (Meerrettichperoxidase) konjugiertes Ziegen- anti-human IgG 1:5000 hinzu pipettiert und für eine Stunde bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe von 100 µl des Substrates wurden die Platten weitere 30 Minuten in Dunkelheit inkubiert. Als Letztes wurde die Reaktion mit 50 µl 0.2 N H₂SO₄ (Schwefelsäure) gestoppt und die Absorption innerhalb von 5 Minuten bei 405 nm gemessen. Zwischen jedem dieser Schritte wurde der Überstand in den Kavitäten

verworfen und anschließend erfolgten jeweils 4 Waschschritte mit Waschpuffer. Dieser wurde mithilfe der Spritzflasche gleichmäßig auf alle Vertiefungen der Mikrotiterplatte verteilt und dann verworfen, bevor der nächste Waschschritt folgte. Die Extinktionswerte waren für viele der gemessenen Proben positiv. Auch bei den Leerproben waren erhöhte Extinktionswerte zu messen. Um das Hintergrundsignal zu reduzieren, erfolgte eine Optimierung des ELISA in den folgenden Schritten: Im 2. Versuch wurde die Beschichtung der Mikrotiterplatte mit 100 µl für entweder zwei Stunden oder über Nacht und entweder bei 4°C oder bei Raumtemperatur ohne die Hinzugabe von Proben durchgeführt. Zudem wurde in einen Teil der Kavitäten keine Beschichtung, kein Blockierungspuffer und keine Probe gegeben. Es wurden nur Konjugat, Substrat und die Stopp-Lösung mit den zwischenliegenden Waschschritten pipettiert. Im 3. Versuch erfolgte die Blockierung ohne Proben mit je 200 µl PBS mit Albumin aus Rinderserum (BSA) (je 2% oder 10%), konjugiertem Ziegenserum (je 2% oder 10%) und Milchpulver (je 2% oder 10%).

Das Hintergrundsignal war weiterhin nachweisbar, weshalb eine Vorbeschichtung in Versuch 4 mit 2 µg/ml und 10 µg/ml PLL (Poly-L-Lysine Lösung), sowie 0,1 mg/ml und 0,5 mg/ml methyliertes Albumin aus Rinderserum (mBSA) mit je Inkubation für 30 min oder über Nacht bei je 37°C oder 4°C durchgeführt wurde.

Ein deutlicher Unterschied zwischen den zeitlich unterschiedlichen Beschichtungsvarianten zeigte sich in den Ergebnissen nicht, weshalb nur noch die zwei-Stunden Beschichtung bei Raumtemperatur fortgeführt wurde. Im Rahmen der Beschichtung mit Milchpulver zur Verhinderung von unspezifischen Bindungen waren verstärkt Hintergrundsignale nachzuweisen, so dass keine erneute Beschichtung mit Milchpulver erfolgte. Das Konjugat HRP wurde versuchsweise mit 1:5000 und 1:10000 Verdünnung aufgetragen. Die Stopp-Lösung wurde auf 2 N H₂SO₄ erhöht.

Der 5. Optimierungsversuch wurde mit 300 µl 0,5 mg/ml mBSA als Vorbeschichtung für 30 Minuten bei 37°C begonnen. Es wurde 300 µl 10 % Ziegenserum für eine Stunde bei Raumtemperatur hinzugegeben. Danach erfolgte die Zugabe von 200 µl von 6 gesunden und 9 PsA-Serumproben mit je 1:320 und 1:640 Verdünnung, 200 µl HRP 1:5000 für eine Stunde bei Raumtemperatur, 100 µl Substrat für 30 Minuten im Dunkeln bei Raumtemperatur und 50 µl Stopp-Lösung 2 N H₂SO₄.

In Versuchsaufbau 6 wurden nur 200 µl Vorbeschichtung verwendet und nach jedem Pipettierschritt wurden die ELISA-Platten leicht geschüttelt. Als Proben wurden eine gesunde Kontrolle und 2 PsA-Seren, jeweils als Triplikate, verwendet.

Im 7. Versuch wurde die Vorbeschichtung anstelle von 30 Minuten für eine Stunde verwendet, da sich in den Replikaten unterschiedliche Ergebnisse zeigten und von nicht einheitlich besetzten Bindungsstellen ausgegangen werden musste.

Auch hier zeigte sich kein eindeutiger Unterschied zu den Vorergebnissen, weshalb in Versuch 8 zu einer 30-minütigen Vorbeschichtung zurückgekehrt wurde. Anstelle einer Verdünnung von 1:640 wurde bei den Proben, weiterhin Triplikate, neben einer Verdünnung von 1:320 auch eine Verdünnung von 1:100 verwendet.

In Versuch 9 wurden je 200 µl von 38 PsA-Proben mit Verdünnung von 1:320 gewählt, um eine Patientenprobe mit einem hochpositiven Wert ausfindig zu machen. Die Probe mit dem höchsten Extinktionswert wurde in Versuchsaufbau 10 mit unterschiedlichen Verdünnungen zur Erstellung einer Standardkurve aufgetragen. Es trat weiterhin in der Leerprobe eine Färbung auf.

Nach erneuter Recherche konnte ein LL-37 Protein (novusbio, NBP1-88203PEP) gefunden werden, welches eine längere Aminosäurekette aufwies. In Versuchsaufbau 11 wurden für die Blockierung Ziegen Serum, BSA und Milchpulver verwendet und anschließend kein oder ein Patientenserum gegeneinander aufgetragen.

In Versuch 12 wurden PLL über Nacht und BSA für 30 Minuten als Vorbeschichtung und LL-37 in PLL für 2 Stunden, sowie LL-37 in BSA über Nacht als Beschichtung mit BSA als Blockierung gegeneinander bei 3 PsA- und 2 gesunden Serumproben aufgetragen.

Da sich keine eindeutigen Unterschiede der Färbungen ergaben, wurden im Versuchsaufbau 13 PLL in PBS 10 µl/ml (Stock 0,1mg/ml) mit je 200 µl/Well als Vorbeschichtung über Nacht bei 4°C, dann 200 µl/Well LL-37 in Carbonatpuffer mit 1 µg/ml (Stock 2,3 mg/ml) als Beschichtung auch über Nacht bei 4°C aufgetragen. Anschließend wurden als Blockierung 2% oder 10% BSA hinzugegeben und für 1 Stunde bei Raumtemperatur bewegt. Dann wurden 3 PsA- und 2 gesunde Serumproben pipettiert und für 2 Stunden bei Raumtemperatur bei 50 rpm (Umdrehungen pro Minute) auf der Rüttelplatte inkubiert.

In Versuch 14 wurden als Blockierungs-Lösungen erneut Ziegen Serum, Milchpulver und BSA mit jeweils 2% und 10 % gegeneinander aufgetragen, da weiterhin alle Vertiefungen der Mikrotiterplatte eine Färbung aufwiesen.

Bei sehr guten Werten, mit nahezu durchsichtiger Leerprobe bei 2% Milchpulver wurde dieses in Versuchsaufbau 15 zur Erstellung einer Standardkurve mit einer PsA-Serumprobe verwendet.

Kurzprotokoll nach erfolgter Optimierung

Vorbeschichtung	220 μ l/Kavität, 10 μ g/ml PLL in PBS (Stock 0,1 mg/ml) → über Nacht bei 4°C
Waschen	4x WBS (Waschpuffer)
Beschichtung	200 μ l/Kavität, 1 μ g/ml LL-37 (Stock 2,3 mg/ml) → über Nacht bei 4°C
Waschen	4x WBS
Blocken	200 μ l/Kavität, 2 % MiPu in PBS à 1h bei RT
Waschen	4x WBS
Probandenseren	200 μ l/Kavität, je 1:500 und 1:1000 Verdünnung → 2 h bei RT
Waschen	4x WBS
Konjugat	200 μ l/Konjugat, HRP konjugiertes Ziegen- anti-human IgG → 1:5.000 in PBS → 1h bei RT
Waschen	4x WBS
Substrat	100 μ l/Kavität, TMB à 30 min bei RT
Stopp-Lösung	50 μ l/Kavität
Absorptionsmessung 405 nm	innerhalb von 5 Minuten nach Zugabe der Stopp-Lösung

Tabelle 15: Kurzprotokoll des Sandwich-ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) zur Bestimmung der Anti-LL-37-Autoantikörper

rpm = Umdrehungen pro Minute, °C = Grad Celsius, μ l = Mikroliter, mBSA = methyliertes Albumin aus Rinderserum, PBS = Phosphatgepufferte Salzlösung, ADAMTSL5 = A disintegrin-like and metalloproteinase domain with thrombospondin type 1 motifs-like 5 protein, RT = Raumtemperatur, HRP = Meerrettichperoxidase (Horseradish peroxidase), Ig = Immunglobulin, TMB = 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine, WBS = Waschpuffer

2.3.3.2 Untersuchung der Autoantikörper gegen Calpastatin

Aufgrund der Herausforderungen hinsichtlich unspezifischer Bindungen der Autoantikörper an die hoch-bindenden ELISA-Platten in den Versuchen mit LL-37 wurde das folgende, bereits angepasste Protokoll (entsprechend Versuchsschritt 10 des LL-37), für den 1. Versuch zum Nachweis der Autoantikörper gegen Calpastatin verwendet und gegen das Protokoll aus der Literaturrecherche getestet (Matsushita et al. 2005).

Zunächst wurde jede Kavität mit 200 µl des 0,5 mg/ml mBSA beschichtet und für 30 Minuten bei 37°C mit leichtem Schütteln inkubiert. Anschließend wurden 200 µl der Calpastatin-Verdünnung mit 5 µl/ml hinzugegeben und für 2 Stunden bei leichter Bewegung mit 50 rpm bei Raumtemperatur beschichtet. Anschließend erfolgte die Blockierung mit 200 µl Ziegen Serum und BSA mit jeweils 2% und 10%. Es wurden zwei PsA- und eine Serumprobe von einer gesunden Kontrolle (je 200 µl mit je 1:250 und 1:500 Verdünnung) gegen die Leerprobe aufgetragen und für zwei Stunden bei Raumtemperatur auf der Rüttelplatte bei 50 rpm inkubiert. Anschließend wurde das Konjugat (HRP 1:5000) mit 200 µl/Well für eine Stunde bei Raumtemperatur hinzugegeben und erneut auf der Rüttelplatte bewegt. Das Substrat (TMB) wurde für die enzymatische Reaktion 30 Minuten im Dunkeln auf der Rüttelplatte bei 50 rpm stehen gelassen und anschließend mit 50 µl des 2 N H₂SO₄ gestoppt. In der Absorptionmessung zeigte sich keine unspezifische Bindung, jedoch auch keine positive Probe.

Die weitere Optimierung erfolgte schrittweise aufgrund der Vorversuche mit unterschiedlichen Patientenseren, Verdünnungen sowie unterschiedlichen Blockierungen (2 und 10 % Ziegen Serum, Milchpulver und BSA). Zudem wurden die Zeiten für Vorbeschichtung und Beschichtung angepasst und gegeneinander getestet. Auf eine Vorbeschichtung konnte verzichtet werden. Das Konjugat und die Zeit der Inkubation wurden angepasst.

Die Standardkurve wurde mit den 2 Patientenseren erstellt, welche zuvor die höchsten Extinktionswerte aufgewiesen hatten.

Kurzprotokoll nach erfolgter Optimierung

Beschichtung	200 µl/Kavität, 5 µg/ml Calpastatin in Boratpuffer (Stock 1 mg/ml) à über Nacht bei 4°C
Waschen	4x WBS
Blocken	200 µl/Kavität, 10% MiPu in PBS à 1h bei RT
Waschen	4x WBS
Probandenseren	200 µl/Kavität, je 1:250 Verdünnung à 2 h bei RT
Waschen	4x WBS
Konjugat	200 µl/Konjugat, HRP konjugiertes Ziegen-anti-human IgG 1:5.000 in PBS à 1h bei RT
Waschen	4x WBS
Substrat	100 µl/Kavität, TMB à 1h min bei RT
Stopp-Lösung	50 µl/Kavität
Absorptionsmessung bei 405 nm	innerhalb von 5 Minuten nach Zugabe der Stopp-Lösung

Tabelle 16: Tabellarische Darstellung der angewendeten Schritte zur Erstellung des Sandwich-ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) zur Bestimmung der Anti-Calpastatin-Autoantikörper
rpm = Umdrehungen pro Minute, °C = Grad Celsius, µl = Mikroliter, rpm = Umdrehungen pro Minute, °C = Grad Celsius, µl = Mikroliter, mBSA = methyliertes Albumin aus Rinderserum, PBS = Phosphatgepufferte Salzlösung, ADAMTSL5 = A disintegrin-like and metalloproteinase domain with thrombospondin type 1 motifs-like 5 protein, RT = Raumtemperatur, HRP = Meerrettichperoxidase (Horseradish peroxidase), Ig = Immunglobulin, TMB = 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine, WBS = Waschpuffer

2.3.3.3 Untersuchung der Autoantikörper gegen ADAMTSL5

Im 1. Versuch mit zwei gesunden Kontrollen und einem PsA-Serum wurde das Protokoll aus der Veröffentlichung gegen das bereits optimierte Protokoll aus Versuchsaufbau 10 des LL-37 getestet und je mit BSA und Ziegenserum als Blockierung aufgetragen (Yuan and et al 2019a, Yuan et al. 2019b). Aufgrund der deutlich geringeren Färbung der Leerprobe wurde die Bestimmung der Autoantikörper gegen ADAMTSL5 entsprechend dem bereits optimierten Protokoll (s. Tabelle 17) durchgeführt. PBS wurde als Verdünnung genutzt.

Kurzprotokoll nach erfolgter Optimierung

Vorbeschichtung	200 µl/Kavität, 0,5 mg/ml mBSA in PBS (Stock 50 mg/ml) → 30 min bei 37°C
Waschen	4x WBS
Beschichtung	200 µl/Kavität, 1 µg/ml ADAMTSL5 in PBS (Stock 5,5 mg/ml) → 2 Stunden bei RT
Waschen	4x WBS
Blocken	200 µl/Kavität, 10% Ziegenserum in PBS → 1 Stunde bei RT
Waschen	4x WBS
Probandenseren	200 µl/Kavität, je 1:500 und 1:1000 Verdünnung → 2 Stunden bei RT
Waschen	4x WBS
Konjugat	200 µl/Konjugat, HRP konjugiertes Ziegen- anti-human IgG → 1:5.000 in PBS → 1 Stunde bei RT
Waschen	4x WBS

Substrat	100 µl/Kavität, TMB → 30 min bei RT
Stopp-Lösung	50 µl/Kavität

Absorptionsmessung 405 nm | innerhalb von 5 Minuten nach Zugabe der Stopp-Lösung

Tabelle 17: Kurzprotokoll des Sandwich-ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) zur Bestimmung der Anti-ADAMTSL5-Autoantikörper

µl = Mikroliter, mg = Milligramm, ml = Milliliter, ADAMTSL = A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-like, rpm = Umdrehungen pro Minute, °C = Grad Celsius, µl = Mikroliter, mBSA = methyliertes Albumin aus Rinderserum

methyliertes Albumin aus Rinderserum, PBS = Phosphatgepufferte Salzlösung, ADAMTSL5 = A disintegrin-like and metalloproteinase domain with thrombospondin type 1 motifs-like 5 protein, RT = Raumtemperatur, HRP = Meerrettichperoxidase (Horseradish peroxidase), Ig = Immunglobulin, TMB = 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine, WBS = Waschpuffer

2.3.3.4 Untersuchung der Autoantikörper gegen Gliadin

Im Gegensatz zu LL-37, ADAMTSL5 und Calpastatin war für Gliadin bereits ein etabliertes Immunglobulin G ELISA – Set (Firma abnova) verfügbar, da Anti-Gliadin-Autoantikörper auch in der Routinediagnostik der glutensensitiven Enteropathie bestimmt werden. Entsprechend dem Protokoll wurde die bereits mit Gliadin beschichteten Mikrotiterplatte verwendet (s. Tabelle 18) (Abnova).

Ablaufplan des ELISA

100 µl Standard bzw. Probenverdünnung (Verdünnung 1:101) in die Vertiefungen pipettieren	mit Deckel vor Kontamination schützen, schütteln, 30 Minuten bei 37°C inkubieren
Überstand werfen	
Waschen	5x mit Waschpuffer waschen und nach jedem Schritt ausgießen und trocken klopfen
100 µl Konjugat in jedes Well pipettieren	mit Deckel vor Kontamination schützen, schütteln, 30 Minuten bei 37°C inkubieren
Überstand werfen	
Waschen	5x mit Waschpuffer waschen und nach jedem Schritt ausgießen und trocken klopfen
100 µl TMB-Komplett-Lösung in jede Kavität pipettieren	mit Deckel vor Kontamination schützen, schütteln, 15 Minuten bei 37°C in Dunkelheit inkubieren
100 µl Stopp-Lösung hinzugeben	vorsichtig schütteln
Absorptionsmessung	innerhalb von 30 Minuten nach Zugabe der Stopp-Lösung

Tabelle 18: Angewendete Schritte zur Erstellung des Sandwich-ELISA zur Bestimmung der Anti-Gliadin-Autoantikörper

°C = Grad Celsius, µl = Mikroliter, TMB = 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine

2.3.3.5 Festlegung der Grenzwerte

Durch die Optimierung der Versuchsschritte der Sandwich-ELISA mussten für die Auswertung der Versuche neue Grenzwerte definiert werden. Hierzu wurden alle gemessenen Absorptionswerte einer Autoantikörpermessung, inklusive der gesunden Kontrollen, in einem Balkendiagramm aufgetragen. Es wurde davon ausgegangen, dass Autoantikörper gegen die ausgewählten Moleküle, ADAMTSL5, Calpastatin und LL-37, ähnlich wie andere bekannte Autoantikörper in der Rheumatologie (u.a. RF, ANA) auch bei Menschen ohne eine rheumatologische Grunderkrankung vorhanden sein können. Der Grenzwert wurde so definiert, dass die Mehrheit der Werte der gesunden Kontrollen unterhalb des gewählten Grenzwertes lag. Zusätzlich wurde eine Toleranz von 10% dem Grenzwert hinzugefügt, um die Wahrscheinlichkeit des Nachweises von richtig-positiven Proben zu erhöhen.

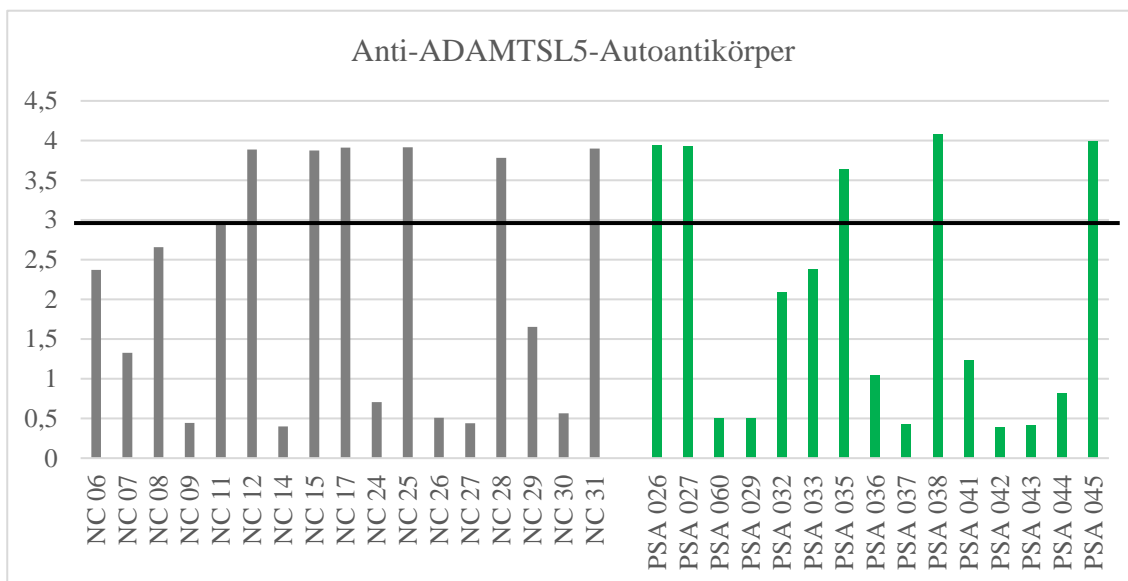


Abbildung 10: Herangehensweise der Bestimmung der Grenzwerte am Beispiel des ADAMTSL5.

Im Balkendiagramm wurden die absoluten Werte der gemessenen Absorptionen pro Patienten (PSA, grüne Balken) und der gesunden Kontrollen (NC, graue Balken) nebeneinander aufgetragen. Anhand der grauen Balken wurde der Grenzwert festgelegt (schwarze horizontale Linie). Es wurde davon ausgegangen, dass ein Großteil der gesunden Kontrollen den gesuchten Autoantikörper nicht aufweist und eine geringe Erhöhung der Absorptionswerte nicht krankheitsrelevant ist.

ADAMTSL = A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-like

2.3.4 Röntgenuntersuchung der Knochenneubildung

Falls innerhalb der letzten 12 Monate keine Röntgenaufnahmen von Händen und Füßen erfolgt waren, wurden bei Studienaufnahme in der radiologischen Abteilung der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim Röntgenaufnahmen der Hände und Füße angefertigt. Die Röntgenaufnahmen wurden standardmäßig in dorsovolarem für die Hände und im

dorsoplantaren Strahlengang für die Füße angefertigt. Bei einigen Patienten lagen zusätzlich auch Röntgenaufnahmen in der zweiten Ebene der Füße, mit seitlichem Strahlengang, vor.



Abbildung 11: Röntgenaufnahme der Hände und Füße.

Beide Hände in dorsovolarem Strahlengang (A), beide Füße in dorsoplantaren Strahlengang (B) und rechter Fuß seitlich (C)

Die Röntgenaufnahmen wurden durch einen Rheumatologen und zusätzlich durch einen rheumatologisch erfahrenen Radiologen, sowie bei unterschiedlichen Ergebnissen durch einen weiteren Rheumatologen mit Zusatzbezeichnung Röntgendiagnostik jeweils verblindet ausgewertet. Erosionen, Enthesiophyten, Kapselverkalkungen, juxtaartikuläre Knochenneubildungen sowie Nagelkranzveränderungen (Spikulae) wurden semiquantitativ (vorhanden/nicht vorhanden) erfasst. Diese wurden zusammengefasst als Osteoproliferation (new bone formation, NBF) gewertet.

Für die semiquantitative Auswertung des Nachweises von Osteoproliferationen wurde ein standardisiertes Protokoll (s. Tabelle 19) erstellt.

Hände	Füße				
	Links	Rechts			
DS lateral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MTP I lateral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DS medial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MTP I medial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MCP I ulnar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MTP II lateral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MCP I radial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MTP II medial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MCP II ulnar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MTP III lateral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MCP II radial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MTP III medial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MCP III ulnar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MTP IV lateral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MCP III radial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MTP IV medial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MCP IV ulnar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MTP V lateral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MCP IV radial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MTP V medial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MCP V ulnar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PIP II lateral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MCP V radial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PIP II medial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIP II ulnar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PIP III lateral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIP II radial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PIP III medial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIP III ulnar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PIP IV lateral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIP III radial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PIP IV medial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIP IV ulnar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PIP V lateral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIP IV radial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PIP V medial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIP V ulnar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	IP I lateral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIP V radial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	IP I medial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IP I dorsal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DP I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IP I palmar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIP II lateral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DP I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIP II medial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIP II ulnar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DP II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIP II radial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIP III lateral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DP II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIP III medial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIP III ulnar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DP III	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIP III radial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIP IV lateral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DP III	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIP IV medial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIP IV ulnar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DP IV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIP IV radial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIP V lateral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DP IV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIP V medial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIP V ulnar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DP V	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIP V radial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fußwurzel lateral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DP V	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fußwurzel medial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ulna distal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Achillessehne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Radius distal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Plantarfaszie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carpus ulnar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Carpus radial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

Tabelle 19: Untersuchungsprotokoll zur Bestimmung der Osteoproliferativen Veränderungen der Hände und Füße im Röntgen.

Angekreuzt wurde die jeweilige Lokalisation der knöchernen Veränderungen
DS=Daumensattelgelenk, MCP = Metocarpalgelenk, PIP = proximales Interphalangealgelenk, IP =
Interphalangealgelenk, DIP = distales Interphalangealgelenk, DP = distale Phalanx, MTP =
Metatarsophalangealgelenk

Der Nachweis von Erosionen im Bereich der Hände und Füße wurde ebenfalls semiquantitativ erfasst (Nachweis von Erosionen/kein Nachweis von Erosionen).

2.3.5 Sonographie zur Detektion der knöchernen Veränderungen

Für die Durchführung der Sonographie zur Beurteilung der knöchernen Veränderungen wurde ein standardisiertes Protokoll erstellt. Hierfür wurden zunächst bei fünf Patienten mit einer PsA die Darstellung der knöchernen Oberflächen der Hände und Füße untersucht. Die Darstellung der Zehengelenke von medial und lateral der Zehen 2-5 (proximale (PIP) und distale (DIP) Interphalangealgelenke) konnte aufgrund der technischen Umsetzung (Größe der Ultraschallsonde und der nur eingeschränkten Beweglichkeit dieser Zehen) nicht angefertigt werden. Anschließend wurden verschiedene Untersuchungsebenen für die Ultraschalldiagnostik festgelegt. Die Machbarkeit des standardisierten Protokolls wurde durch zwei Rheumatologen unabhängig voneinander bei verschiedenen Patienten (je n=5) überprüft. Anschließend wurden alle eingeschlossenen Patienten gemäß dem standardisierten Protokoll untersucht (s. Tabelle 20 und Tabelle 21). Das Ergebnis der Röntgendiagnostik lag den Untersuchern nicht vor. Die Ultraschalluntersuchungen erfolgten anfangs im 4-Augen-Prinzip mit einem sonographisch erfahrenen, DEGUM- (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) zertifizierten Rheumatologen. Zur Bestimmung von Intra- und Interrater-Reliabilität wurden die Ultraschallbilder zum Zeitpunkt der Erstellung und nach Abschluss aller sonographischen Untersuchungen durch denselben Untersucher ausgewertet (Intrarater-Reliabilität). Zudem erfolgte die Auswertung der Bilder verblindet durch einen erfahrenen, DEGUM-zertifizierten, Rheumatologen (Interrater-Reliabilität).

2.3.5.1 Untersuchungsprotokoll

Rechte Hand	NBF	Linke Hand	NBF
Carpus	Dorsal - Longitudinal	Carpus	Dorsal - Longitudinal
	Dorsal - Transversal		Dorsal - Transversal
	Palmar - Longitudinal		Palmar - Longitudinal
	Palmar - Transversal		Palmar - Transversal
	Ulnar		Ulnar
	Radial		Radial
Daumen-sattelgelenk	Palmar	Daumen-sattelgelenk	Palmar
	Dorsal		Dorsal
	Radial		radial
MCP I	Dorsal	MCP I	Dorsal
	Palmar		Palmar
	Radial		Radial
MCP II	Radial	MCP II	Radial
	Dorsal		Dorsal
	Palmar		Palmar
MCP III	Dorsal	MCP III	Dorsal
	Palmar		Palmar
MCP IV	Dorsal	MCP IV	Dorsal
	Palmar		Palmar
MCP V	Dorsal	MCP V	Dorsal
	Palmar		Palmar
	Ulnar		Ulnar
PIP II	Dorsal	PIP II	Dorsal
	Palmar		Palmar
	Ulnar		Ulnar
	Radial		Radial
PIP III	Dorsal	PIP III	Dorsal
	Palmar		Palmar
	Ulnar		Ulnar
	Radial		Radial
PIP IV	Dorsal	PIP IV	Dorsal
	Palmar		Palmar
	Ulnar		Ulnar
	Radial		Radial
PIP V	Dorsal	PIP V	Dorsal
	Palmar		Palmar
	Ulnar		Ulnar
	Radial		Radial
IP I	Dorsal	IP I	Dorsal
	Palmar		Palmar
	Ulnar		Ulnar
	Radial		Radial
DIP II	Dorsal	DIP II	Dorsal
	Palmar		Palmar
	Ulnar		Ulnar
	Radial		Radial
DIP III	Dorsal	DIP III	Dorsal
	Palmar		Palmar
	Ulnar		Ulnar
	Radial		Radial
DIP IV	Dorsal	DIP IV	Dorsal

	Palmar	<input type="checkbox"/>		Palmar	<input type="checkbox"/>
	Ulnar	<input type="checkbox"/>		Ulnar	<input type="checkbox"/>
	Radial	<input type="checkbox"/>		Radial	<input type="checkbox"/>
DIP V	Dorsal	<input type="checkbox"/>	DIP V	Dorsal	<input type="checkbox"/>
	Palmar	<input type="checkbox"/>		Palmar	<input type="checkbox"/>
	Ulnar	<input type="checkbox"/>		Ulnar	<input type="checkbox"/>
	Radial	<input type="checkbox"/>		Radial	<input type="checkbox"/>
DP I		<input type="checkbox"/>	DP I		<input type="checkbox"/>
DP II		<input type="checkbox"/>	DP II		<input type="checkbox"/>
DP III		<input type="checkbox"/>	DP III		<input type="checkbox"/>
DP IV		<input type="checkbox"/>	DP IV		<input type="checkbox"/>
DP V		<input type="checkbox"/>	DP V		<input type="checkbox"/>

Tabelle 20: Untersuchungsprotokoll der sonographischen Untersuchung der Hände, aufgelistet nach der untersuchten Region. Die Auswertung erfolgte semiquantitativ, wenn an der jeweiligen Lokalisation eine Osteoproliferation (new bone formation, NBF) nachweisbar war. MCP = Metacarpalgelenk, PIP = proximales Interphalangealgelenke, DIP = distales Interphalangealgelenk, DP = distale Phalanx

Rechter Fuß	NBF		Linker Fuß	NBF	
Oberes Sprunggelenk	Longitudinal	<input type="checkbox"/>	Oberes Sprunggelenk	Longitudinal	<input type="checkbox"/>
	Transversal	<input type="checkbox"/>		Transversal	<input type="checkbox"/>
	Medial - Longitudinal	<input type="checkbox"/>		Medial - Longitudinal	<input type="checkbox"/>
	Medial - Transversal	<input type="checkbox"/>		Medial - Transversal	<input type="checkbox"/>
	Lateral - Longitudinal	<input type="checkbox"/>		Lateral - Longitudinal	<input type="checkbox"/>
Unteres Sprunggelenk	Longitudinal	<input type="checkbox"/>	Unteres Sprunggelenk	Longitudinal	<input type="checkbox"/>
	Transversal	<input type="checkbox"/>		Transversal	<input type="checkbox"/>
MTP I	Dorsal	<input type="checkbox"/>	MTP I	Dorsal	<input type="checkbox"/>
	Plantar	<input type="checkbox"/>		Plantar	<input type="checkbox"/>
	Medial	<input type="checkbox"/>		Medial	<input type="checkbox"/>
MTP II	Dorsal	<input type="checkbox"/>	MTP II	Dorsal	<input type="checkbox"/>
	Plantar	<input type="checkbox"/>		Plantar	<input type="checkbox"/>
MTP III	Dorsal	<input type="checkbox"/>	MTP III	Dorsal	<input type="checkbox"/>
	Plantar	<input type="checkbox"/>		Plantar	<input type="checkbox"/>
MTP IV	Dorsal	<input type="checkbox"/>	MTP IV	Dorsal	<input type="checkbox"/>
	Plantar	<input type="checkbox"/>		Plantar	<input type="checkbox"/>
MTP V	Dorsal	<input type="checkbox"/>	MTP V	Dorsal	<input type="checkbox"/>
	Plantar	<input type="checkbox"/>		Plantar	<input type="checkbox"/>
	Lateral	<input type="checkbox"/>		Lateral	<input type="checkbox"/>
PIP II	Dorsal	<input type="checkbox"/>	PIP II	Dorsal	<input type="checkbox"/>
	Plantar	<input type="checkbox"/>		Plantar	<input type="checkbox"/>
PIP III	Dorsal	<input type="checkbox"/>	PIP III	Dorsal	<input type="checkbox"/>
	Plantar	<input type="checkbox"/>		Plantar	<input type="checkbox"/>
PIP IV	Dorsal	<input type="checkbox"/>	PIP IV	Dorsal	<input type="checkbox"/>
	Plantar	<input type="checkbox"/>		Plantar	<input type="checkbox"/>
PIP V	Dorsal	<input type="checkbox"/>	PIP V	Dorsal	<input type="checkbox"/>
	Plantar	<input type="checkbox"/>		Plantar	<input type="checkbox"/>
IP I	Dorsal	<input type="checkbox"/>	IP I	Dorsal	<input type="checkbox"/>
	Plantar	<input type="checkbox"/>		Plantar	<input type="checkbox"/>
	Lateral	<input type="checkbox"/>		Lateral	<input type="checkbox"/>
	Medial	<input type="checkbox"/>		Medial	<input type="checkbox"/>
DIP II	Dorsal	<input type="checkbox"/>	DIP II	Dorsal	<input type="checkbox"/>
	Plantar	<input type="checkbox"/>		Plantar	<input type="checkbox"/>
DIP III	Dorsal	<input type="checkbox"/>	DIP III	Dorsal	<input type="checkbox"/>
	Plantar	<input type="checkbox"/>		Plantar	<input type="checkbox"/>
DIP IV	Dorsal	<input type="checkbox"/>	DIP IV	Dorsal	<input type="checkbox"/>
	Plantar	<input type="checkbox"/>		Plantar	<input type="checkbox"/>
DIP V	Dorsal	<input type="checkbox"/>	DIP V	Dorsal	<input type="checkbox"/>
	Plantar	<input type="checkbox"/>		Plantar	<input type="checkbox"/>
DP I		<input type="checkbox"/>	DP I		<input type="checkbox"/>
DP II		<input type="checkbox"/>	DP II		<input type="checkbox"/>
DP III		<input type="checkbox"/>	DP III		<input type="checkbox"/>
DP IV		<input type="checkbox"/>	DP IV		<input type="checkbox"/>
DP V		<input type="checkbox"/>	DP V		<input type="checkbox"/>
Achillessehne	Longitudinal	<input type="checkbox"/>	Achillessehne	Longitudinal	<input type="checkbox"/>
	Transversal	<input type="checkbox"/>		Transversal	<input type="checkbox"/>
Plantarfaszie	Longitudinal	<input type="checkbox"/>	Plantarfaszie	Longitudinal	<input type="checkbox"/>
	Transversal	<input type="checkbox"/>		Transversal	<input type="checkbox"/>

Tabelle 21: Untersuchungsprotokoll der sonographischen Untersuchung auf Osteoproliferationen der Füße.

Die Auswertung erfolgte semiquantitativ, wenn an der jeweiligen Lokalisation eine Osteoproliferation (new bone formation, NBF) nachweisbar war.

NBF = Knochenneubildungen, MCP = Metacarpalgelenk, PIP = proximales Interphalangealgelenke, DIP = distales Interphalangealgelenk, DP = distale Phalanx

2.3.6 Statistik

In den statistischen Analysen wurde der Pearson-Chi-Quadrat-Test genutzt, da die meisten Merkmale nur 2 Ausprägungen (semiquantitativ: ja/nein) aufwiesen und auch bei mehreren Merkmalsausprägungen nur nominalskaliert waren (Fahrmeir et al. 2023). Bei erwarteten Häufigkeiten unter 5 für eine Merkmalsausprägung wurde, wenn möglich, der exakte Test nach Fischer verwendet (Fahrmeir et al. 2023).

Diese Auswertungen erfolgten mithilfe von SPSS (Version IBM SPSS Statistics, V.26.0) und Microsoft Excel 2010. Der McNemar-Test wurde angewendet, um signifikante Unterschiede zwischen der Möglichkeit der Detektion von Knochenveränderungen durch Röntgenaufnahmen und Ultraschallbildgebung zu ermitteln (Fahrmeir et al. 2023). Signifikante Ergebnisse wurden wie folgt dargestellt: $p < 0,05$ (*) - signifikant, $p < 0,01$ (**) – hoch signifikant.

Weitere statistische Berechnungen wurden mithilfe von Python (Version 3.10.0) und den zusätzlichen Programmpaketen numpy (Version 1.24.2), pandas (Version 1.4.1), scipy (Version 1.10.0), scikit-learn (Version 1.1.2) und statsmodels (Version 0.13.2) durchgeführt. Die Visualisierung der Daten erfolgte mittels matplotlib (Version 3.5.1) und seaborn (Version 0.11.2). Die Interrater- und die Intrarater-Reliabilität wurden anhand von Cohen's κ bewertet (Fahrmeir et al. 2023). κ -Werte wurden als "schlecht" (> 0 bis 0,2), "mittelmäßig" ($> 0,2$ bis 0,4), "mäßig" ($> 0,4$ bis 0,6), "gut" ($> 0,6$ bis 0,8) und "ausgezeichnet" ($> 0,8$) nach Landis und Koch eingestuft (Landis and Koch 1977).

Mittels binomialer logistischer Regressionsanalysen wurden im Rahmen multivariater Analysen die Variablen ‚Alter‘, ‚Geschlecht‘, ‚Raucherstatus‘, ‚Erkrankungsdauer‘ und ‚BMI‘ als mögliche Störvariablen mit einbezogen. Die Werte für ‚Alter‘ und ‚BMI‘ wurden durch 10 geteilt und die ‚Krankheitsdauer‘ zur Basis 10 logarithmiert, um die Effektgröße mit einzubeziehen.

Die Ergebnisse wurden als Odds Ratio (OR) einschließlich der jeweiligen 95%-Konfidenzintervalle (CI) angegeben.

3 Ergebnisse

Es wurden 76 Patienten (37 männlich, 39 weiblich) nach fachärztlicher Diagnose einer PsA und Erfüllung der CASPAR-Kriterien (s. Tabelle 1) in die Studie eingeschlossen. Die weiteren Basisdaten der Patienten wurden in Tabelle 22 zusammengefasst. Ein Patient verweigerte im weiteren Verlauf die Anfertigung der Röntgenaufnahmen, jedoch nicht die Auswertung der Blutergebnisse und Autoantikörper, weshalb diese Teildaten mit ausgewertet wurden.

HLA-B27	19 positiv (25 %)
Geschlecht	39 weiblich (51%)
Alter	Median 55 Jahre
	Mittelwert 55,6 Jahre
	Spannweite 21-85 Jahre
Nikotinkonsum	23 Raucher (30%)
BMI	Median 28,2 kg/m ²
	Mittelwert 29,0 kg/m ²
	Spannweite 14,7-47,3 kg/m ²
FFbH	Median 69 %
	Mittelwert 66 %
	Spannweite 17-100 %
HAQ	Median 1
	Mittelwert 1
	Spannweite 0-2,875
Zeit seit Erstdiagnose	Median 9 Jahre
	Mittelwert 12 Jahre
	Spannweite 0-53 Jahre
CRP	Median 0,2 mg/dl
	Mittelwert 0,7 mg/dl
	Spannweite 0,0-4,0 mg/dl
BSG	Median 10 mm/1h
	Mittelwert 18 mm/1h
	Spannweite 2-96 mm/1h
DAPSA	Median 20
	Mittelwert 21
	Spannweite 2,3-70
Aktuelle Therapie	csDMARD bei 13 (17%)
	bDMARD bei 21 (28%)
	JAK-Inhibitor bei 3 (4 %)
	Kombinationstherapien bei 14 (18%)
	nur NSAR bei 10 (13%)
	Glukokortikoide in Monotherapie bei 4 (5 %)
	Anzahl der Vortherapien: Median 4

Vortherapien unterschiedliche Wirkstoffe	Mittelwert 4
	Spannweite 0-10
	csDMARD bei 63 eingesetzt (83%)
	bDMARD bei 59 eingesetzt (78%)
	JAK- Inhibitor bei 11 (14%)

Tabelle 22: Klinische Merkmale und Messwerte der Probanden bei Studieneinschluss

HLA = Humanes Leukozyten Antigen, BMI = Body-Mass-Index, kg = Kilogramm, m = Meter, FFbH = Funktionsfragebogen Hannover, HAQ = Health Assessment Questionnaire, CRP = C-reaktives Protein, mg = Milligramm, dl = Deziliter, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, mm = Millimeter, h = Stunde, DAPSA = Disease Activity in Psoriatic Arthritis, csDMARD = conventional synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, bDMARD = biological disease modifying antirheumatic drugs, JAK = Januskinase, NSAR = Nichtsteroidale antirheumatische Medikamente

Nahezu die Hälfte der Patienten (n = 37, 49 %) wiesen eine moderate Krankheitsaktivität gemäß DAPSA auf. Eine Remission wurde nur bei 4 Patienten (5 %), eine geringe Aktivität bei 18 (24%) und eine hohe Aktivität bei 16 (21%) Patienten gemäß DAPSA bestimmt. Die gesunden Kontrollen waren 15 weibliche und 6 männliche Probanden. Eine der Proben aus dem gesunden Kollektiv musste im weiteren Verlauf aufgrund einer neu diagnostizierten rheumatologischen Grunderkrankung aus dem Kollektiv ausgeschlossen werden.

Alter	Median 32,5 Jahre
	Mittelwert 36,95 Jahre
	Spannweite 22-63 Jahre
Größe	Median 169,5 cm
	Mittelwert 171,9 cm
	Spannweite 164-187 cm
Gewicht	Median 66,5 kg
	Mittelwert 69,85 kg
	Spannweite 56-90 kg
BMI	Median 22,6 kg/m ²
	Mittelwert 23,5 kg/m ²
	Spannweite 20,3-28,7 kg/m ²

Tabelle 23: Klinische Merkmale der gesunden Kontrollen
cm = Zentimeter, kg = Kilogramm, m = Meter

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der CRP-Werte, welche häufiger erhöht waren, wenn auch der BMI erhöht war (p=0,034*). Tendenziell häufiger zeigte sich ein erhöhter BSG-Wert bei Patienten mit einem erhöhten BMI. Dieser Unterschied war nicht signifikant (p=0,095).

3.1 Nachweis von PsA-assozierten, radiographischen Veränderungen

Bei 42 von 75 Patienten (56%) konnten Osteoproliferationen (Enthesiophyten, Kapselverkalkungen, juxtaartikuläre Knochenneubildungen sowie

Nagelkranzveränderungen (Spikulae) in der Röntgendiagnostik nachgewiesen werden. Auf Wunsch eines teilnehmenden Patienten wurden keine Röntgendiagnostik durchgeführt. Bei allen teilnehmenden Patienten konnten die klinischen Daten erhoben sowie die Untersuchung der Autoantikörper und Ultraschalldiagnostik durchgeführt werden. Erosionen konnten bei 18 der 75 Probanden radiographisch diagnostiziert werden (s. Abbildung 12).



Abbildung 12: Röntgenaufnahme der Hände und Füße mit Nachweis der knöchernen Veränderungen. Hände in dorsovolarem Strahlengang (A), Füße in dorsoplantarem Strahlengang (B) und rechter Rückfuß im seitlichen Strahlengang (C). (A) und (B) Nachweis von gelenknahen Knochenneubildungen (NBF), Enthesiophyten (En), Spikulae (S) und Erosionen (E); (C) mit Darstellung einer Ansatzverkalkung der Achillessehne (ACH) und der Plantarfaszie (PL)

Es lagen bei 30 der Patienten zusätzlich Seitenaufnahmen der Röntgendiagnostik der Füße vor. In 18 (60%) dieser Röntgenaufnahmen konnten Ansatzverkalkungen der Achillessehne und bei 16 (53 %) ein plantarer Fersensporn, eine Verknöcherung oder Verkalkung der Plantarfaszie am Calcaneus, nachgewiesen werden (s. Abbildung 12C).

3.1.1 Aktivität und Funktionseinschränkungen bei röntgenologischen Veränderungen

Der international gebräuchlichere HAQ kann aus dem FFbH mit einer guten Übereinstimmung berechnet werden, weshalb im Folgenden nur der HAQ in die Auswertung einbezogen wurde (Huscher et al. 2015, Lautenschläger et al. 1997).

Die durch die Patienten angegebenen Funktionseinschränkungen (bestimmt mittels HAQ) wiesen bei Nachweis von NBF der Hände oder der Füße ($p=0,579$) keinen signifikanten Unterschied auf (s. Abbildung 13).

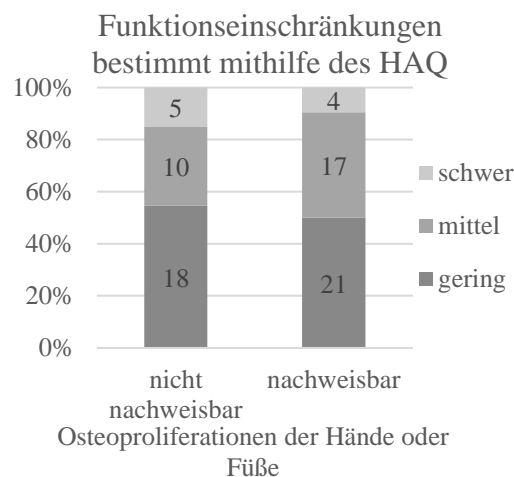


Abbildung 13: Darstellung der osteoproliferativen Veränderungen der Hände oder Füße und der mithilfe des HAQ bestimmten Funktionseinschränkungen
Es gaben 55 % (18 von 33) der Patienten ohne radiographische Veränderungen und 50 % (21 von 42) der Patienten mit diesen, ausgewertet im HAQ, eine geringe Funktionseinschränkung an
HAQ = Health Assessment Questionnaire

Als Aktivitätsparameter wurden CRP und BSG herangezogen.

Bei einem Großteil der Patienten waren die BSG (86%) oder CRP (68 %) normwertig. Es lag kein signifikanter Unterschied beim Nachweis bzw. Fehlen von Osteoproliferationen in Abhängigkeit von CRP ($p=0,313$) oder BSG ($p=0,581$) vor.

Erosionen an Händen und Füßen waren signifikant häufiger bei erhöhtem CRP-Wert nachweisbar ($p=0,026^*$). Hinsichtlich HAQ ($p=0,283$), BSG ($p=0,299$) und DAPSA ($p=0,247$) waren keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf den Nachweis von Erosionen festzustellen.

3.1.2 Therapieregime bei Nachweis knöcherner Veränderungen

Die Knochenneubildungen der Füße waren etwas häufiger nachweisbar, wenn keine Therapie eingesetzt wurde (12 von 24, 50%) im Vergleich zum Einsatz einer Therapie mit csDMARD, bDMARD, tsDMARD oder einer Kombinationstherapie (17 von 51,

33%), wobei das Ergebnis nicht signifikant war ($p=0,534$). Die NBF der Hände waren etwas häufiger nachweisbar, wenn keine Therapie eingesetzt wurde (11 von 24, 46%) im Vergleich zum Einsatz einer Therapie oder einer Kombinationstherapie (20 von 51, 39%). Das Ergebnis war nicht signifikant ($p=0,543$). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei Nachweis bzw. Fehlen von Osteoproliferationen der Hände oder Füße und der Anzahl der unterschiedlichen Vortherapien (≤ 5 31/53, 58 %; >5 11/22, 50 %, $p=0,500$).

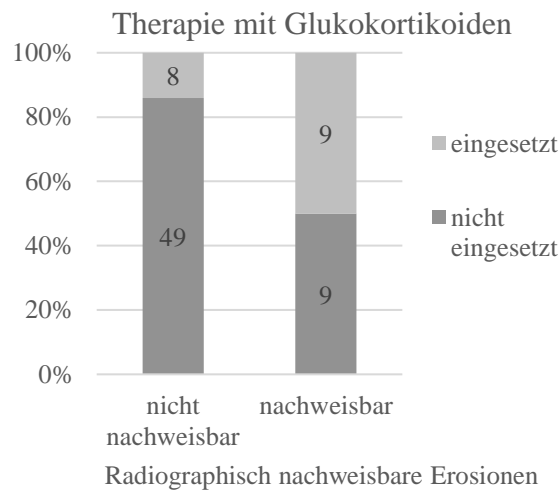


Abbildung 14: Darstellung der Therapie mit Glukokortikoiden bei Studieneinschluss und der radiographisch nachweisbaren Erosionen.

Dargestellt wurde die Therapie mit Glukokortikoiden bei Studieneinschluss und der nachweisbaren Erosionen in Röntgenuntersuchung der Hände und Füße jeweils anteilig in absoluten Zahlen (%). Bei Nachweis von Erosionen wurden bei 9 von 18 (50%) der Patienten und bei nicht nachweisbaren Erosionen bei 8 von 57 (14%) Glukokortikoide in der aktuellen Therapie eingesetzt ($p=0,003^{**}$).

Erosionen der Hände oder Füße waren häufiger nachweisbar, wenn Glukokortikoide eingesetzt wurden ($p=0,003^{**}$, s. Abbildung 14). Ein signifikanter Unterschied im Nachweis von Osteoproliferationen der Hände ($p=0,607$) oder Füße ($p=0,119$) bei Einnahme von Glukokortikoiden zeigte sich nicht.

3.1.3 Radiographische Veränderungen in Abhängigkeit von Patientencharakteristika

Bei jüngeren Patienten (≤ 60 Jahren; 14 von 43, 33%) waren seltener und bei älteren (>60 Jahren; 17 von 32, 53%) häufiger Osteoproliferationen der Hände nachweisbar ($p=0,074$). Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich für die NBF der Füße. Diese waren bei Patienten über 60 Jahren (14 von 32, 44%) etwas häufiger als bei Patienten bis einschließlich 60 Jahren (15 von 53, 28%) nachweisbar ($p=0,435$). Erosionen konnten häufiger nachgewiesen werden, wenn die Patienten älter als 60 Jahre (11 von 32, 34%) im Vergleich zu denen bis einschließlich 60 Jahren (7 von 43, 16%) waren ($p=0,070$). Zudem konnte gezeigt

werden, dass mit zunehmender Krankheitsdauer der PsA vermehrt Erosionen der Hände oder Füße (kleiner 5 Jahre 4 von 19, 21%; bis einschließlich 10 Jahren 4 von 23, 17%; bis einschließlich 20 Jahren 5 von 20, 25%; bei über 20 Jahren Erkrankungsdauer 5 von 13, 38%) darstellbar waren ($p=0,543$). Diese Ergebnisse waren nicht signifikant. Für Erosionen zeigte sich im Bezug den Patientencharakteristika BMI ($p=0,485$), Geschlecht ($p=0,069$) und Raucherstatus ($p=0,307$) kein signifikanter Unterschied.

HLA-B 27 war seltener positiv, wenn Osteoproliferationen der Hände nachweisbar waren ($p=0,015^*$, s. Abbildung 15A). Ein ähnliches Ergebnis konnte für die NBF der Füße nicht dargestellt werden ($p=0,594$, s. Abbildung 15B).

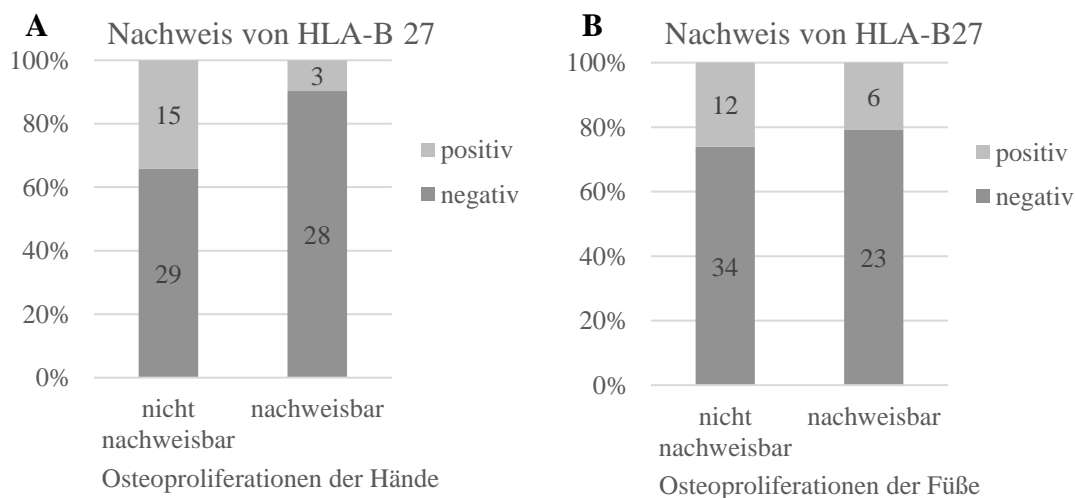


Abbildung 15: Darstellung der Osteoproliferationen der Hände (A) und Füße (B) und des HLA-B 27 Genstatus.

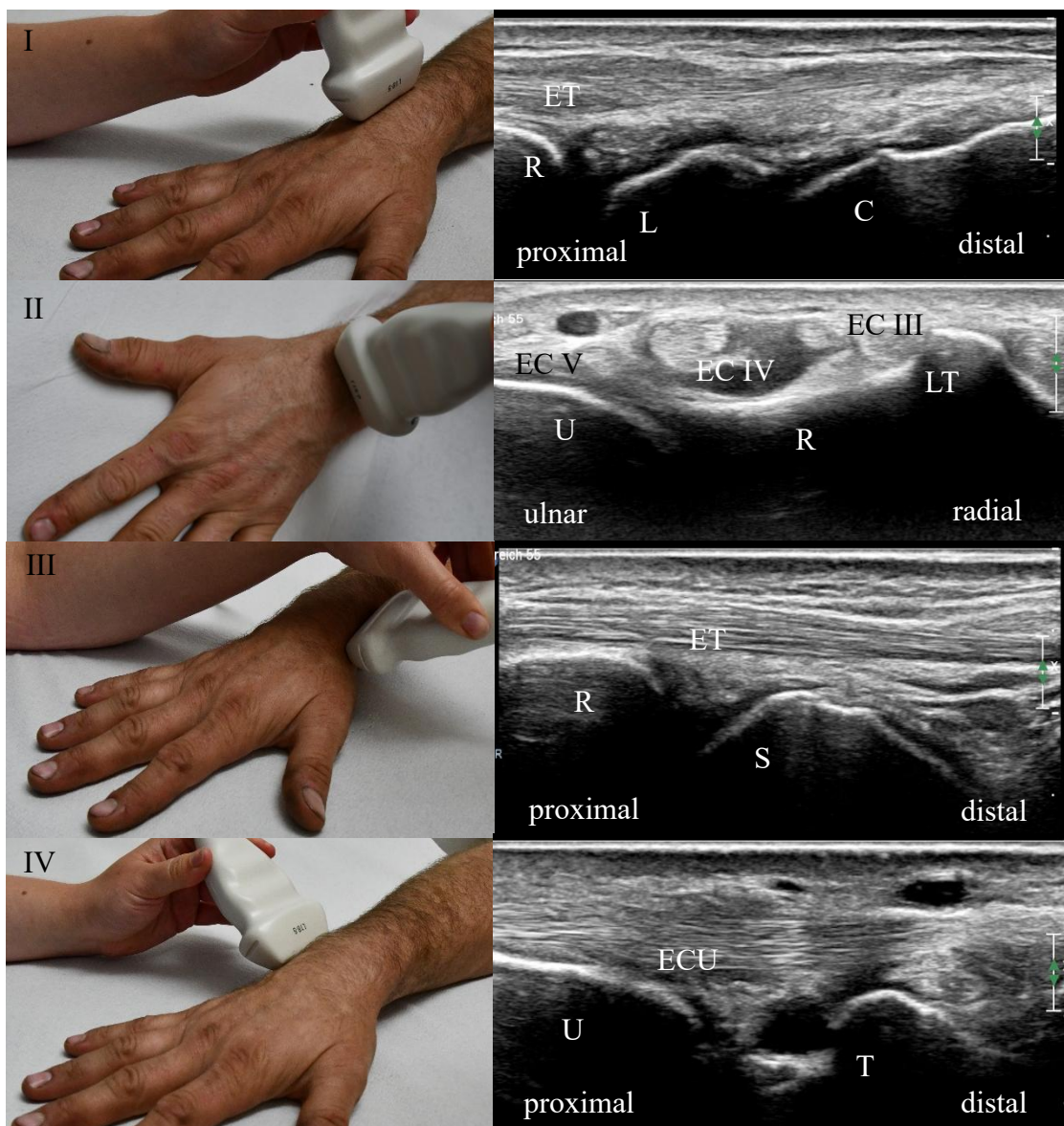
Es zeigte sich, dass bei Nachweis von Osteoproliferationen der Hände HLA (Humanes Leukozyten Antigen) B 27 häufiger negativ (90%) war ($p=0,015^*$). Im Bereich der Füße stellte sich kein statistisch signifikanter Unterschied der Osteoproliferationen bei positivem oder negativem HLA-B27 Genstatus dar ($p=0,594$).

Geschlecht ($p=0,186$), Raucherstatus ($p=0,391$), BMI ($p=0,950$) und Erkrankungsdauer ($p=0,610$) unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf die nachgewiesenen Osteoproliferationen.

3.2 Radiographischer und sonographischer Nachweis von Osteoproliferationen

3.2.1 Etablierung des sonographischen Untersuchungsprotokolls anhand eines gesunden Kontrollprobanden

Gemäß dem für die Studie etablierten Untersuchungsprotokoll der Sonographie der Hände und Füße (s. Tabelle 20 und Tabelle 21) werden im Folgenden die untersuchten Ultraschallregionen jeweils im Bild mit der Schallkopfposition und dem dazugehörigen Ultraschallbild dargestellt (s. **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** bis Abbildung 34). Das Untersuchungsprotokoll wurde an gesunden Kontrollprobanden entwickelt.



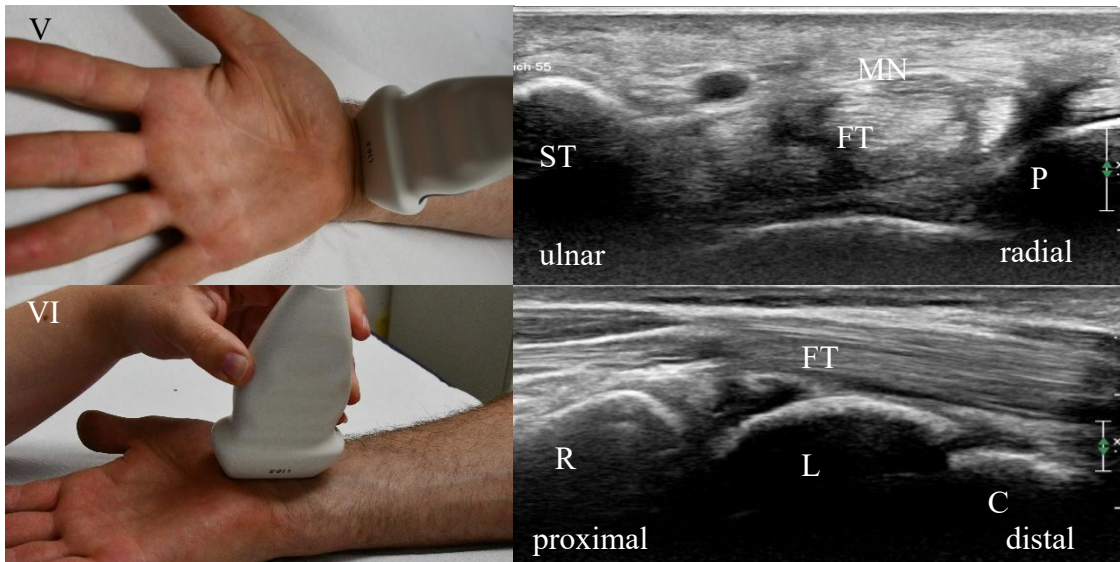
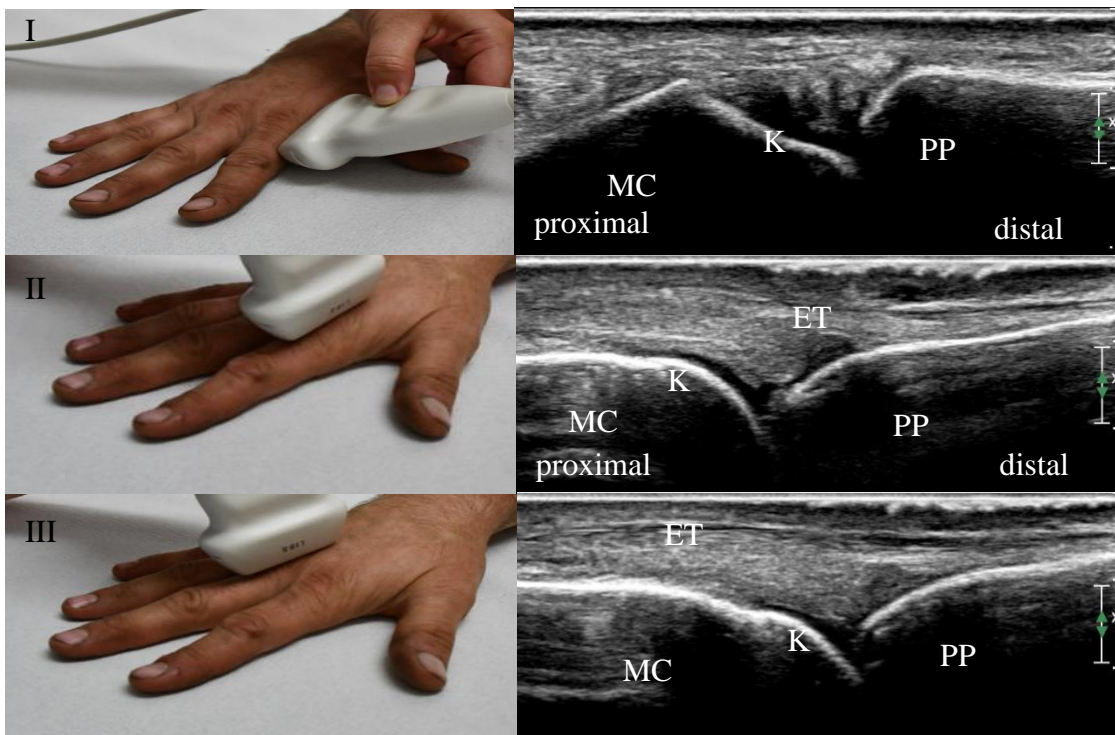


Abbildung 16: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie des Carpus.

Darstellung jeweils im Bild und korrespondierendem Ultraschallbild. Carpus dorsal im Längs- (I) und Querschnitt (II), radial (III) und ulnar (IV) im Längsschnitt, sowie palmar im Quer- (V) und Längsschnitt (VI).

ET = Extensorensehnen, R = Radius, L = Os lunatum, C = Os carpatum, EC = Extensorenkompartiment, U = Ulna, LT = Tuberculum listeri, ECU = Extensor carpi ulnaris, T = Os trapezium, S = Os scaphoideum, MN = Nervus medianus, FT = Flexorensehnen



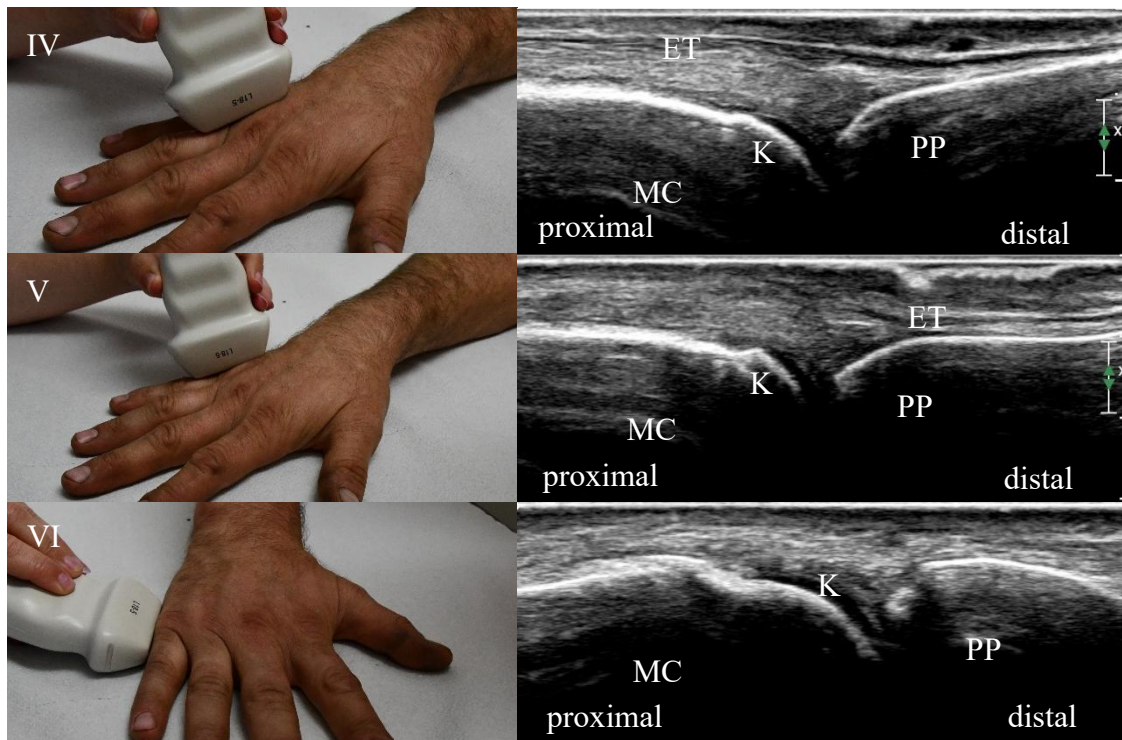
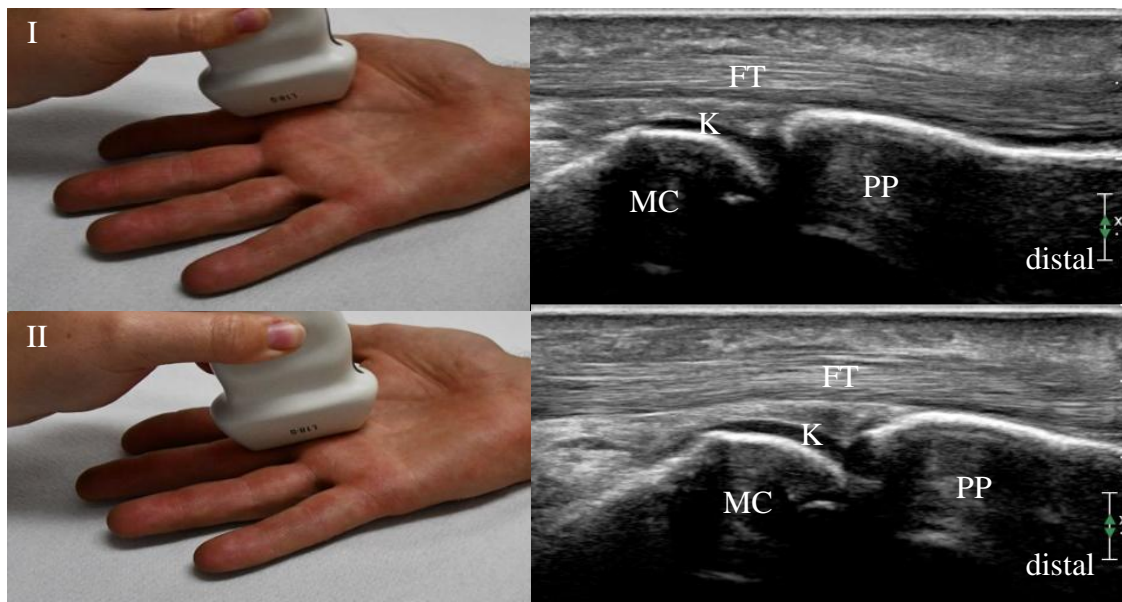


Abbildung 17: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie der Metacarpophalangealgelenke (MCP).

Darstellung jeweils im Bild und korrespondierendem Ultraschallbild. Metacarpalgelenk (MCP) 2 radial (I), MCP 2 dorsal (II), MCP 3 dorsal (III), MCP 4 dorsal (IV), MCP 5 dorsal (V), MCP 5 ulnar (VI) jeweils im Längsschnitt

MC = Os metacarpale, K = Knorpel, ET = Extensorensehnen, PP = proximale Phalanx



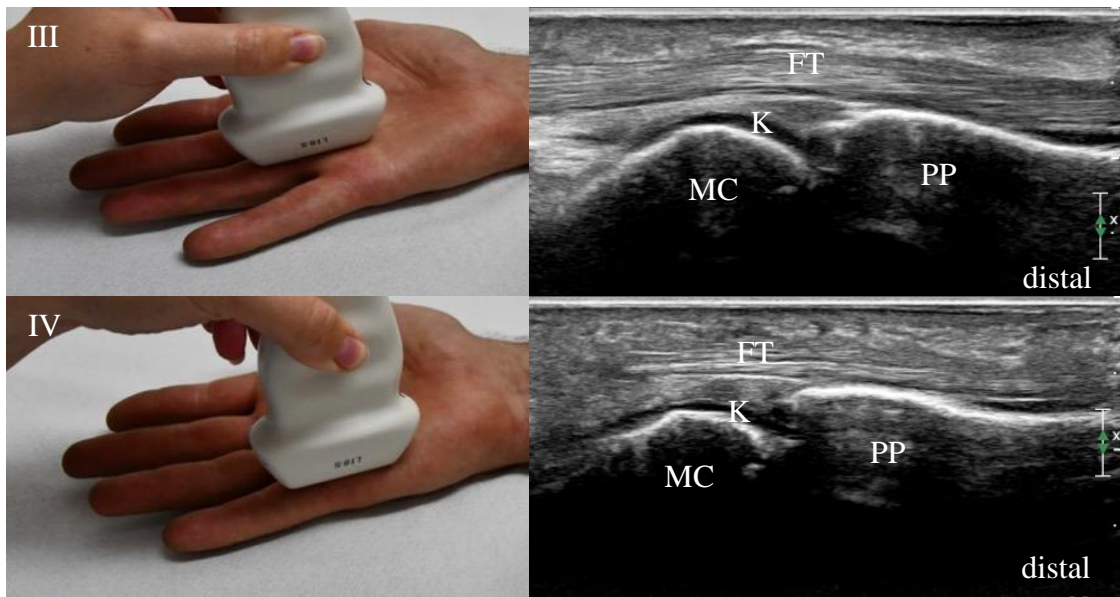
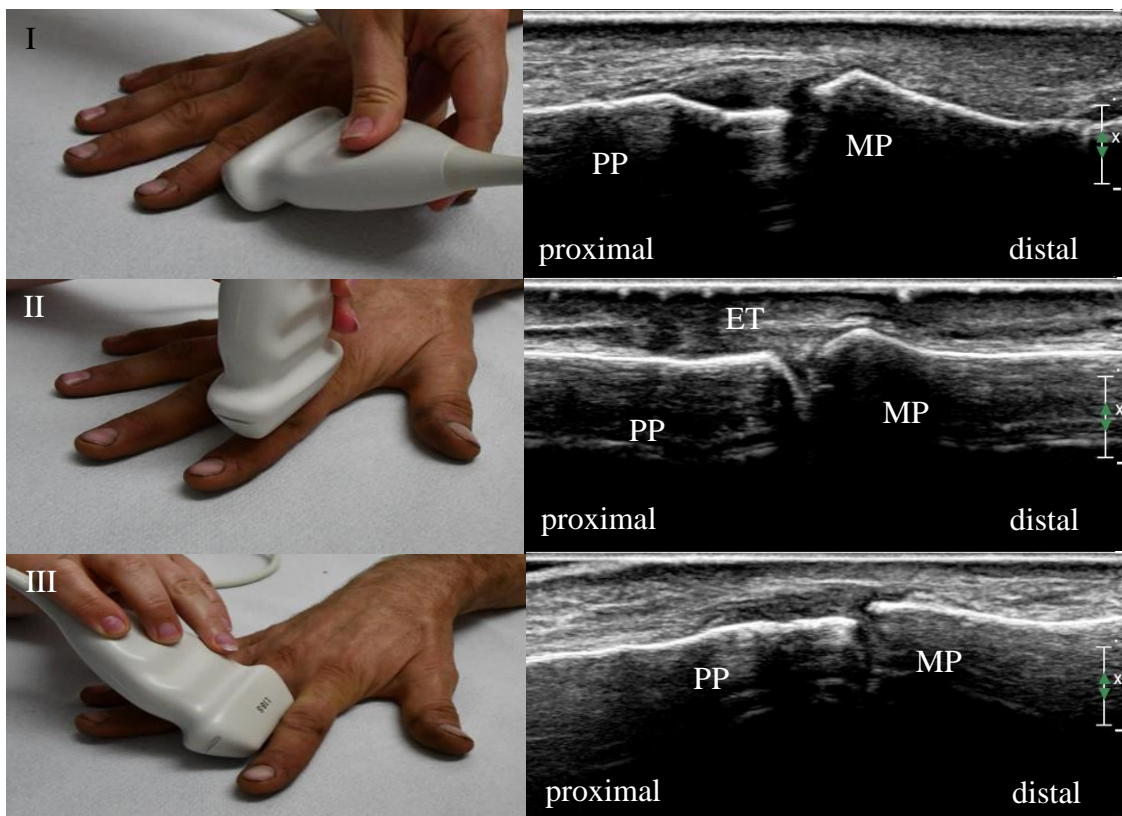


Abbildung 18: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie der Metacarpophalangealgelenke (MCP).

Darstellung jeweils im Bild und korrespondierendem Ultraschallbild. MCP 2 (I), MCP 3 (II), MCP 4 (III) und MCP 5 (IV), je palmar im Längsschnitt

MC = Os metacarpale, PP = proximale Phalanx, K = Knorpel, FT = Flexorenhöhle



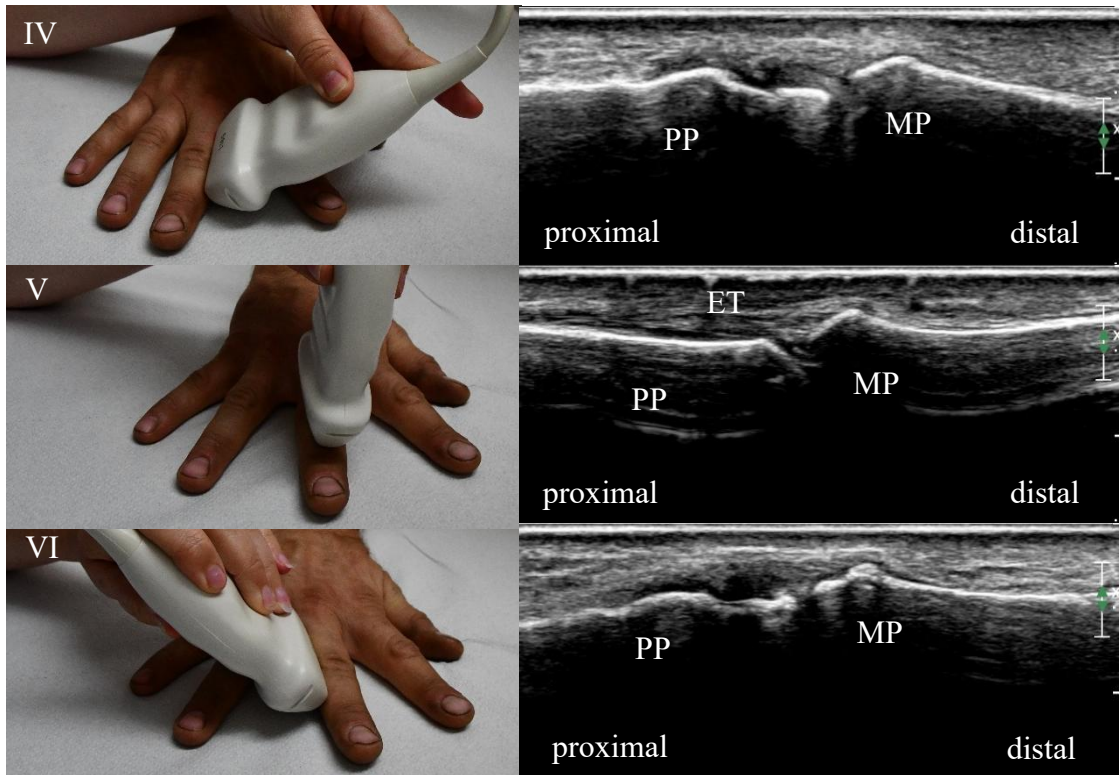
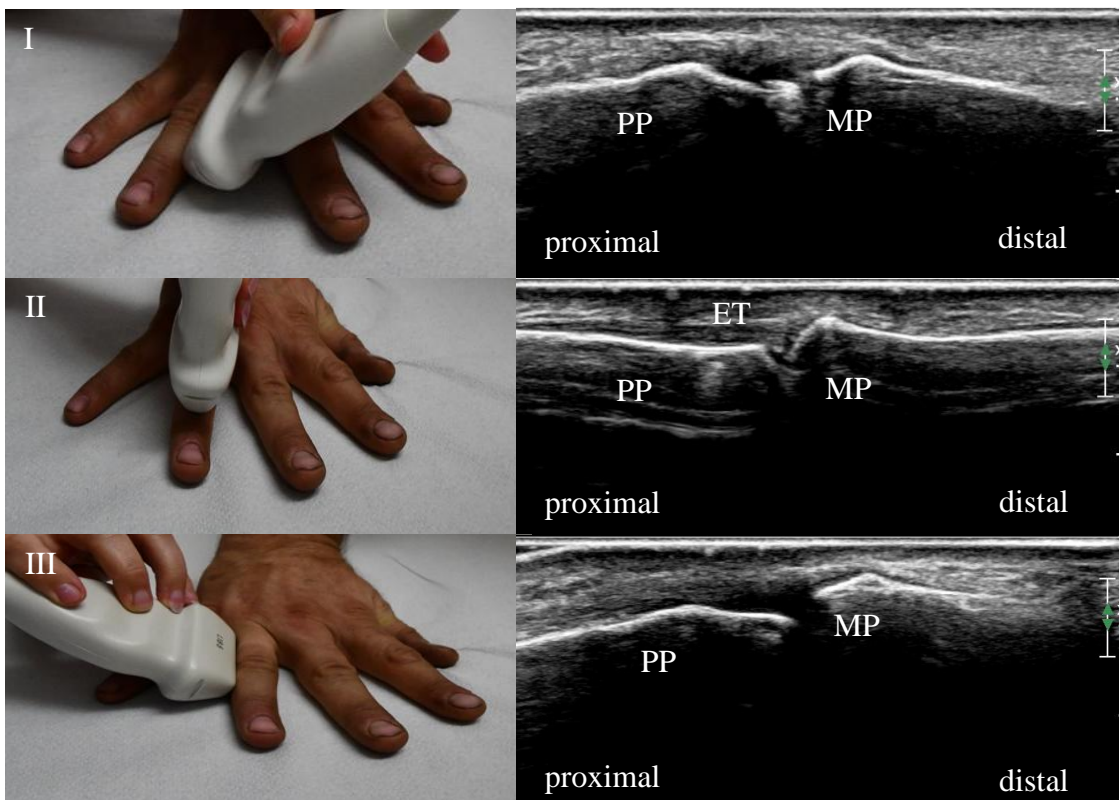


Abbildung 19: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie der proximalen Interphalangealgelenke (PIP) der Hand.
 Darstellung jeweils im Bild und korrespondierendem Ultraschallbild. PIP 2 radial (I), PIP 2 dorsal (II), PIP 2 ulnar (III), PIP 3 radial (IV), PIP 3 dorsal (V), PIP 3 ulnar (VI), jeweils im Längsschnitt
 PP = proximale Phalanx, MP = mittlere Phalanx, ET = Extensorensehne



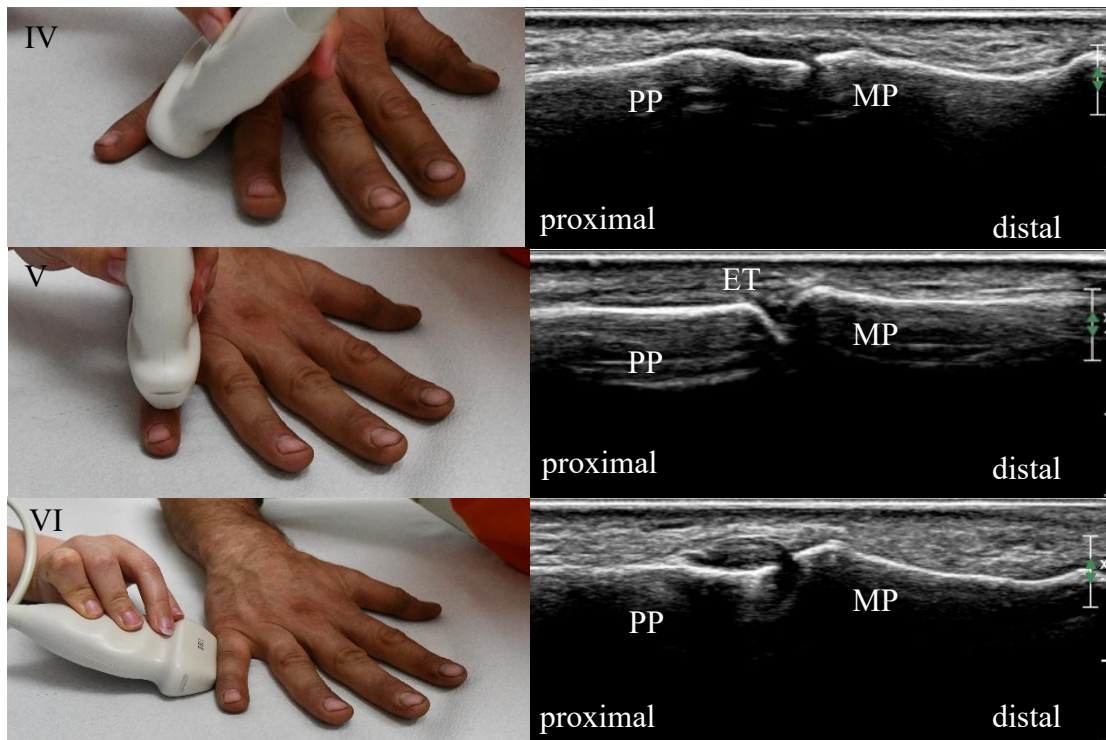
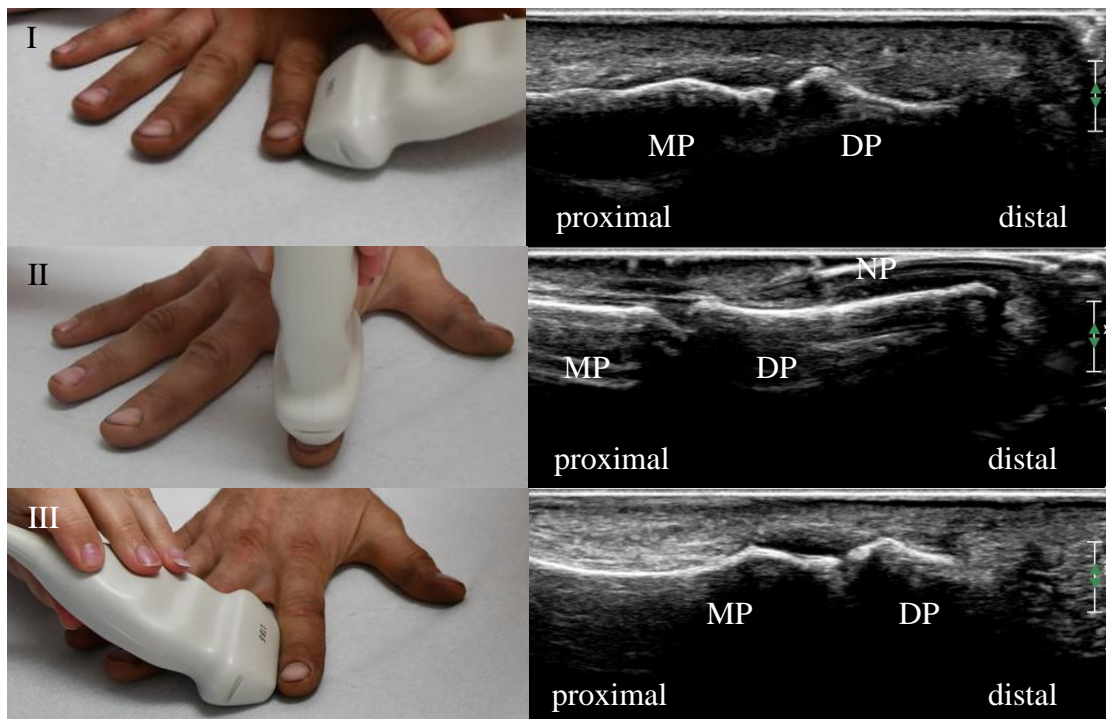


Abbildung 20: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie der proximalen Interphalangealgelenke (PIP) der Hand.

Darstellung jeweils im Bild und korrespondierendem Ultraschallbild. PIP 4 radial (I), PIP 4 dorsal (II), PIP 4 ulnar (III), PIP 5 radial (IV), PIP 5 dorsal (V), PIP 5 ulnar (VI), jeweils im Längsschnitt
 PP = proximale Phalanx, MP = mittlere Phalanx, ET = Extensorensehne



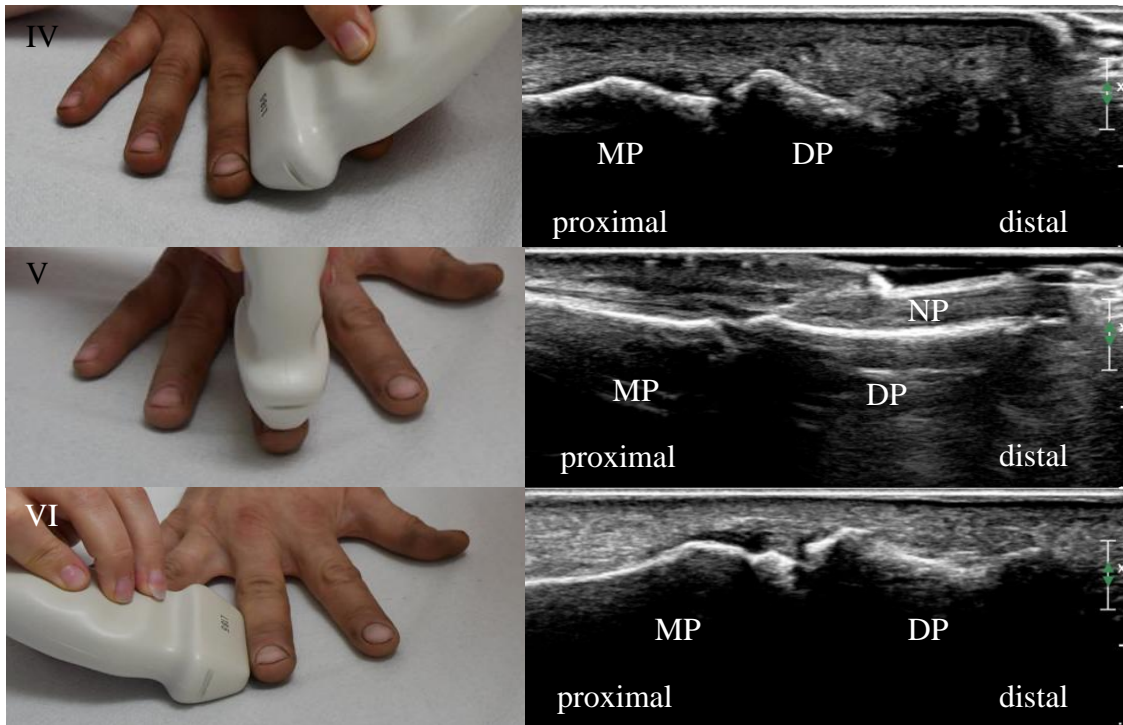
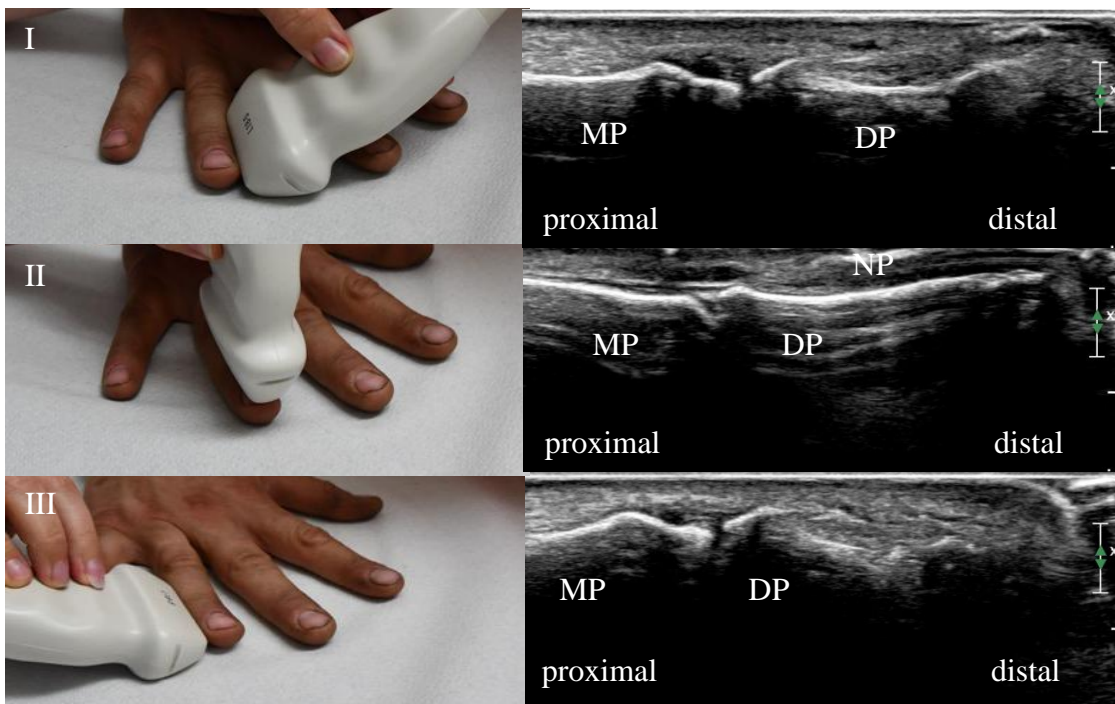


Abbildung 21: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie der distalen Interphalangealgelenke (DIP) der Hand. Darstellung jeweils im Bild und korrespondierendem Ultraschallbild. DIP 2 radial (I), DIP 2 dorsal (II), DIP 2 ulnar (III), DIP 3 radial (IV), DIP 3 dorsal (V), DIP 3 ulnar (VI) jeweils im Längsschnitt
 MP = mittlere Phalanx, DP = distale Phalanx, NP = Nagelplatte



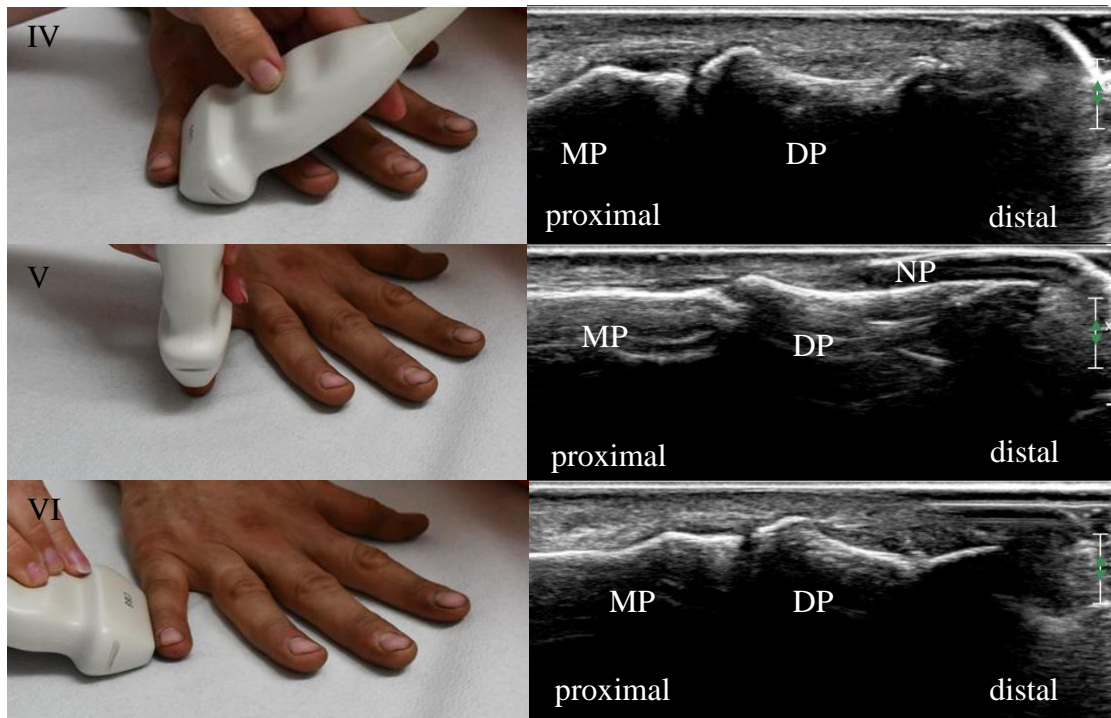


Abbildung 22: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie der distalen Interphalangealgelenke (DIP) der Hand.
 Darstellung jeweils im Bild und korrespondierendem Ultraschallbild. DIP 2 radial (I), DIP 2 dorsal (II),
 DIP 2 ulnar (III), DIP 3 radial (IV), DIP 3 dorsal (V), DIP 4 ulnar (VI) jeweils im Längsschnitt
 MP = mittlere Phalanx, DP = distale Phalanx, NP = Nagelplatte

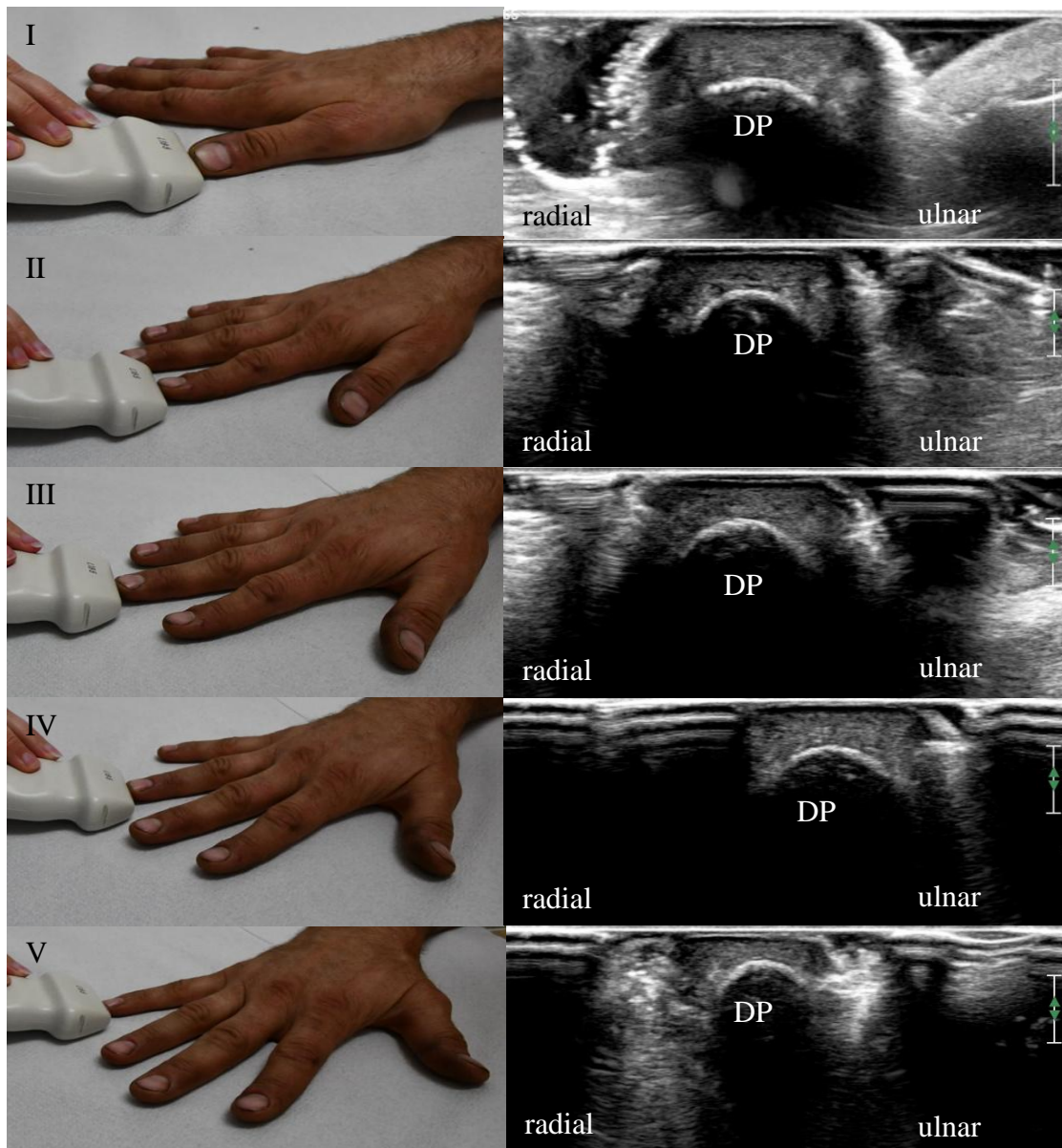


Abbildung 23: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie der distalen Phalanx (DP) der Hand.
 Darstellung jeweils im Bild und korrespondierendem Ultraschallbild. DP 1 (I), DP 2 (II), DP 3 (III), DP 4 (IV), DP 5 (V) jeweils im Querschnitt

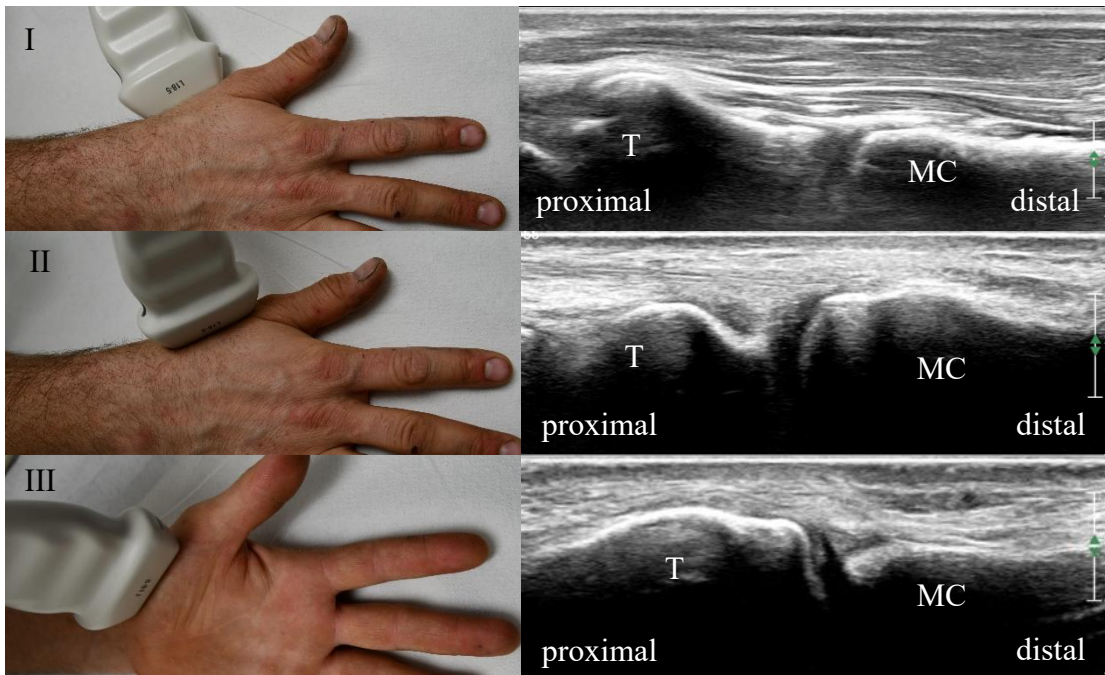


Abbildung 24: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie des Daumensattelgelenks (DS). Darstellung jeweils im Bild und korrespondierendem Ultraschallbild. DS radial (I), DS dorsal (II), DS palmar (III) jeweils im Längsschnitt. T = Os trapezium, MC = Os metacarpale

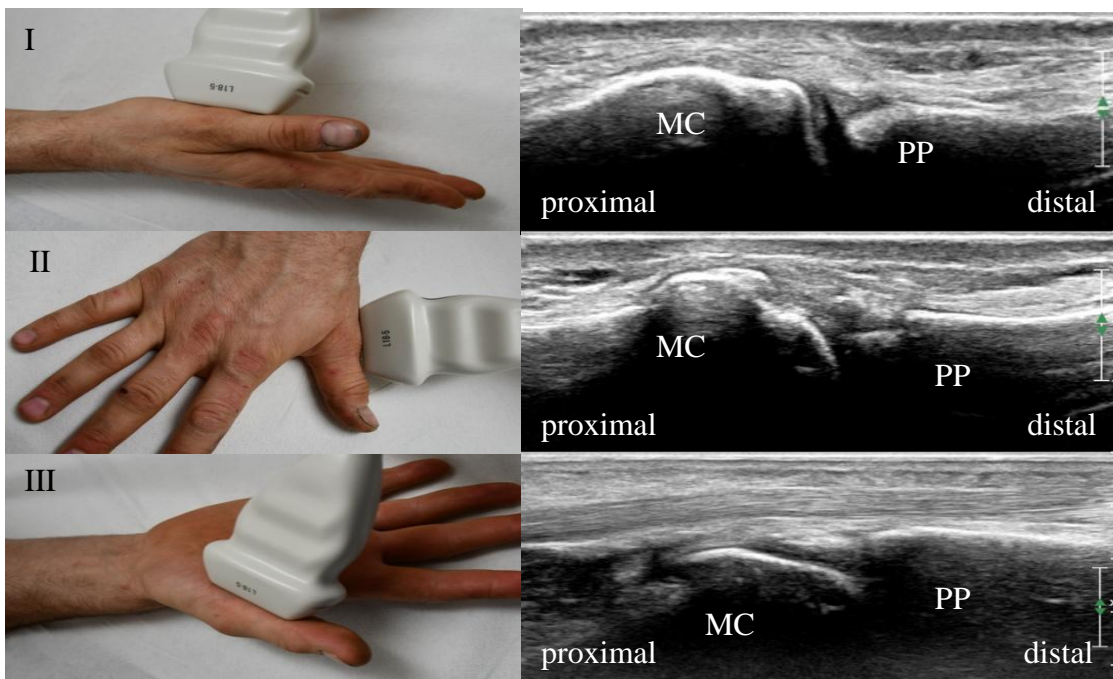


Abbildung 25: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie des Metacarpophalangealgelenk (MCP) 1 der Hand. Darstellung jeweils im Bild und korrespondierendem Ultraschallbild. MCP 1 radial (I), MCP 1 dorsal (II), MCP 1 palmar (III) jeweils im Längsschnitt. MC = Os metacarpale, PP = proximale Phalanx

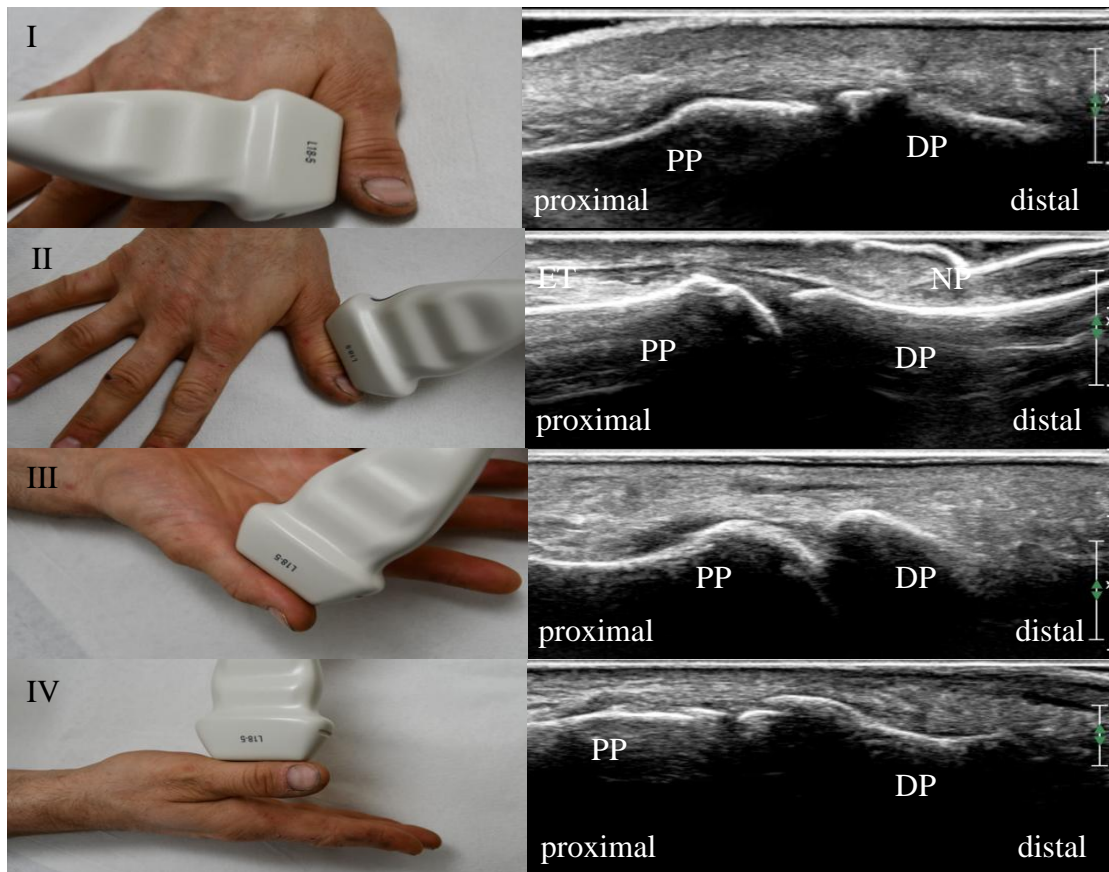


Abbildung 26: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie des distalen Interphalangealgelenks (DIP) 1 der Hand. Darstellung jeweils im Bild und korrespondierendem Ultraschallbild. DIP 1 ulnar (I), DIP 1 dorsal (II), DIP 1 palmar (III), DIP 1 radial (IV) jeweils im Längsschnitt
 PP = proximale Phalanx, DP = distale Phalanx

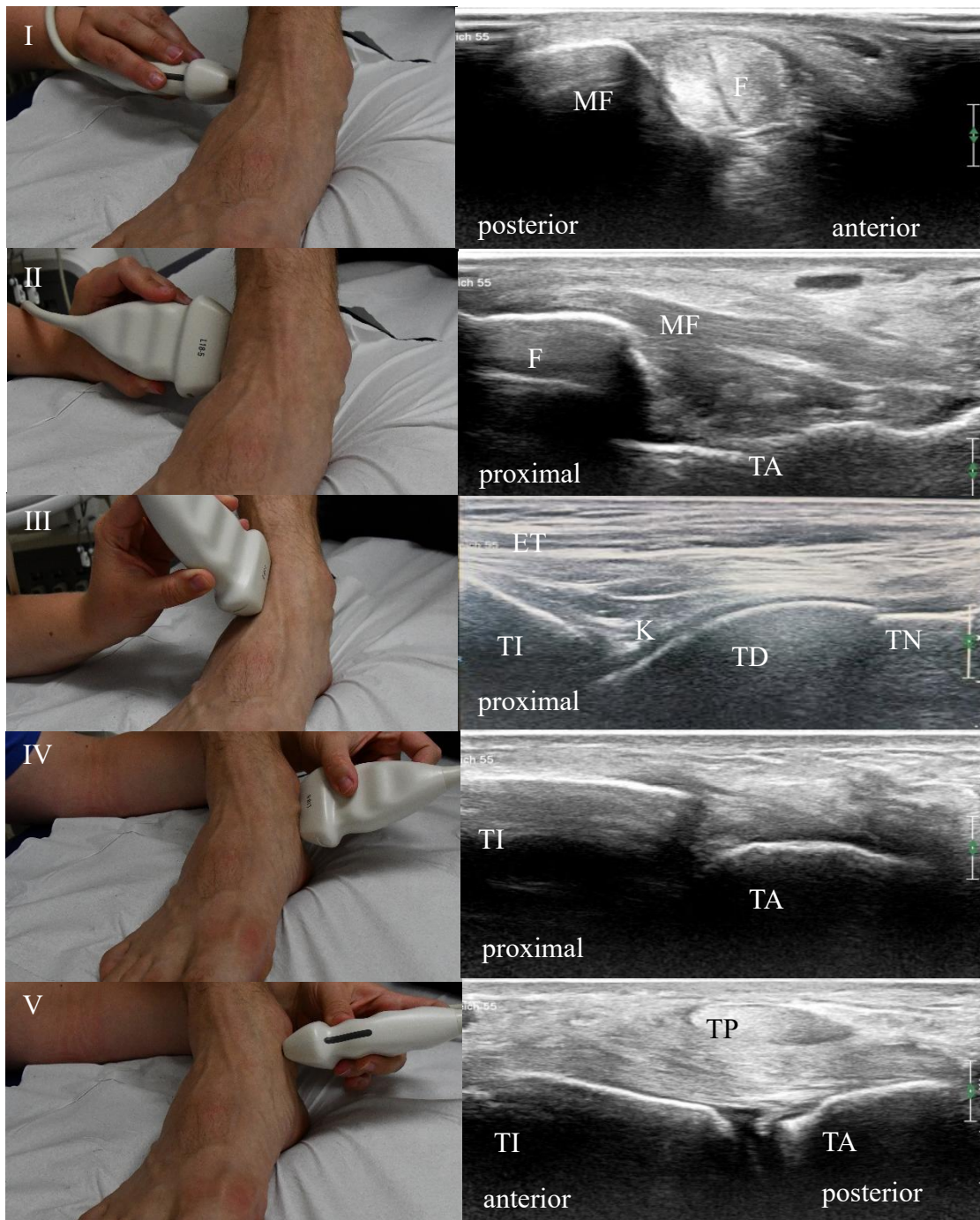


Abbildung 27: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie des oberen Sprunggelenks (OSG) Darstellung jeweils im Bild und korrespondierendem Ultraschallbild. Fibulotalargelenk im Querschnitt (I) und Längsschnitt (II), Tibiototalargelenk anterior im Längsschnitt (III), Tibiototalargelenk medial im Querschnitt (IV) und Längsschnitt (V)
 F = Fibula, MF = Muskulus fibularis longus und brevis, TA = Talus, TI = Tibia, TD = Talus dome, TN = Talus neck, TP = Musculus tibialis posterior

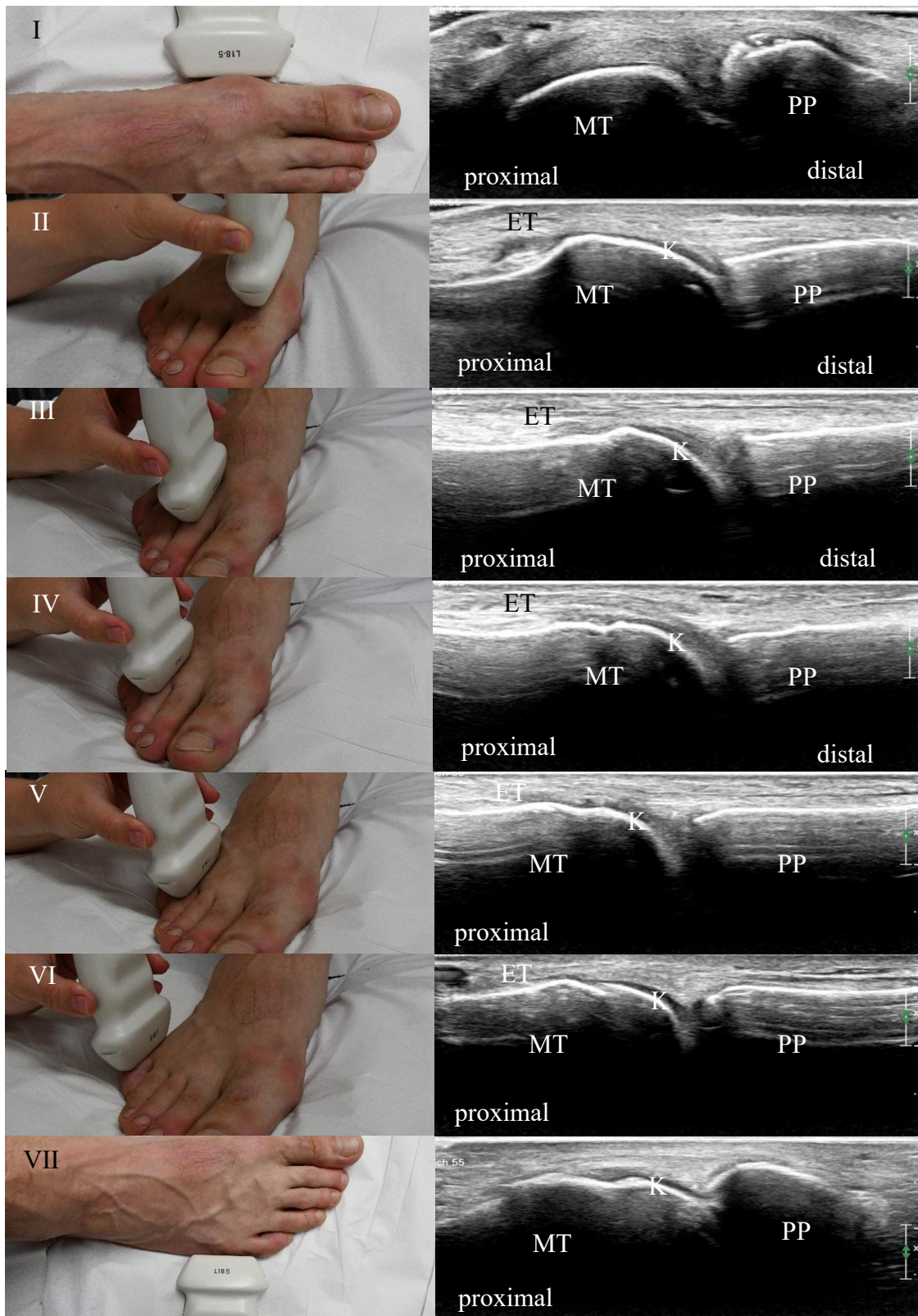


Abbildung 28: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie der Metatarsophalangealgelenke (MTP) des Fußes.

Darstellung jeweils im Bild und korrespondierendem Ultraschallbild. MTP 1 medial (I), MTP 1 dorsal (II), MTP 2 dorsal (III), MTP 3 dorsal (IV), MTP 4 dorsal (V), MTP 5 dorsal (VI), MTP 5 lateral (VII) jeweils im Längsschnitt

MT = Os metatarsale, PP = proximale Phalanx, ET = Extensorensehne, K = Knorpel

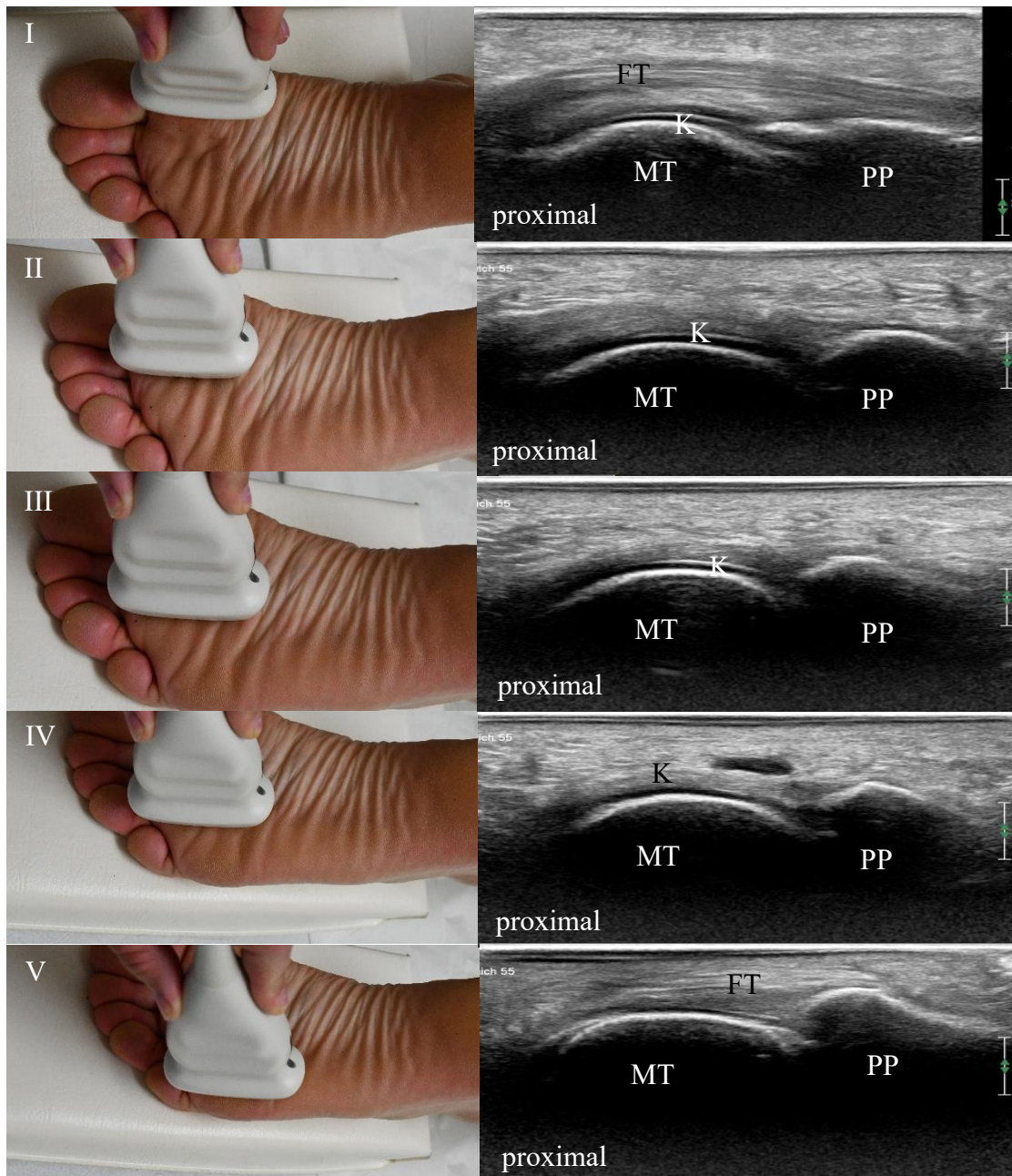
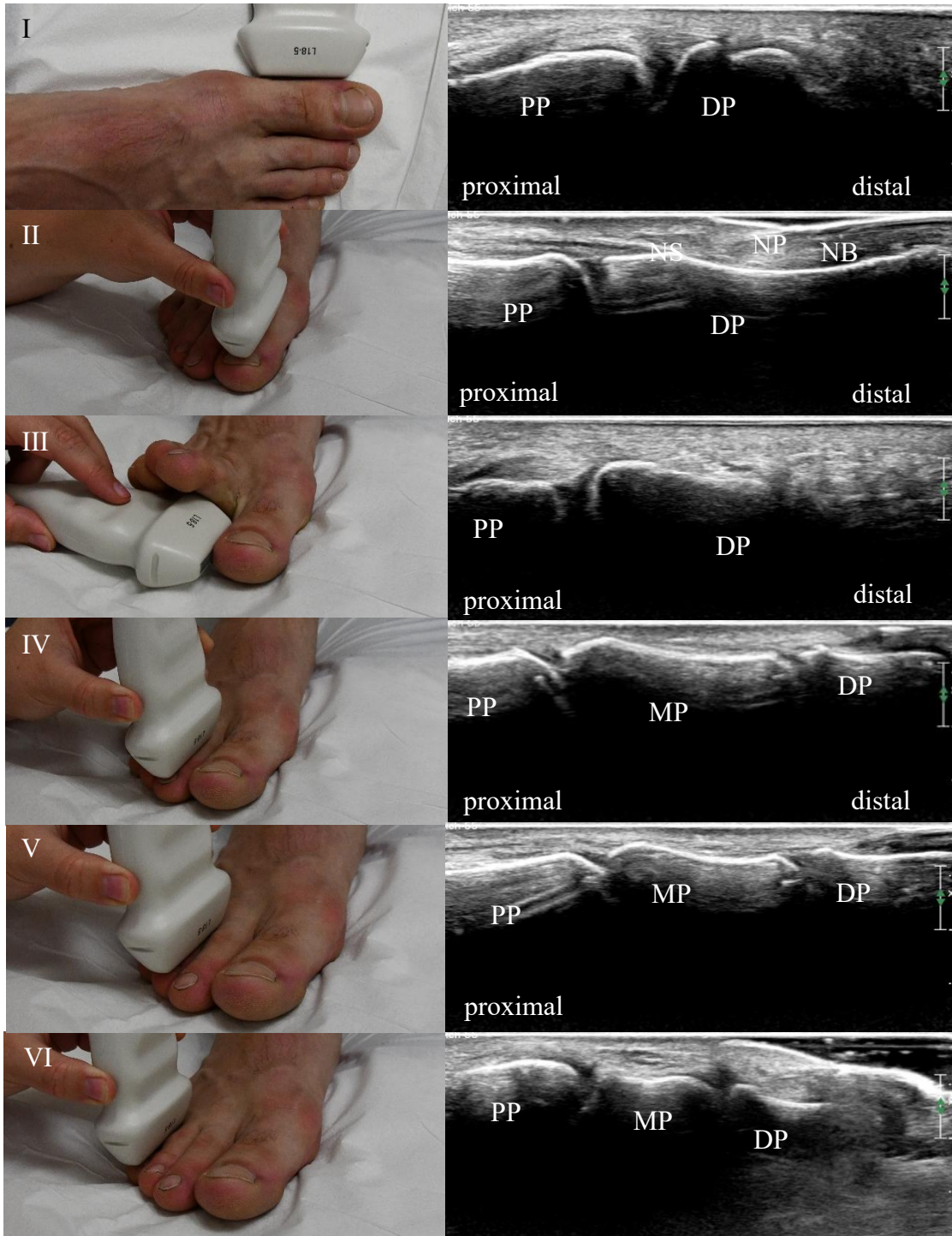


Abbildung 29: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie der Metatarsophalangealgelenke (MTP) des Fußes.

Darstellung jeweils im Bild und korrespondierendem Ultraschallbild. MTP 1 plantar (I), MTP 2 plantar (II), MTP 3 plantar (III), MTP 4 plantar (IV), MTP 5 plantar (V)

MT = Os metatarsale, PP = proximale Phalanx, FT = Flexorensehne, K = Knorpel



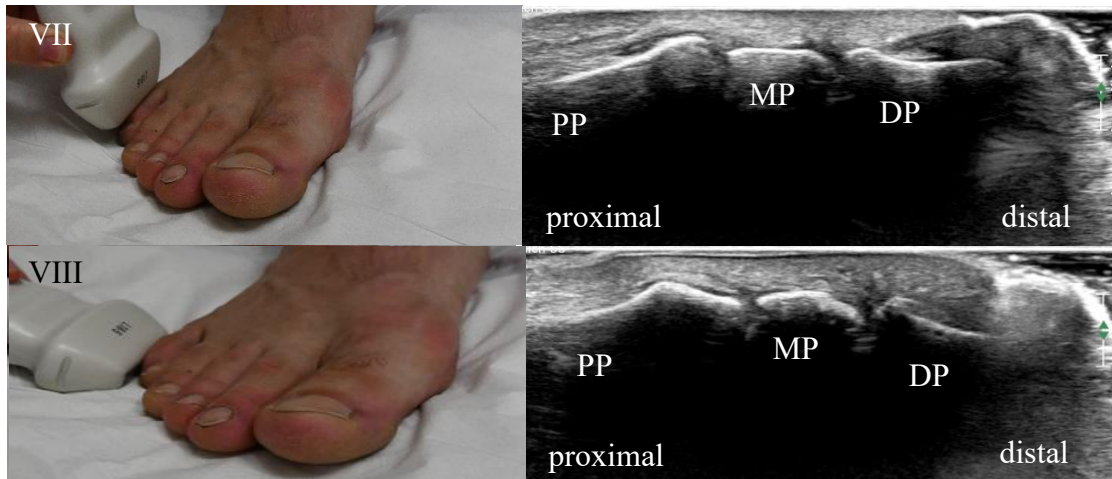
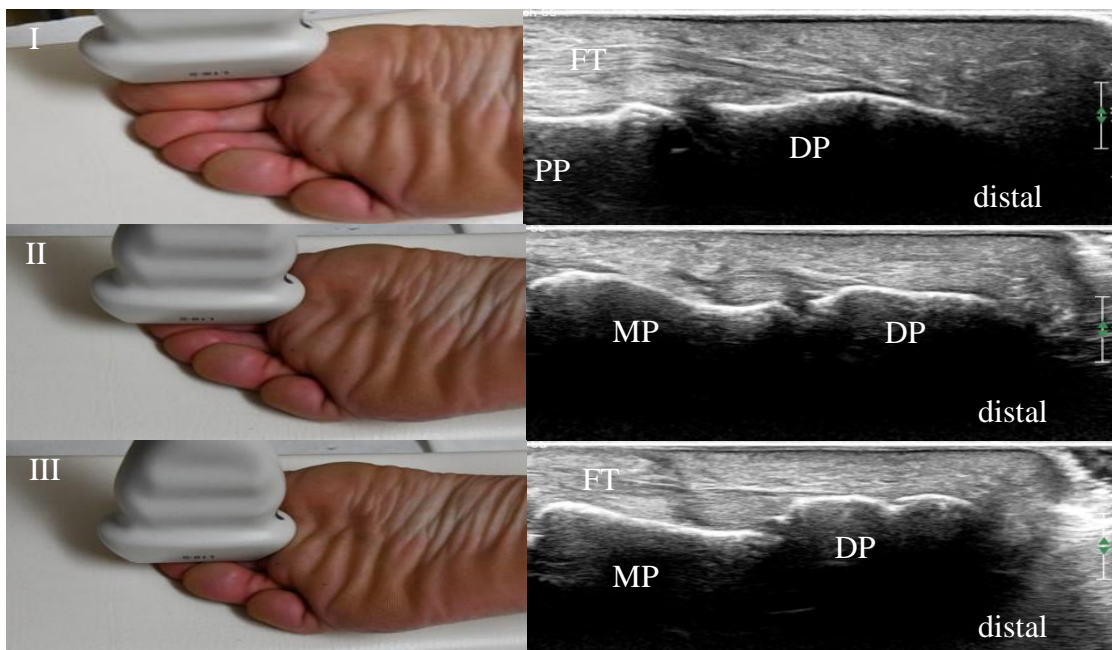


Abbildung 30: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie der Zehen. Darstellung jeweils im Bild und korrespondierendem Ultraschallbild. Interphalangealgelenk (IP) 1 medial (I), dorsal (II), ulnar (III), Digitus 2 dorsal (IV), Digitus 3 dorsal (V), Digitus 4 dorsal (VI), Digitus 5 dorsal (VII), Digitus 5 lateral (VIII) jeweils im Längsschnitt
 PP = proximale Phalanx, MP = mittlere Phalanx, DP = distale Phalanx, NS = Nagelsinus, NB = Nagelbett, NP = Nagelplatte



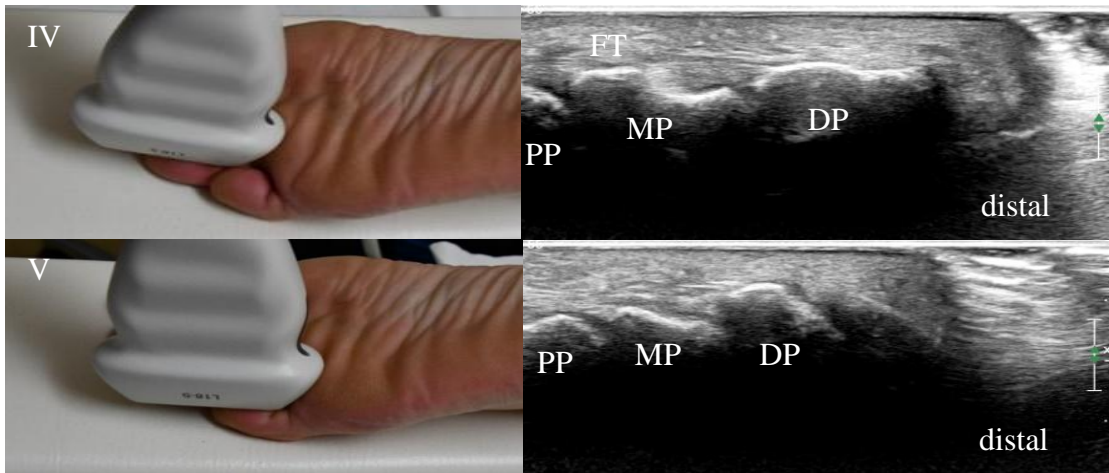
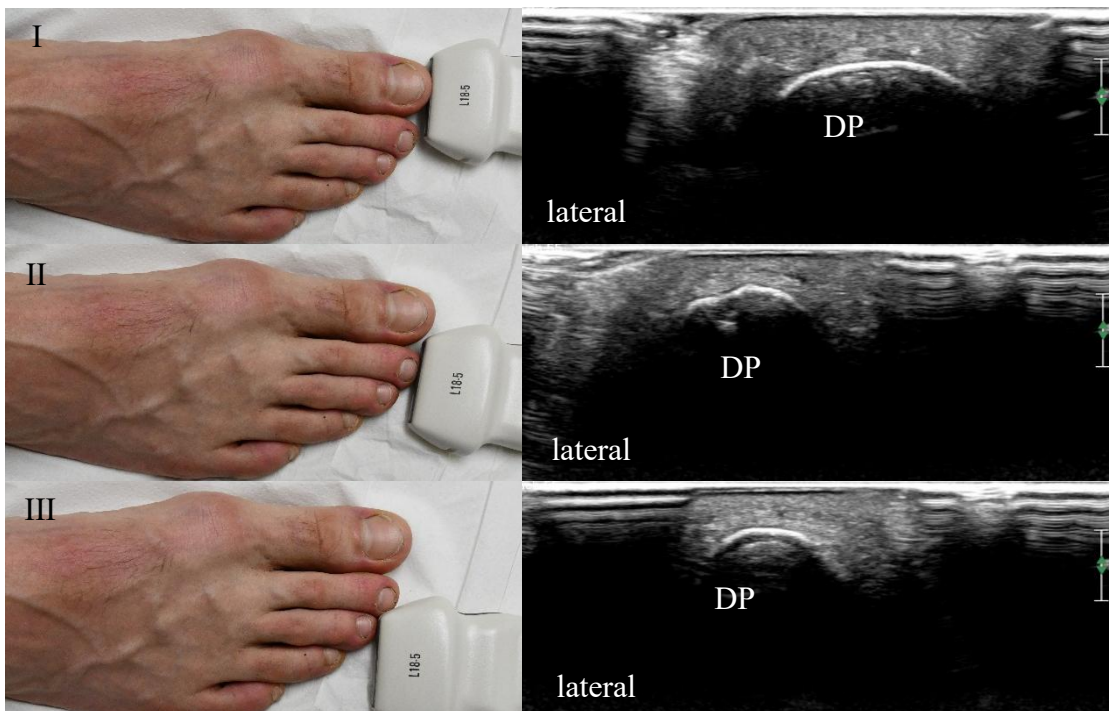


Abbildung 31: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie der Zehen.

Darstellung jeweils im Bild und korrespondierendem Ultraschallbild. Interphalangealgelenk (IP) 1 plantar (I), Digitus 2 plantar (II), Digitus 3 plantar (III), Digitus 4 plantar (IV), Digitus 5 plantar (V) jeweils im Längsschnitt

PP = proximale Phalanx, MP = mittlere Phalanx, DP = distale Phalanx, FT = Flexorenhne



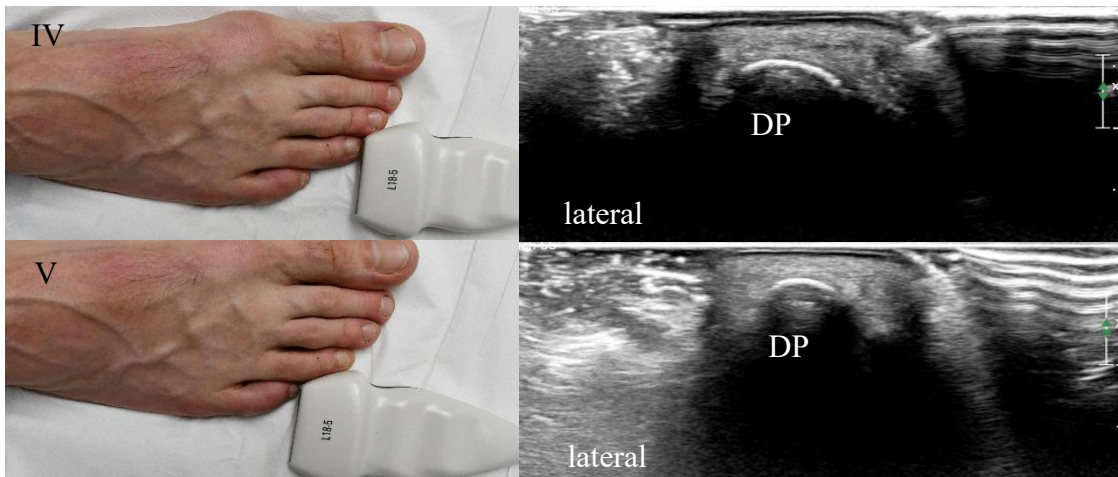


Abbildung 32: Darstellung der Schallkopfpositionen der Sonographie der Endglieder der Zehen. Darstellung jeweils im Bild und korrespondierendem Ultraschallbild. DP 1 (I), DP 2 (II), DP 3 (III), DP 4 (IV), DP 5 (V) jeweils im Querschnitt
DP = distale Phalanx

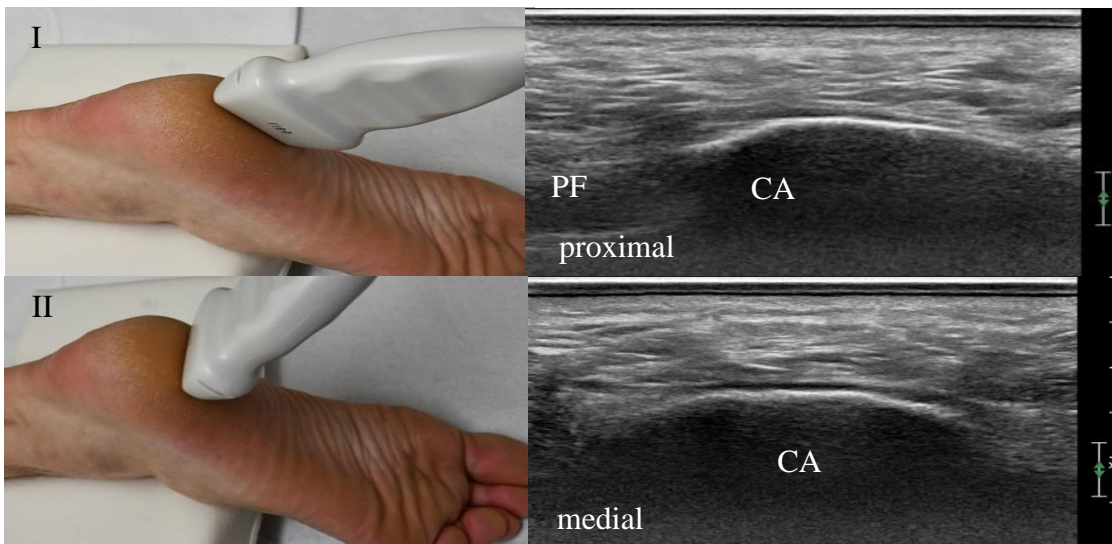


Abbildung 33: Darstellung der Schallkopfpositionen der Plantarfaszie. Darstellung jeweils im Bild und korrespondierendem Ultraschallbild. Ansatz der Plantarfaszie am Calcaneus im Längsschnitt (I) und im Querschnitt (II)
CA = Calcaneus, PF = Plantarfaszie

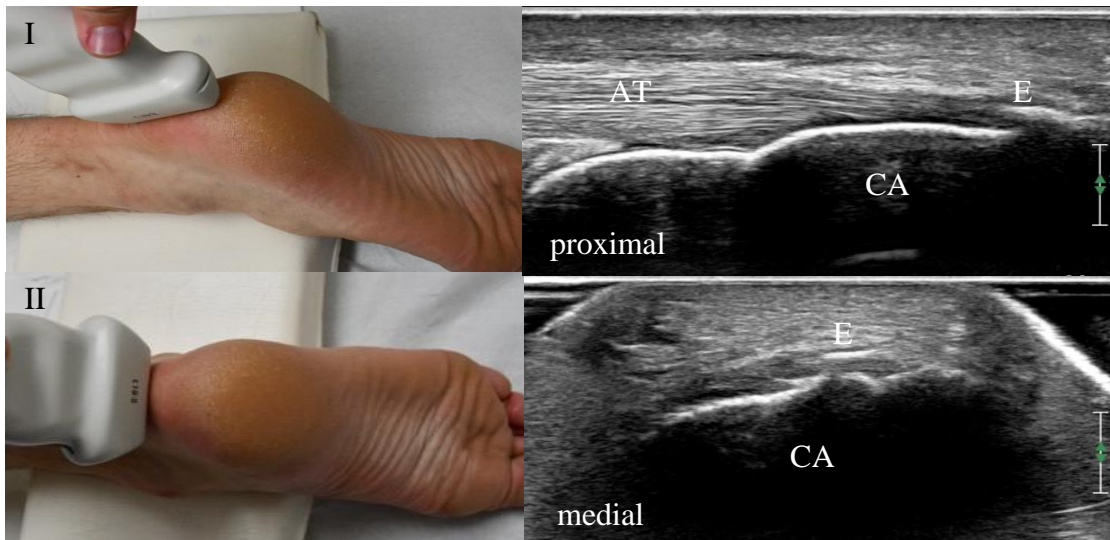


Abbildung 34: Darstellung der Schallkopfpositionen der Achillessehne.
 Darstellung jeweils im Bild und korrespondierendem Ultraschallbild. Achillessehne im Längsschnitt (I)
 und im Querschnitt (II)
 AT = Achillessehne, CA = Calcaneus, E = Enthesiophyt

3.2.2 Vergleich Sonographie und Röntgendiagnostik zum Nachweis von Osteoproliferationen bei PsA-Patienten

Die radiographisch detektierten Osteoproliferationen im Sinne von Enthesiophyten, gelenknahen und akralen Knochenneubildungen sowie Kapselverkalkungen konnten alle auch sonographisch (s. Abbildung 35 bis Abbildung 45) dargestellt werden.

Proximales Interphalangealgelenk 2 der linken Hand

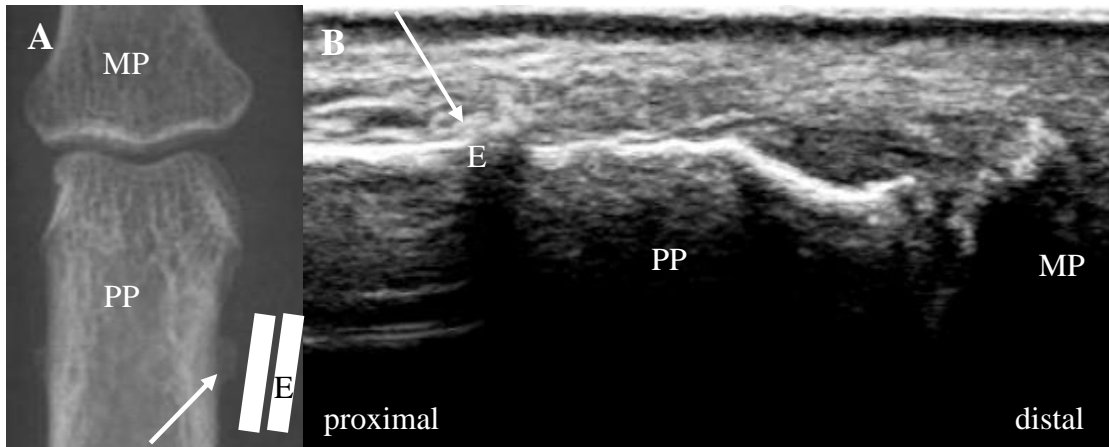


Abbildung 35: Darstellung von Osteoproliferationen im Bereich des proximalen Interphalangealgelenk (PIP) 2 der linken Hand.

Darstellung der Röntgenaufnahme (A) mit Nachweis von Enthesiophyten ulnarseitig (Pfeil) und des Ultraschallbildes (B) des PIP 2 ulnarseitig mit Nachweis des Enthesiophyten (Pfeil) im Längsschnitt
MP = mittlere Phalanx, PP = proximale Phalanx, E = Enthesiophyt, II = Schallkopfposition

Proximales Interphalangealgelenk 4 der linken Hand

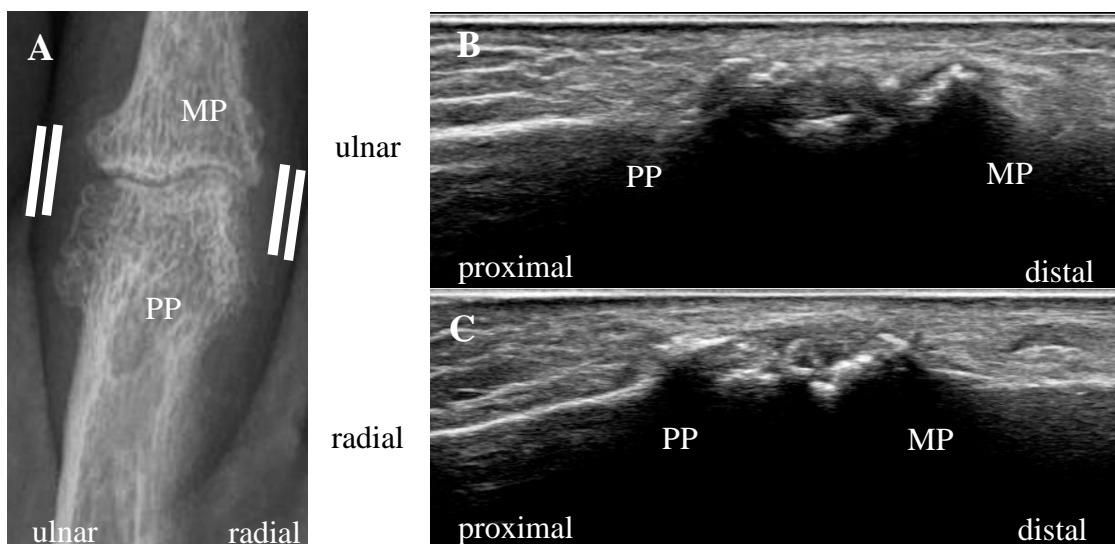


Abbildung 36: Darstellung des proximalen Interphalangealgelenks (PIP) 4 der linken Hand in der Röntgen- und Ultraschalldiagnostik.

(A) Darstellung der Röntgenaufnahme mit Nachweis diffuser juxtaartikulärer Knochenneubildungen, sonographische Darstellung der Knochenneubildungen mit Darstellung einer unruhigen Knochenkontur im Längsschnitt ulnarseitig (B) und radialseitig (C).

PP = proximale Phalanx, MP = mittlere Phalanx, II = Schallkopfposition

Distales Interphalangealgelenk 4 der rechten Hand – Kapselverkalkungen

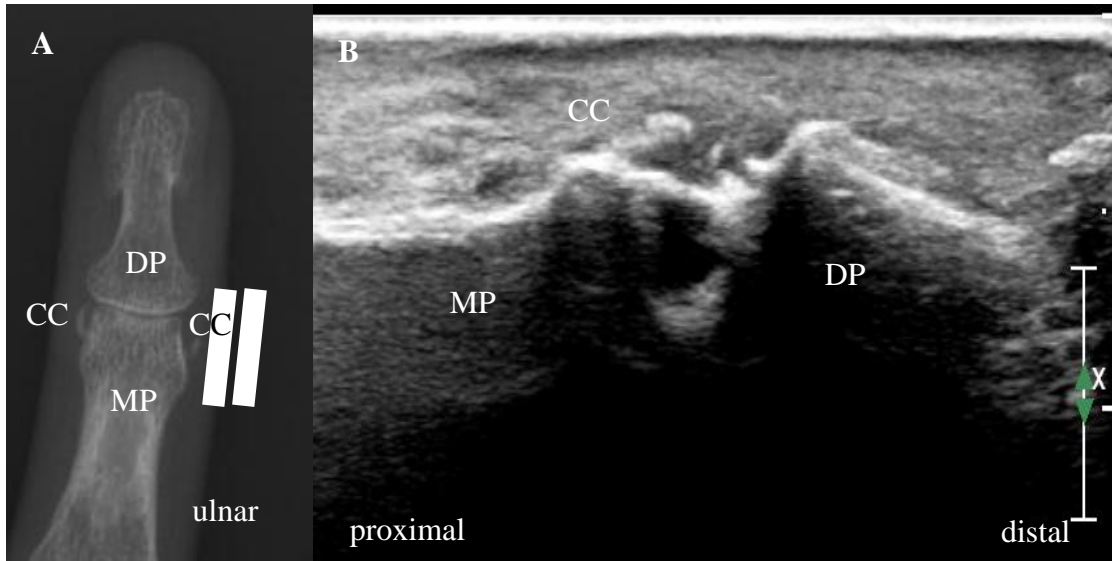


Abbildung 37: Darstellung von Röntgen- und Ultraschallbild des distalen Interphalangealgelenks (DIP) 4 der rechten Hand.

Darstellung von Kapselverkalkungen (CC) im Bereich des DIP 4 in der Röntgenaufnahme (A) und im ulnarseitigen Ultraschallbild (B) im Längsschnitt

MP = Mittlere Phalanx, DP = Distale Phalanx, II = Schallkopfposition

Distales Interphalangealgelenk 4 der rechten Hand

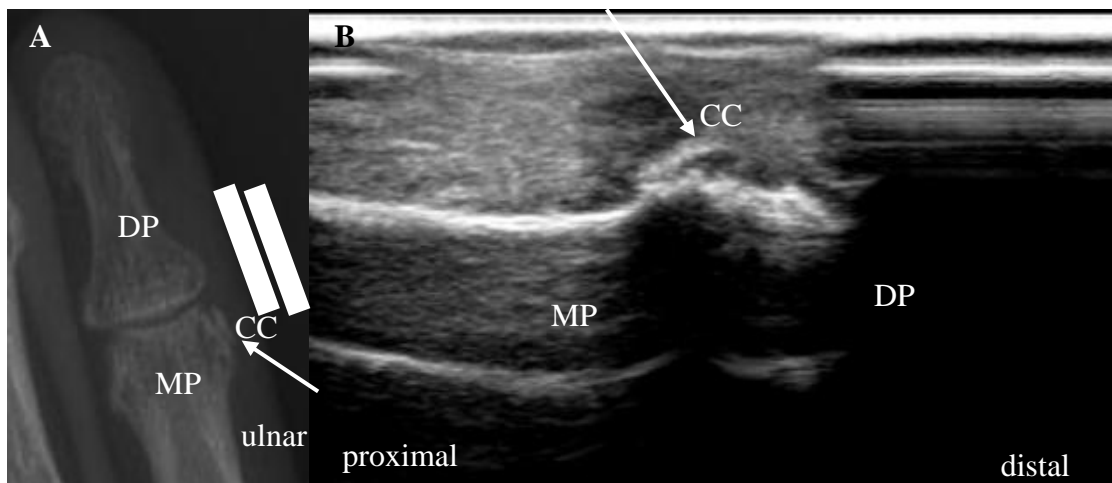


Abbildung 38: Darstellung einer Kapselverkalkung des distalen Interphalangealgelenks (DIP) 4 in der Röntgen- und Ultraschalldiagnostik

Röntgenaufnahme des DIP 4 (A) mit Nachweis einer Kapselverkalkung (Pfeil) und Darstellung des korrespondierenden ulnarseitigen Ultraschallbildes (B)

MP = Mittlere Phalanx, DP = Distale Phalanx, CC = Kapselverkalkung, II = Schallkopfposition

Osteoproliferationen konnten sonographisch im Bereich der DIP der Großzehe medial mithilfe des Ultraschalls nachgewiesen werden.

Interphalangealgelenk der Großzehe rechts

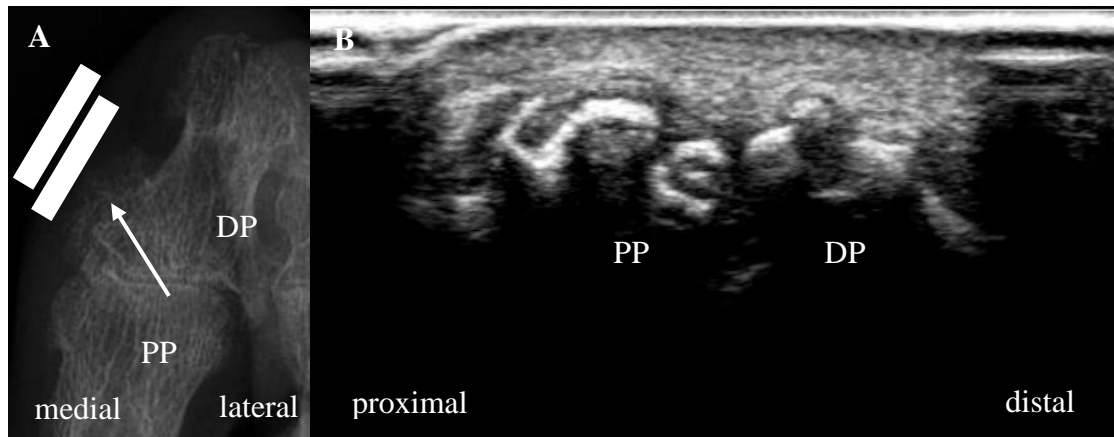


Abbildung 39: Darstellung der Osteoproliferationen der Großzehe rechts in der Röntgen- und Ultraschalldiagnostik.

Vergleichende Darstellung des Röntgenbefundes (A) mit Markierung der typischen Osteoproliferationen, gelenknah (gelber Pfeil) und des korrespondierenden Ultraschallbildes des distalen Interphalangealgelenks (DIP) 1 medialseitig im Längsschnitt
 PP = proximale Phalanx, DP = distale Phalanx, II = Schallkopfposition

Die radiographisch nachweisbaren Ansatzverkalkungen der Achillessehne und der Plantarfaszie waren sonographisch darstellbar.

Achillessehne links

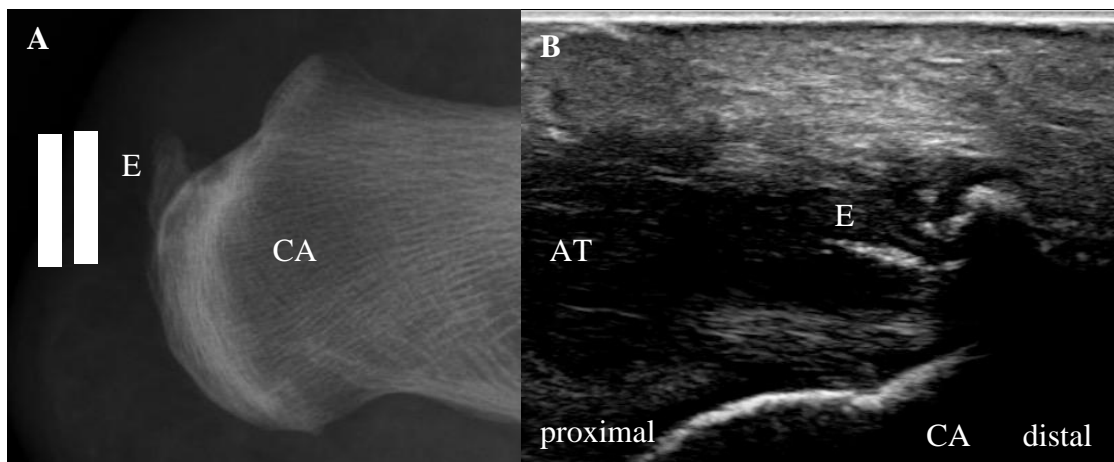


Abbildung 40: Darstellung der Achillessehne links in der Röntgen- und Ultraschalldiagnostik
 Röntgen des Rückfußes im seitlichen Strahlengang mit Nachweis einer Ansatzverkalkung in der Röntgenaufnahme (A) und Ultraschallbild (B) der Enthese der Achillessehne links im Längsschnitt mit Nachweis eines echoreichen Enthesiophyten
 E = Enthesiophyt, CA = Calcaneus, AT = Achillessehne, II = Schallkopfposition

Neben den ansatznahen Verkalkungen und Verknöcherungen, konnten auch die in der Sehne gelegenen, Verkalkungen (s. Pfeile, Abbildung 41), sonographisch dargestellt werden.

Achillessehne rechts

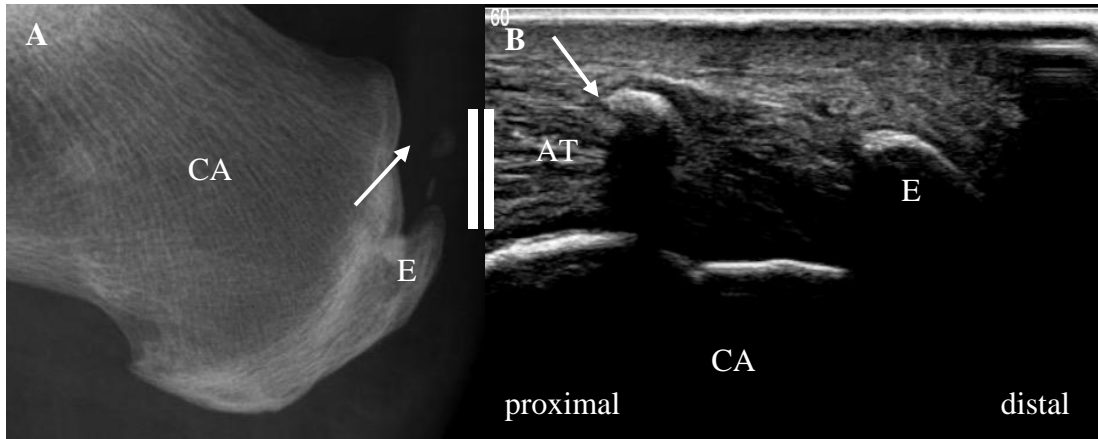


Abbildung 41: Darstellung des dorsalen Os Calcaneus und der angrenzenden Strukturen in der Röntgen- und Ultraschalldiagnostik.

Röntgenaufnahme des rechten Rückfußes im seitlichen Strahlengang (A) mit Darstellung einer röntgendichten Struktur in Projektion auf die Achillessehne (Pfeil) und im korrespondierendem Ultraschallbild (B) mit Darstellung des Calcaneus und der Achillessehne mit einer echoreichen Verkalkungsstruktur der Achillessehne (Pfeil) im Längsschnitt

CA = Calcaneus, AT = Achillessehne, E = Enthesiophyt, II = Schallkopfposition

Die fortgeschrittenen Gelenkveränderungen mit vollständiger Überbauung der Gelenkflächen (Ankylose) konnten radiologisch und sonographisch dargestellt werden.

Phalanx 5 der linken Hand

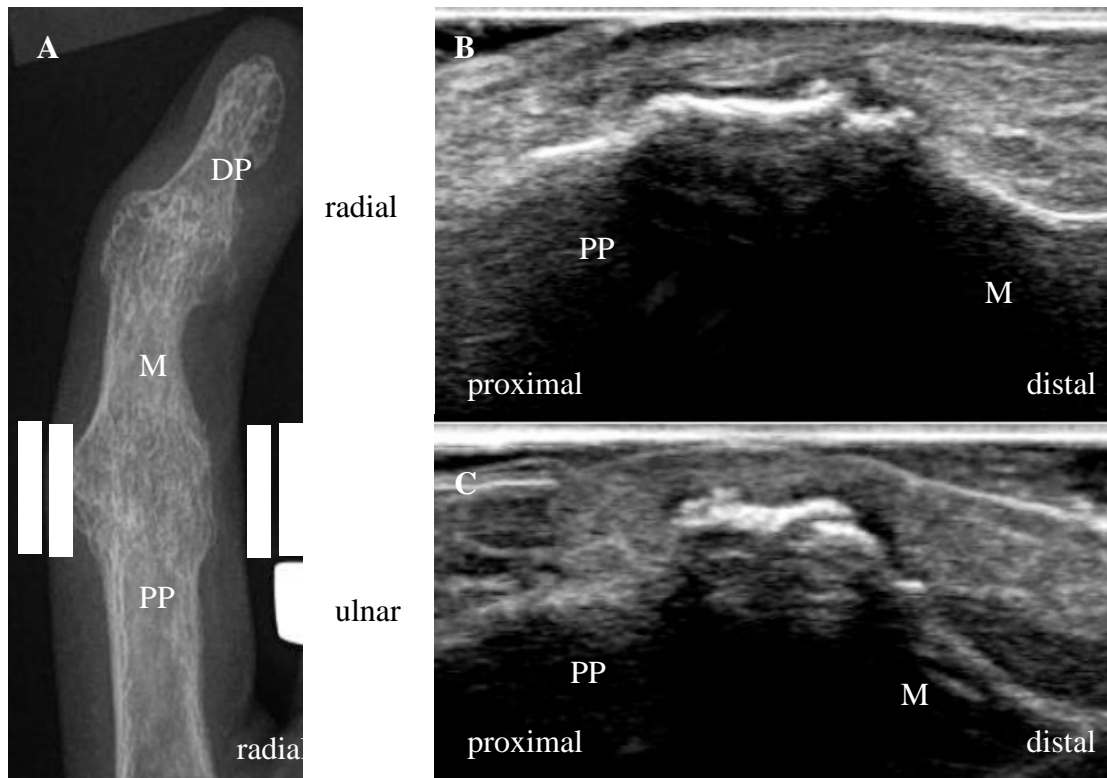


Abbildung 42: Darstellung der Phalanx 5 der linken Hand in der Röntgen- und Ultraschalldiagnostik. Röntgenaufnahme der Phalanx 5 der linken Hand im dorsovolaren Strahlengang (A); sonographische Darstellung des Proximalen Interphalangealgelenks (PIP) 5 radialseitig (B) und ulnarseitig (C) mit vollständiger Überbauung des Gelenkspaltes im Längsschnitt
 PP = Proximale Phalanx, MP = Mittlere Phalanx, DP = Distale Phalanx, II = Schallkopfposition

Sonographisch konnten auch die erosiven und mutilierenden Veränderungen dargestellt werden.

Zeh 4 des rechten Fußes

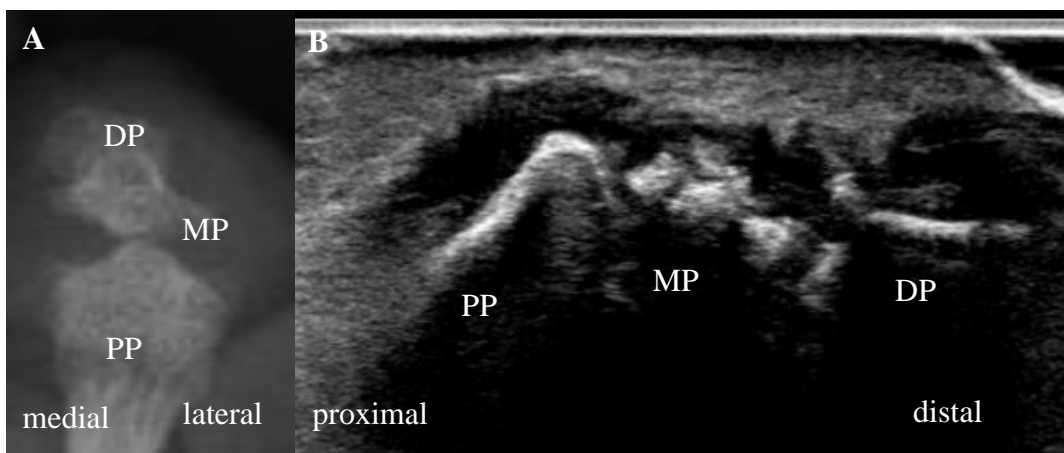


Abbildung 43: Darstellung des 4. Zehs des rechten Fußes in der Röntgen- und Ultraschalldiagnostik. Darstellung des D4 des rechten Fußes im Röntgen im dorsoplantaren Strahlengang (A); sonographische Darstellung des D4 des rechten Fußes von dorsal im Längsschnitt (B) mit deutlicher Destruktion des Mittelgliedes
 PP = proximale Phalanx, MP = mittlere Phalanx, DP = distale Phalanx

Spikulae der Endglieder

Distale Phalanx 1 der linken Hand

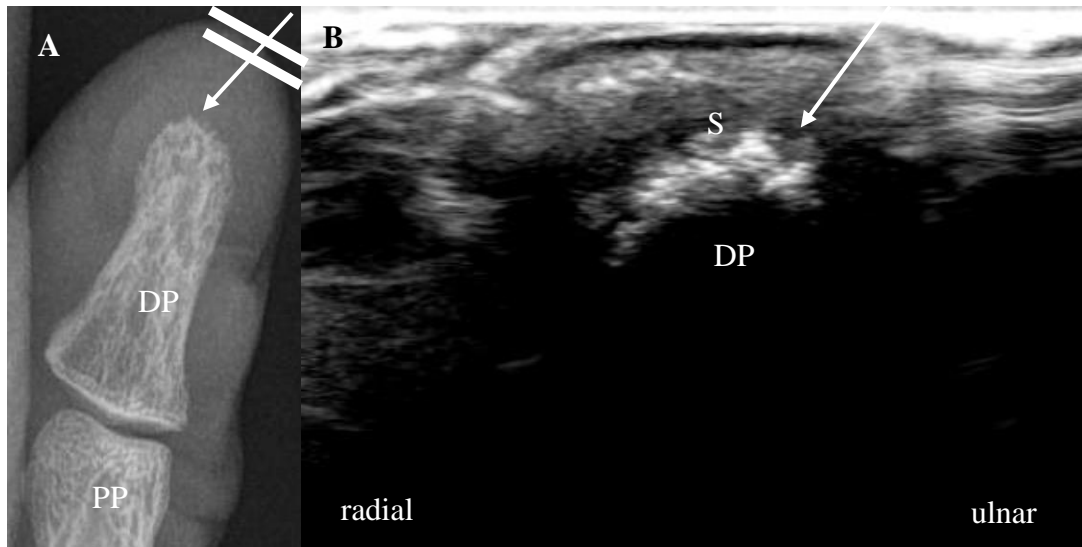


Abbildung 44: Endglied 1 der linken Hand in der Röntgen- und Ultraschalldiagnostik
Röntgenaufnahme (A) der distalen Phalanx (DP) 1 der linken Hand mit Nachweis von Spikulae (S) im Bereich des Nagelkranzes (gelber Pfeil); sonographische Darstellung (B) des DP 1 der linken Hand im Querschnitt

PP = proximale Phalanx, II = Schallkopfposition

Distale Phalanx 3 der rechten Hand

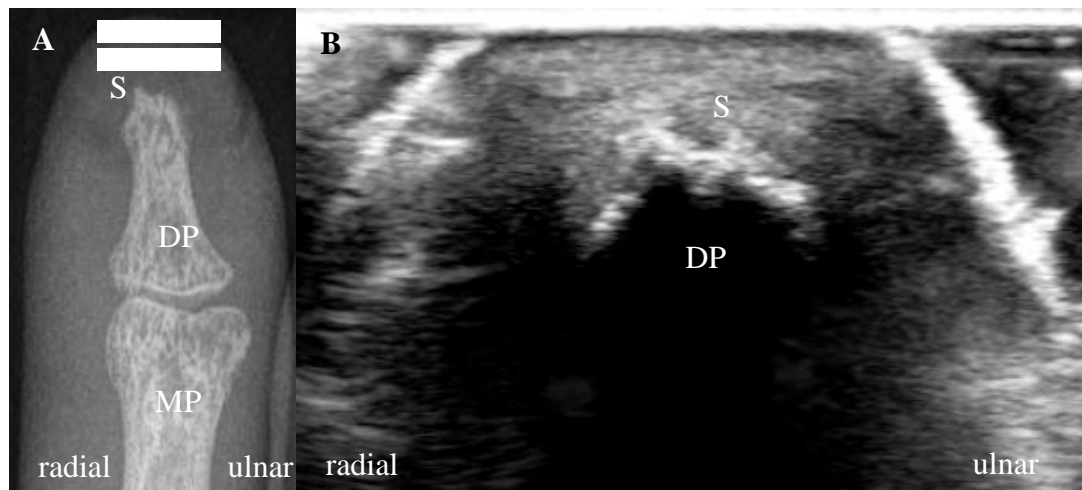


Abbildung 45: Endglied der 3. Phalanx der rechten Hand in der Röntgen- und Ultraschalldiagnostik
Endglied des D3 der rechten Hand in der Röntgenaufnahme im dorsovularen Strahlengang (A) und sonographische Darstellung der distalen Phalanx des 3. Fingers (B) der rechten Hand im Querschnitt,
MP = mittlere Phalanx, DP = distale Phalanx, S = Spikulae II = Schallkopfposition

Bei 69 Patienten konnten sonographisch Osteoproliferationen im Bereich der Hände und bei 47 im Bereich der Füße nachgewiesen werden. Bei 38 Patienten wurden die Röntgenaufnahmen der Hände und bei 18 die Röntgenaufnahmen der Füße noch als negativ befundet, die jedoch in der Ultraschalldiagnostik NBF aufwiesen. Der Proband,

welcher die Anfertigung der Röntgenaufnahmen ablehnte, wies sonographisch auch knöcherne Veränderungen auf. Es konnten sonographisch nur bei 4 der Patienten keine Osteoproliferationen detektiert werden.

Distale Phalanx 5 der rechten Hand

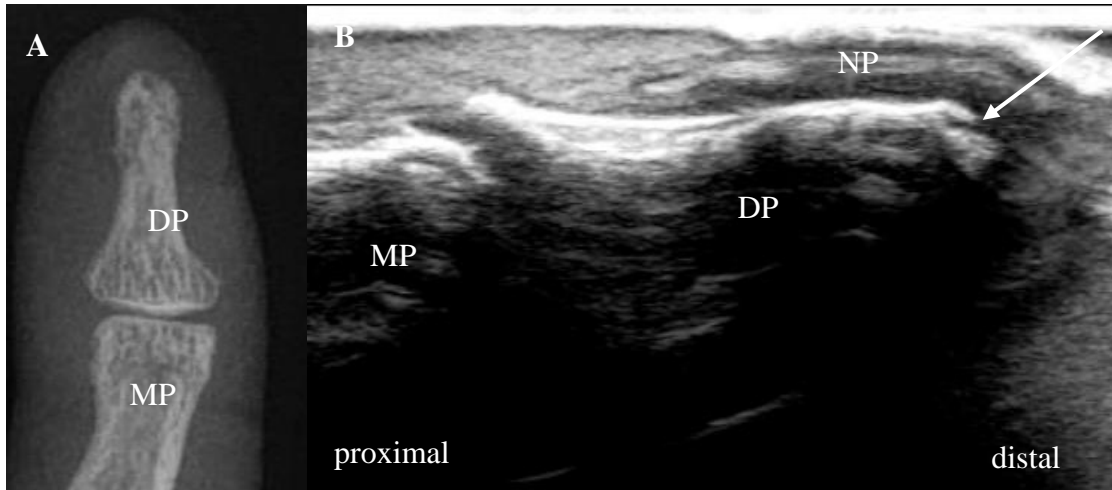


Abbildung 46: Endglied des 5. Fingers der rechten Hand in der Röntgen- und Ultraschalldiagnostik
Röntgenaufnahme im dorsovolaren Strahlengang (A) und sonographische Darstellung des Endglieds des D5 von dorsal im Längsschnitt (B) mit Markierung einer im Röntgen nicht darstellbaren Spikuläe (gelber Pfeil)

MP = mittlere Phalanx, DP = distale Phalanx, NP = Nagelplatte

Metatarsophalangealgelenk 5 des linken Fußes

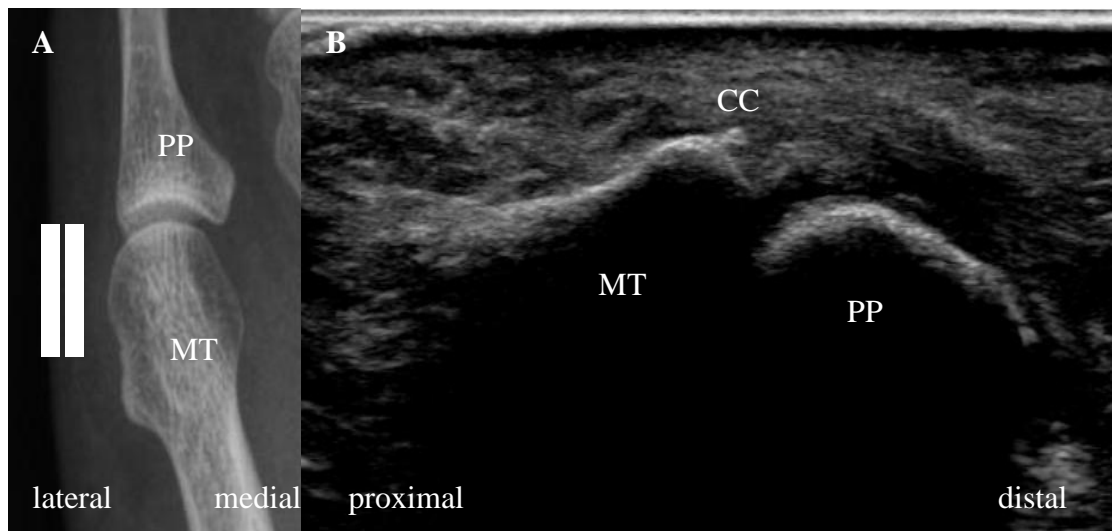


Abbildung 47: Vergleichende Darstellung des Metatarsophalangealgelenks (MTP) 5 links in der Röntgen- und Ultraschalldiagnostik

Darstellung des MTP 5 des linken Fußes im Röntgen im dorsoplantaren Strahlengang (A) und sonographische Darstellung des MTP 5 lateral im Längsschnitt (B) mit Markierung einer Kapselverkalkung (CC), welche röntgenologisch nicht darstellbar war.

MT = Metatarsal, PP = proximale Phalanx

Osteophytäre Anbauten, wie sie typischerweise bei Arthrose auftreten, können sonographisch und radiographisch nachgewiesen werden (s. Abbildung 48).

Metatarsophalangealgelenk 1 des rechten Fußes

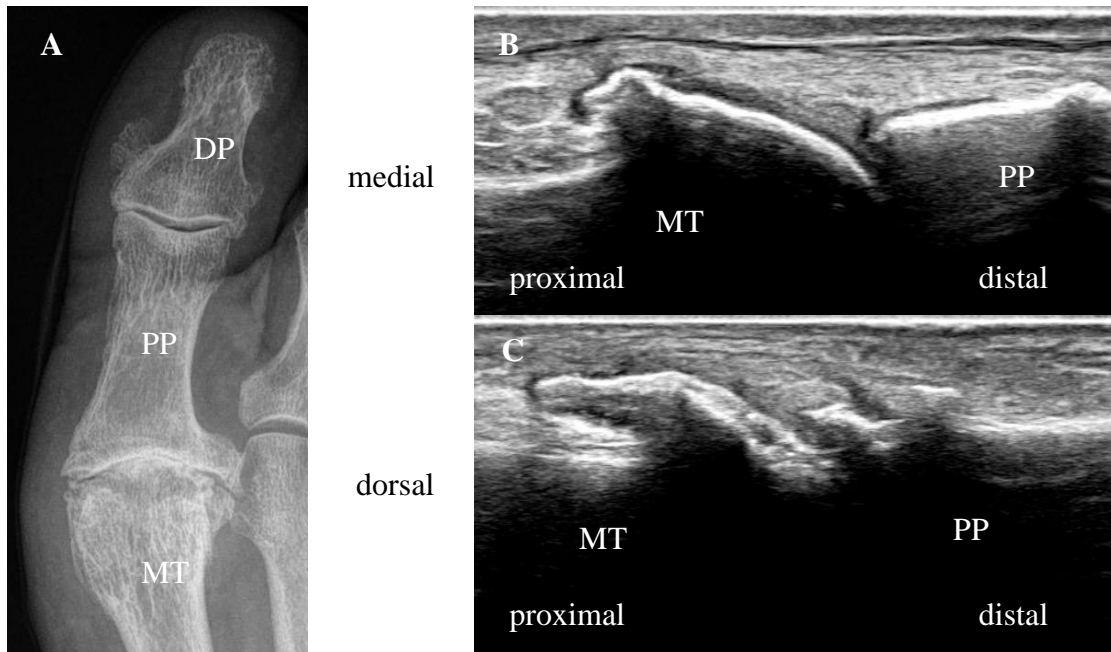


Abbildung 48: Vergleichende Darstellung des Metatarsophalangealgelenks (MTP) 1 des rechten Fußes in der Röntgen- und Ultraschalldiagnostik

Darstellung des MTP und Distalen Interphalangealgelenks (DIP) 1 des rechten Fußes im Röntgen im dorsoplantaren Strahlengang (A) mit Nachweis typischer Osteophyten bei MTP-Arthrose; sonographische Darstellung des MTP 1 medialseitig im Längsschnitt (B) und von dorsal im Längsschnitt (C) mit Darstellung der typischen arthrotischen Osteoproliferationen

3.3 Sonographische Untersuchung der Osteoproliferationen

Die Ergebnisse der sonographischen Befundungen wurden hinsichtlich ihrer Interrater- und Intrarater-Reliabilität untersucht. Für den Nachweis der ansatznahen Verkalkungen der Achillessehne links (0,72) sowie rechts (0,77) und der Plantarfaszie links (0,72) sowie rechts (0,70) konnte eine gute Interrater-Reliabilität (Befundung von zwei verschiedenen Ärzten) nachgewiesen werden. Auch für die sonographischen Befunde der Füße links (0,79), Hände links (0,78) und der Hände rechts (0,61) konnte eine gute Übereinstimmung zwischen den Untersuchern bestimmt werden. Für die Sonographie der Füße rechts war die Interrater-Reliabilität exzellent (0,82).

Die Intrarater-Reliabilität wurde für die Sonographie der Hände rechts (0,69) und die Plantarfaszie links (0,79) mit gut bewertet. Die Intrarater-Reliabilität der anderen untersuchten Areale (Achillessehne links (0,86), Achillessehne rechts (0,86), Füße links

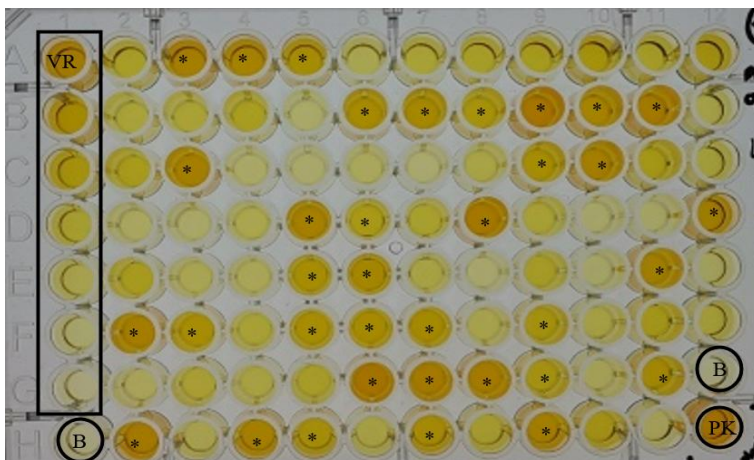
(0,92), Füße rechts (0,89), Hände links (0,83) und Plantarfaszie rechts (0,81)) war exzellent.

3.4 Patientencharakteristika und radiographisch nachgewiesene knöcherne Veränderungen in Verbindung zu den Ergebnissen der ELISA

Die bestimmten Grenzwerte (s. Abbildung 10) lagen für den Nachweis der Autoantikörper gegen ADAMTSL5 bei 2,970, gegen Calpastatin bei 1,003 und gegen LL-37 bei 1,983. Nach der Hinzunahme der Toleranz von 10% wurden die Grenzwerte auf 3,267 (ADAMTSL5), 1,103 (Calpastatin) und 2,181 (LL-37) festgelegt. Für Gliadin wurden die in der Anleitung des ELISA beschriebenen Grenzwerte für sicher negativ, Graubereich und sicher positiv übernommen (Abnova).

3.4.1 Anti-LL-37-Autoantikörper

Autoantikörper gegen LL-37 waren bei 38 (50%) der untersuchten Patienten nachweisbar. In den gesunden Kontrollen konnten nur bei 6 der 20 Serumproben (30%) Anti-LL-37-Autoantikörper nachgewiesen werden. Ein signifikanter Unterschied ergab sich nicht ($p=0,110$).



B – Blank, Leerkontrolle
PK – positiv-Kontrolle
VR – Verdünnungsreihe

Abbildung 49: Abbildung der Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) Platte des LL-(humanes cathelicidin) 37

Mikrotiterplatte nach der Stopp-Reaktion mit H_2SO_4 (Schwefelsäure), in dunkelgelb dargestellt und mit * markierte Vertiefungen sind die sicher positiven Werte. Diese wurden nach Festlegung des Grenzwertes (s. Abbildung 10) als positiv bestimmt

Anti-LL-37-Autoantikörper waren häufiger bei Männern positiv ($p=0,039^*$).

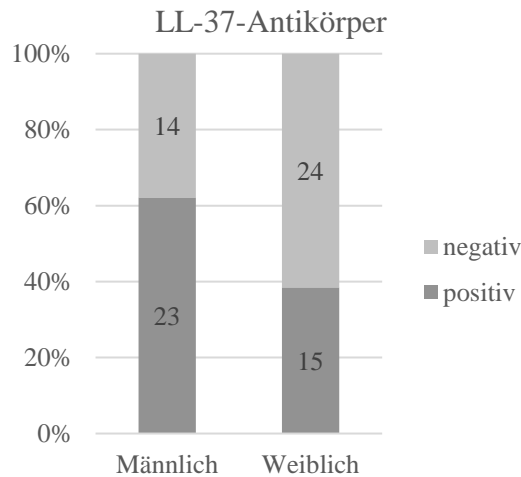


Abbildung 50: Anti-LL-(humanes cathelicidin)37-Autoantikörper nach Geschlecht
Darstellung der nachgewiesenen Anti-LL-37-Autoantikörper bei männlichem und weiblichem Geschlecht in absoluten Zahlen aufgetragen auf 100%. Anti-LL-37-Autoantikörper waren signifikant häufiger bei Männern nachweisbar ($p=0,039^*$).

HLA-B27 ($p=0,185$), Rauchverhalten ($p=0,803$), das Alter ($p=0,101$), der BMI ($p=0,484$), die aktuell eingenommenen Medikamente ($p=0,752$) und die angegebene Funktionseinschränkung nach HAQ ($p=0,487$) wiesen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Nachweises von Anti-LL-37-Autoantikörpern auf.

Anti-LL-37-Autoantikörper waren signifikant häufiger bei Osteoproliferationen an den Füßen ($p=0,003^{**}$) und bei Osteoproliferationen an Händen oder Füßen ($p=0,008^{**}$) nachweisbar. Der Nachweis von osteoproliferative Veränderungen der Hände hinsichtlich des Nachweises von Anti-LL-37-Autoantikörpern ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,544$).

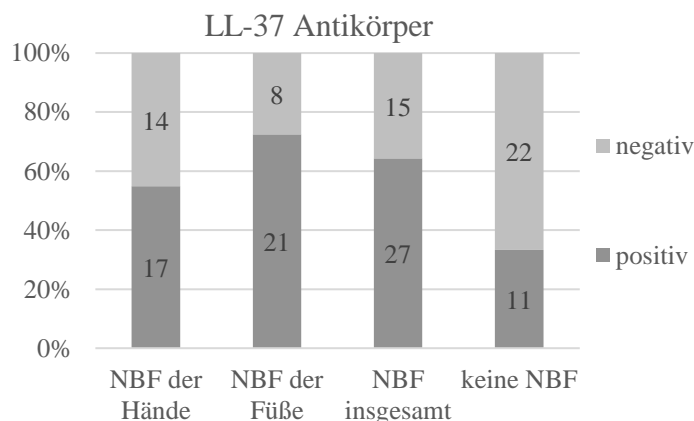
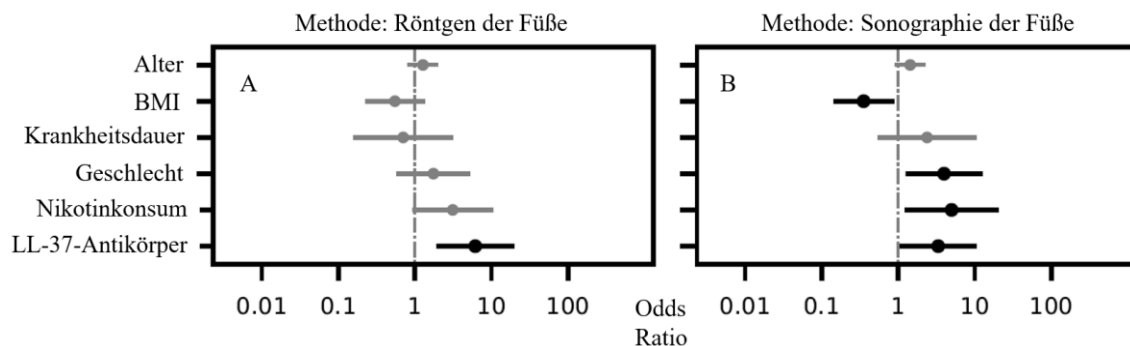


Abbildung 51: Darstellung der in der Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) nachgewiesenen Anti-LL-(humanes cathelicidin)37-Autoantikörper und der Osteoproliferationen. Dargestellt sind die Osteoproliferationen (NBF) der Hände ($p=0,544$), Füße ($p=0,003^{**}$), sowie ob NBF insgesamt nachweisbar waren oder nicht Abhängigkeit des Nachweises von Anti-LL-37-Autoantikörper ($p=0,008^{**}$).

Auch unter Berücksichtigung potenzieller Störvariablen zeigte sich in der logistischen Regression eine Assoziation des Nachweises von Anti-LL-37-Autoantikörpern mit dem Vorliegen von Osteoproliferationen der Füße (Odds Ratio 5,14; 95%-Konfidenzintervall 1,68-15,8; $p=0,002^{**}$). Ebenfalls in der logistischen Regression des sonographischen Nachweises der Osteoproliferationen der Füße wurde ein höherer Nachweis von Anti-LL-37-Autoantikörpern beobachtet (Odds Ratio 3,33; 95%-Konfidenzintervall 1,06-10,42; $p=0,039^*$). Zusätzlich waren einige der Kontrollvariablen statistisch bedeutsam. Ein geringer BMI, männliches Geschlecht und der Gebrauch von Nikotin gingen in diesem Modell mit einer höheren sonographischen Nachweisrate der Osteoproliferationen der Füße einher.



A) Röntgen der Füße

Parameter	Odds Ratio	Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	1,28	0,82	2	0,282
BMI	0,55	0,23	1,33	0,186
Krankheitsdauer	0,71	0,16	3,13	0,646
Geschlecht	1,75	0,58	5,28	0,319
Nikotinkonsum	3,13	0,93	10,56	0,065
Anti-LL-37-Autoantikörper	6,17	1,93	19,70	0,002*

B) Sonographie der Füße

Parameter	Odds Ratio	Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	1,43	0,91	2,25	0,12
BMI	0,35	0,14	0,87	0,024*
Krankheitsdauer	2,38	0,54	10,51	0,252
Geschlecht	3,97	1,27	12,4	0,018*
Nikotinkonsum	4,98	1,22	20,39	0,025*
Anti-LL-37-Autoantikörper	3,33	1,06	10,42	0,039*

Abbildung 52: Multivariate binomiale logistische Regression der Anti-LL-(humanes Cathelicidin) 37-Autoantikörper bei Nachweis von Osteoproliferationen in Röntgen- sowie Sonographiediagnostik der Füße unter Einbeziehung möglicher Störvariablen (Alter, BMI, Krankheitsdauer, Geschlecht, Nikotinkonsum).

A) Anti-LL-37-Autoantikörper waren häufiger positiv bei Nachweis von Osteoproliferationen der Füße (OR 6,17; CI [1,93; 19,70]; $p=0,002^{**}$);

B) Bei sonographischem Nachweis von Osteoproliferationen der Füße waren häufiger Anti-LL-37-Autoantikörper (OR 3,33; CI [1,06; 10,42]; $p=0,039^*$) nachweisbar; Darstellung der zugehörigen OR, CI und p-Werte tabellarisch

BMI = Body-Mass-Index, OR = Odds Ratio, CI =Konfidenzintervall

Weder die mithilfe der Röntgendiagnostik, noch die sonographisch nachgewiesenen Osteoproliferationen der Hände (s. Tabelle 24A-B) sowie Ansatzverkalkungen der Achillessehne (s. Tabelle 24C-D) und Plantarfaszie (s. Tabelle 24E-F) waren mit einem gehäuften Auftreten von Anti-LL-37-Autoantikörpern vergesellschaftet (s. Tabelle 24). Zusätzlich waren einige der Kontrollvariablen statistisch bedeutsam. Ein hohes Alter ging in diesen Modellen im Bereich der Hände (s. Tabelle 24A) und der Achillessehne (s. Tabelle 24C) radiographisch sowie ein hoher BMI im Bereich der Plantarfaszie (s. Tabelle 24F) sonographisch mit einer höheren Nachweisrate der Osteoproliferationen einher.

A) Röntgen der Hände

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	1,59	1,04	2,45	0,034*
BMI	0,89	0,41	1,94	0,768
Krankheitsdauer	1,15	0,31	4,35	0,832
Geschlecht	0,91	0,33	2,49	0,848
Nikotinkonsum	0,69	0,23	2,10	0,512
Anti-LL-37-Autoantikörper	1,80	0,65	5,01	0,261

B) Sonographie der Hände

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	2,56	0,99	6,62	0,052
BMI	1,41	0,36	5,52	0,623
Krankheitsdauer	0,11	0,00	2,64	0,174
Geschlecht	2,96	0,43	20,55	0,271
Nikotinkonsum	0,69	0,10	4,99	0,713
Anti-LL-37-Autoantikörper	0,38	0,05	2,73	0,336

C) Röntgen der Achillessehne

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	2,47	1,01	6,04	0,047*
BMI	0,47	0,11	2,13	0,331
Krankheitsdauer	14,64	0,33	654,66	0,166
Geschlecht	1,26	0,18	8,91	0,817
Nikotinkonsum	0,27	0,04	2,00	0,201
Anti-LL-37-Autoantikörper	0,13	0,01	2,57	0,179

D) Sonographie der Achillessehne

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	0,73	0,45	1,16	0,177
BMI	1,69	0,66	4,32	0,273
Krankheitsdauer	1,27	0,31	5,30	0,739
Geschlecht	1,06	0,34	3,33	0,920
Nikotinkonsum	0,66	0,20	2,19	0,495
Anti-LL-37-Autoantikörper	1,27	0,40	4,02	0,688

E) Röntgen der Plantarfaszie

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	2,51	0,99	6,39	0,053
BMI	4,81	0,80	28,72	0,085
Krankheitsdauer	2,15	0,16	28,18	0,559
Geschlecht	0,58	0,08	4,00	0,583
Nikotinkonsum	1,24	0,18	8,67	0,827
Anti-LL-37-Autoantikörper	0,70	0,08	6,32	0,747

F) Sonographie der Plantarfaszie

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	1,49	0,89	2,50	0,127
BMI	2,70	1,11	6,57	0,029*
Krankheitsdauer	0,59	0,14	2,59	0,488
Geschlecht	0,45	0,13	1,56	0,206
Nikotinkonsum	2,36	0,70	7,90	0,165
Anti-LL-37-Autoantikörper	2,52	0,72	8,83	0,148

Tabelle 24: Tabellarische Darstellung der Odds Ratio, Konfidenzintervalle und p-Werte von Alter, BMI, Krankheitsdauer, Geschlecht, Nikotinkonsum und Anti-LL-37-Autoantikörper bei röntgenologischem und sonographischem Nachweis der Osteoproliferationen an Händen, Achillessehne und Plantarfaszie.

Unter Einbeziehung der Kontrollvariablen ergab sich kein statistisch signifikantes Ergebnis des Nachweises von Anti-LL-37-Autoantikörpern bei radiographischem Nachweis von Osteoproliferationen der Hände (A), Achillessehne (C) und Plantarfaszie (E) oder sonographischem Nachweis von Osteoproliferationen der Hände (B), Achillessehne (D) und Plantarfaszie (F).

BMI = Body-Mass-Index

BSG ($p=0,744$) und CRP ($p=0,589$) unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich des Nachweises von Anti-LL-37-Autoantikörpern.

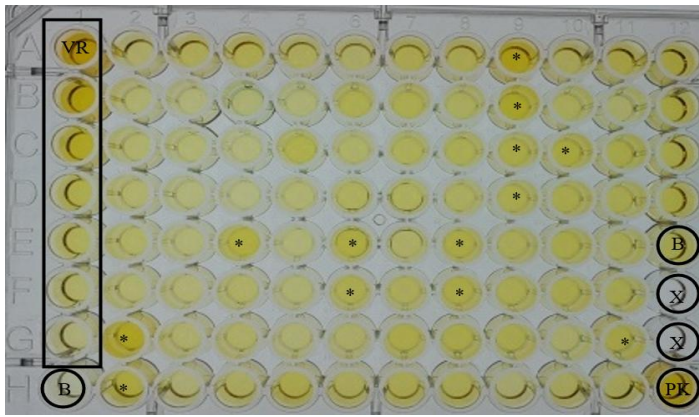
Bei Nachweis von Erosionen ($p=0,744$) stellte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Nachweises der Anti-LL-37-Autoantikörper dar. Die Anzahl der Vortherapien ($p=0,128$) wies keinen statistisch signifikanten Unterschied zur Nachweishäufigkeit der Anti-LL-37-Autoantikörper auf. In Abhängigkeit der Erkrankungsdauer zeigte sich ein Unterschied der Häufigkeit der nachgewiesenen Autoantikörper gegen LL-37 (bis 10 Jahre 25/42 positiv, 60%, über 10 Jahre 13/34, 38%). Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p=0,065$).

3.4.2 Anti-Calpastatin-Autoantikörper

Anti-Calpastatin-Autoantikörper waren insgesamt bei 12 der 76 Patienten (16 %) und bei 2 der 20 gesunden Kontrollen (10 %) nachweisbar. Der Unterschied in beiden Gruppen war nicht signifikant ($p=0,514$).

Ein signifikanter Unterschied der nachgewiesenen Autoantikörper gegen Calpastatin ergab sich bei Untersuchung der Osteoproliferationen der Hände oder Füße.

Anti-Calpastatin-Autoantikörper waren signifikant häufiger positiv, wenn keine Osteoproliferationen der Hände oder Füße vorgelegen hatten ($p=0,018^*$).



B – Blank, Leerkontrolle
 PK – positiv-Kontrolle
 VR – Verdünnungsreihe
 X – nicht belegt
 * – positive Werte

Abbildung 53: Abbildung der Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)-Platte der Anti-Calpastatin-Autoantikörper.

ELISA-Platte nach der Stopp-Reaktion mit H_2SO_4 (Schwefelsäure), in dunkelgelb dargestellt und mit * markierte Vertiefungen sind die sicher positiven Werte. Diese wurden nach Festlegung des Grenzwertes (s. Abbildung 10) als positiv bestimmt

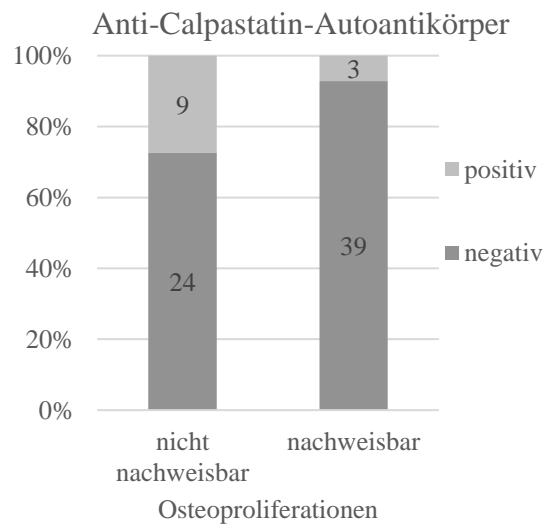


Abbildung 54: Darstellung Anti-Calpastatin-Autoantikörper bei röntgenologischem Nachweis von Osteoproliferationen.

Darstellung der Ergebnisse der Anti-Calpastatin-Autoantikörper-Bestimmung in der ELISA bei Nachweis von Osteoproliferationen; Anti-Calpastatin-Autoantikörper waren bei 9 von 33 (27 %) Patienten ohne und bei 3 von 42 (7%) mit Osteoproliferationen nachweisbar ($p=0,018^*$).

Keiner der untersuchten Parameter (BMI ($p=0,694$), HAQ ($p=0,570$), BSG ($p=0,814$), CRP ($p=0,204$), HLA-B27 ($p=0,468$), Alter ($p=0,502$), Geschlecht ($p=0,074$), Rauchverhalten ($p=0,665$), Erosionen ($p=0,409$), eingesetzte Therapie ($p=0,365$), Erkrankungsdauer ($p=0,441$)) wies einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Nachweises von Anti-Calpastatin-Autoantikörpern auf.

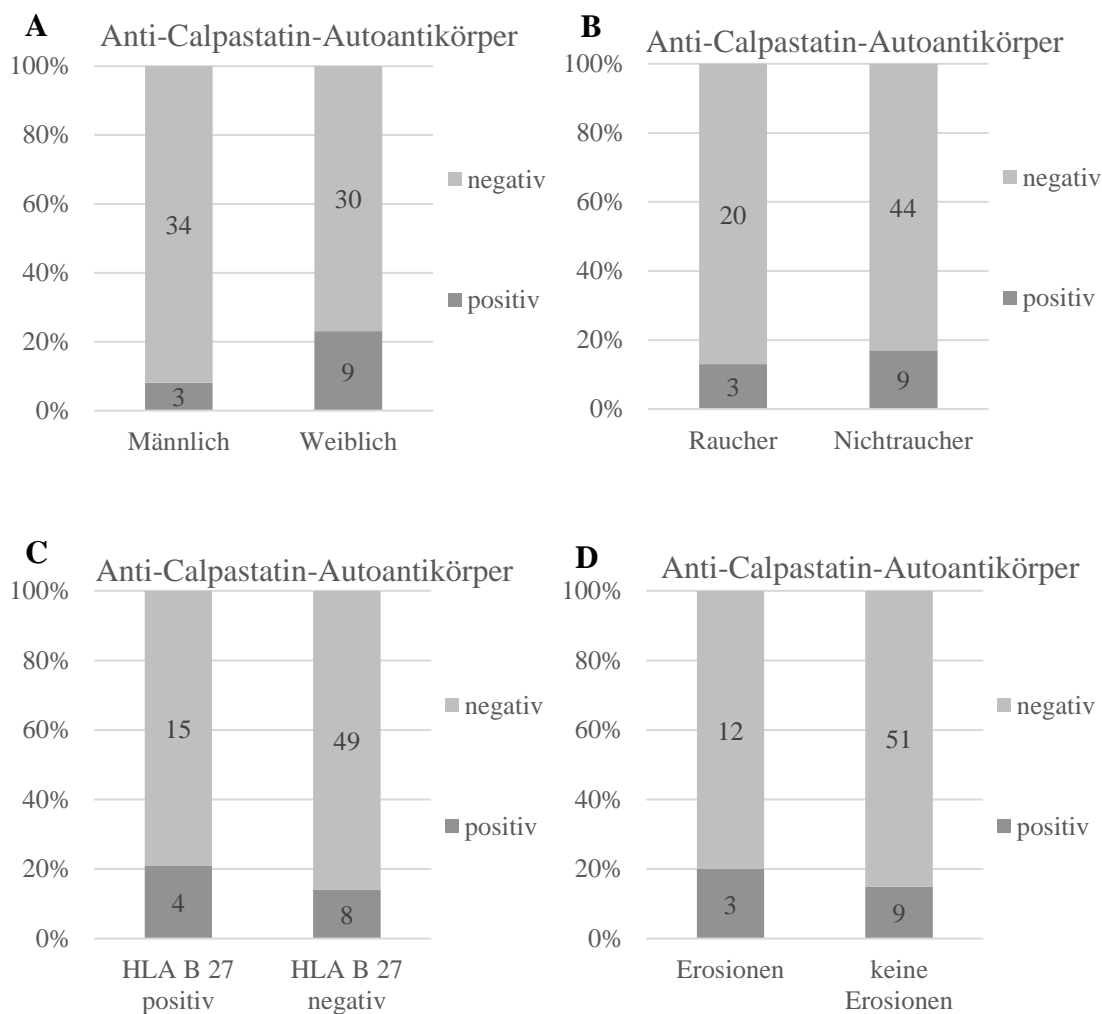


Abbildung 55: Nachweis von Anti-Calpastatin-Autoantikörpern abhängig von Geschlecht (A, $p=0,074$), Raucherstatus (B, $p=0,665$), HLA-B 27 Genstatus (C, $p=0,468$) und dem Nachweis von Erosionen (D, $p=0,409$).

HLA = Humanes Leukozyten Antigen

In der logistischen Regression stellte sich unter Einbeziehung der Einflussgrößen Alter, BMI, Krankheitsdauer, Geschlecht und Nikotinkonsum kein signifikanter Unterschied des Nachweises von Osteoproliferationen der Hände, Füße, Achillessehne und Plantarfaszie bei Nachweis der Anti-Calpastatin-Autoantikörper dar (s. Tabelle 25). Zusätzlich waren einige der Kontrollvariablen statistisch bedeutsam. Ein geringer BMI, das männliche Geschlecht und Nikotinkonsum waren mit dem sonographischen Nachweis von Osteoproliferationen der Füße assoziiert (Tabelle 25D). Ein höherer BMI ging mit dem sonographischen Nachweis von Osteoproliferationen der Plantarfaszie einher (s. Tabelle 25H)

A) Röntgen der Hände

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	1,51	0,98	2,33	0,062
BMI	0,89	0,40	1,96	0,763
Krankheitsdauer	1,03	0,28	3,84	0,959
Geschlecht	0,84	0,30	2,34	0,745
Nikotinkonsum	0,64	0,21	1,97	0,440
Calpastatin	0,33	0,08	1,45	0,143

B) Sonographie der Hände

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	2,48	1,00	6,19	0,051
BMI	1,24	0,33	4,62	0,752
Krankheitsdauer	0,16	0,01	2,56	0,197
Geschlecht	2,47	0,34	18,01	0,371
Nikotinkonsum	0,84	0,12	5,75	0,859
Calpastatin	0,62	0,08	4,48	0,632

C) Röntgen der Füße

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	1,19	0,79	1,80	0,408
BMI	0,64	0,29	1,45	0,286
Krankheitsdauer	0,53	0,14	1,97	0,342
Geschlecht	2,27	0,81	6,37	0,121
Nikotinkonsum	2,48	0,83	7,43	0,105
Calpastatin	0,74	0,19	2,92	0,666

D) Sonographie der Füße

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	1,36	0,88	2,11	0,165
BMI	0,39	0,16	0,94	0,036*
Krankheitsdauer	1,86	0,46	7,50	0,381
Geschlecht	4,23	1,37	13,02	0,012*
Nikotinkonsum	3,97	1,07	14,71	0,039*
Calpastatin	0,83	0,22	3,15	0,780

E) Röntgen der Achillessehne

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	2,03	0,87	4,75	0,103
BMI	0,75	0,20	2,79	0,665
Krankheitsdauer	3,07	0,27	34,42	0,362
Geschlecht	0,53	0,08	3,54	0,510
Nikotinkonsum	0,42	0,07	2,38	0,325
Calpastatin	0,41	0,04	4,14	0,448

F) Sonographie der Achillessehne

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	0,75	0,47	1,21	0,235
BMI	1,75	0,68	4,54	0,249
Krankheitsdauer	1,21	0,29	4,97	0,795
Geschlecht	1,28	0,40	4,03	0,677
Nikotinkonsum	0,67	0,20	2,24	0,516
Calpastatin	2,11	0,39	11,44	0,386

G) Röntgen der Plantarfaszie

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	2,33	0,94	5,73	0,066
BMI	5,47	0,91	32,92	0,064
Krankheitsdauer	1,54	0,13	18,35	0,731
Geschlecht	0,79	0,10	6,42	0,826
Nikotinkonsum	1,60	0,22	11,52	0,642
Calpastatin	2,99	0,19	46,77	0,436

H) Sonographie der Plantarfaszie

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	1,50	0,90	2,50	0,117
BMI	2,77	1,14	6,76	0,025*
Krankheitsdauer	0,56	0,13	2,34	0,425
Geschlecht	0,77	0,24	2,52	0,666
Nikotinkonsum	2,16	0,65	7,13	0,208
Calpastatin	2,46	0,57	10,71	0,229

Tabelle 25: Tabellarische Darstellung der Odds Ratio, Konfidenzintervalle und p-Werte von Alter, BMI, Krankheitsdauer, Geschlecht, Nikotinkonsum und Anti-Calpastatin-Autoantikörpern bei röntgenologischem Nachweis der Osteoproliferationen an Händen (A), Füßen (C), Achillessehnen (E) und Plantarfaszien (G) und sonographischem Nachweis der Osteoproliferationen an Händen (B), Füßen (D), Achillessehnen (F) und Plantarfaszien (H).

Ein geringer BMI, männliches Geschlecht und Nikotinkonsum nehmen Einfluss auf die Nachweisbarkeit von Osteoproliferationen der Füße sonographisch. Ein Unterschied des Nachweises von Calpastatin ergab sich dabei nicht.

BMI = Body-Mass-Index

Weder die aktuell eingesetzte Therapie ($p=0,365$) noch die Anzahl der Vortherapien ($p=0,542$) wies einen statistisch signifikanten Unterschied bei Nachweis von Anti-Calpastatin-Autoantikörpern auf.

3.4.3 Anti-ADAMTSL5-Autoantikörper

Bei sechs gesunden Kontrollen (35%) und 31 der Patientenseren (41%) wurden Autoantikörper gegen ADAMTSL5 nachgewiesen. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant ($p=0,676$).



B – Blank, Leerkontrolle
 PK – positiv-Kontrolle
 VR – Verdünnungsreihe
 X – nicht belegt
 * – positive Ergebnisse

Abbildung 56: Abbildung der Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)- Platte der ADAMTSL5- (A disintegrin-like and metalloproteinase domain with thrombospondin type 1 motifs-like 5 protein) Autoantikörper.

In dunkelgelb dargestellt und mit * markierten Vertiefungen sind die sicher positiven Werte. Diese wurden nach Festlegung des Grenzwertes (s. Abbildung 10) als positiv bestimmt

Der Nachweis von Anti-ADAMTSL5-Autoantikörpern unterschied sich nicht in Abhängigkeit des CRP-Wertes ($p=0,161$). Weder Osteoproliferationen noch deren Fehlen ($p=0,212$) oder Erosionen ($p=0,758$) wiesen einen Unterschied bei Nachweis von Anti-ADAMTSL5-Autoantikörpern auf.

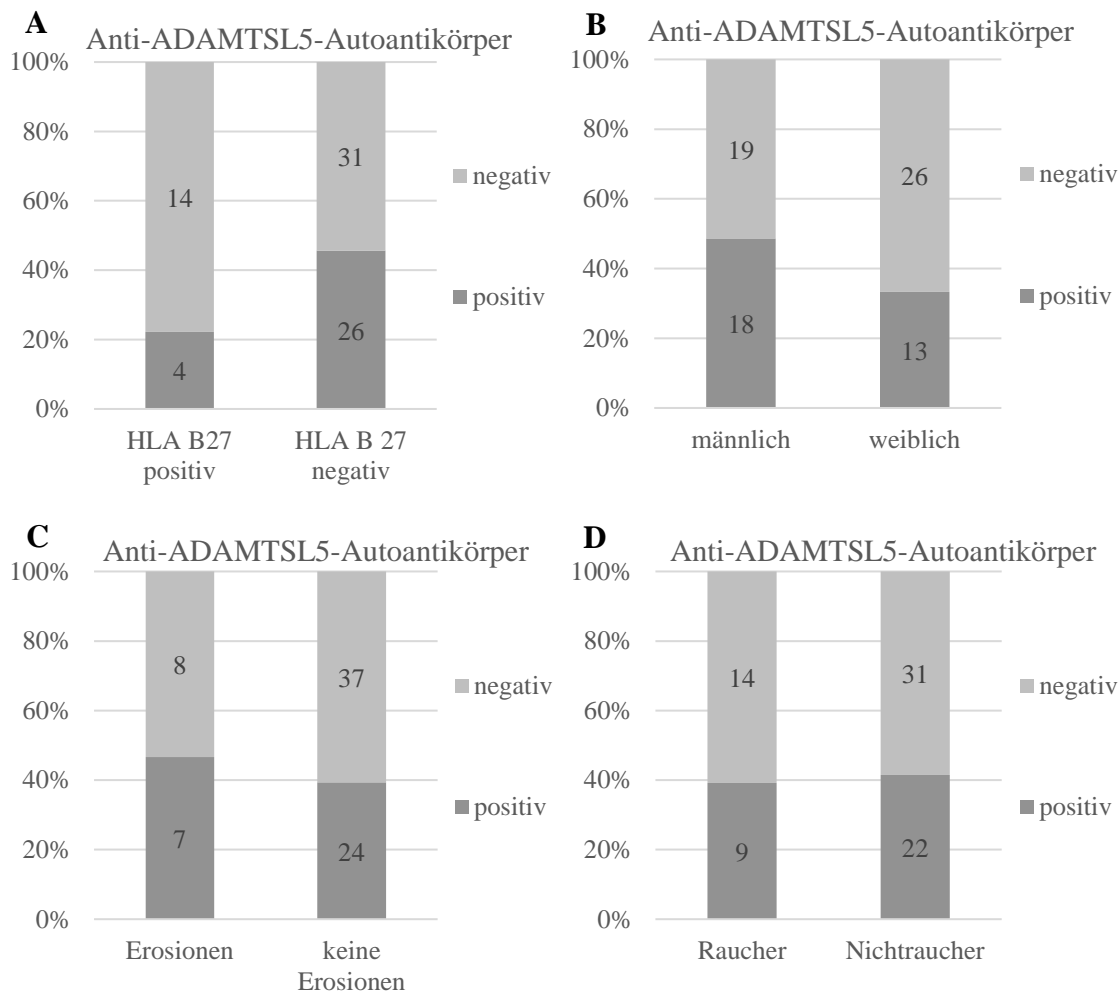


Abbildung 57: Nachweis von Anti-ADAMTSL5-Autoantikörpern in Abhängigkeit des HLA-B 27-Genstatus (A, $p=0,138$), Geschlecht (B, $p=0,174$), Erosionen (C, $p=0,758$) und Raucherstatus (D, $p=0,846$).

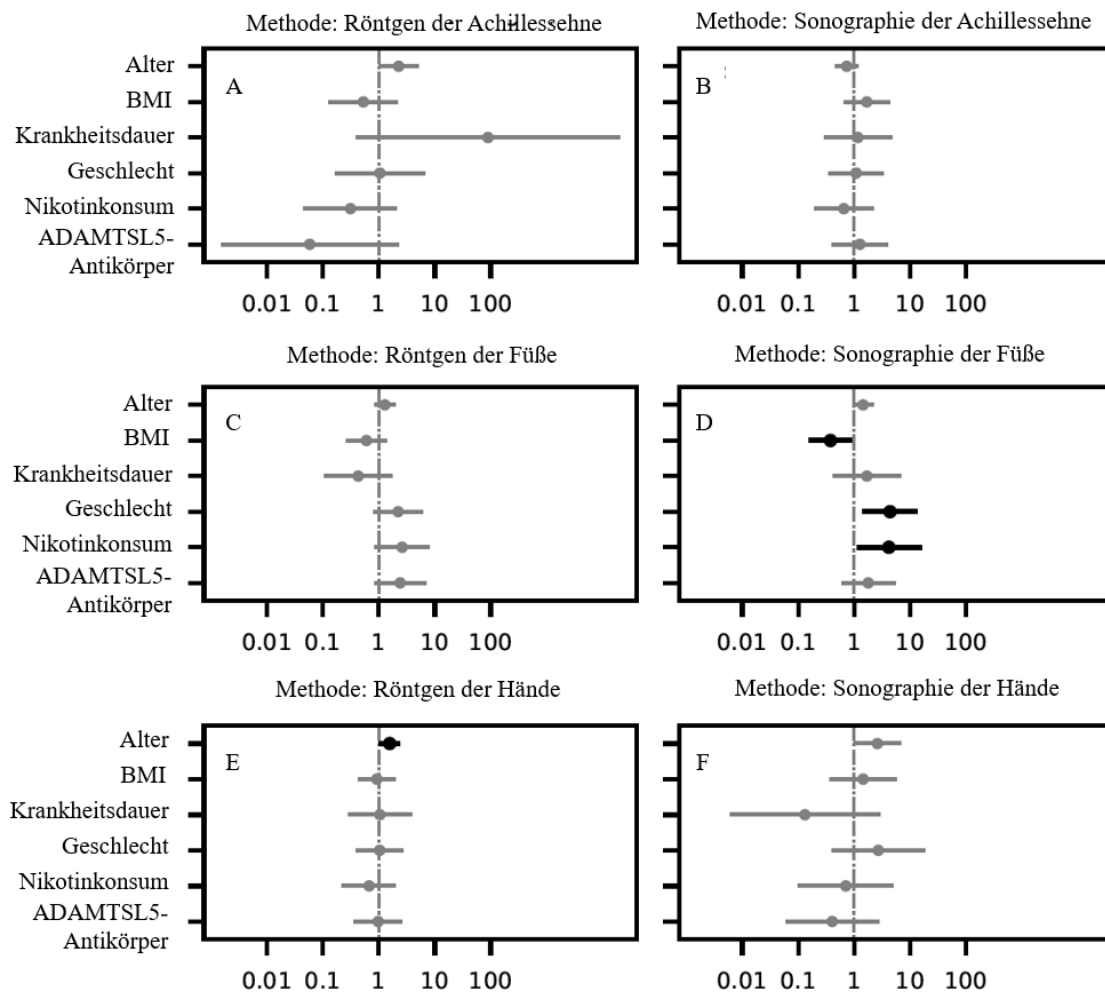
Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, wobei Anti-ADAMTSL5-Autoantikörper tendenziell häufiger bei negativem HLA- B 27-Genstatus und männlichem Geschlecht positiv waren.

HLA = Humanes Leukozyten-Antigen; ADAMTSL5 = A disintegrin-like and metalloproteinase domain with thrombospondin type 1 motifs-like 5 protein

Weder der HLA-B 27-Genstatus ($p=0,138$), das Rauchverhalten ($p=0,846$), das Alter ($p=0,980$), der BMI ($p=0,759$), die Funktionseinschränkungen gemessen im HAQ ($p=0,832$), die aktuell eingesetzte Therapie ($p=0,388$), das Geschlecht ($p=0,174$) noch die Anzahl der Vortherapien ($p=0,353$) unterschieden sich in der Häufigkeit der nachgewiesenen Anti-ADAMTSL5-Autoantikörper.

In der logistischen Regression zeigte sich unter Einbeziehung der Störvariablen Alter, BMI, Krankheitsdauer, Geschlecht und Nikotinkonsum keine Assoziation zwischen dem radiographischen sowie sonographischem Nachweis von Osteoproliferationen der Hände, Füße, Achillessehne sowie Plantarfaszie und dem Nachweis der Anti-ADAMTSL5-Autoantikörper (s. Abbildung 58 und Tabelle 26).

Zusätzlich waren einige der Kontrollvariablen statistisch bedeutsam. Ein geringer BMI, männliches Geschlecht und der Gebrauch von Nikotin gingen in diesem Modell mit einer höheren sonographischen Nachweisrate der Osteoproliferationen der Füße (s. Abbildung 58D und Tabelle 26D) einher. Ein hohes Alter ging mit dem radiographischen Nachweis der Osteoproliferationen der Hände (s. Abbildung 58E und Tabelle 26E) und der Plantarfaszie (s. Abbildung 58G und Tabelle 26G) sowie ein hoher BMI mit dem sonographischen Nachweis der NBF der Plantarfaszie (s. Abbildung 58 H und Tabelle 26H) einher.



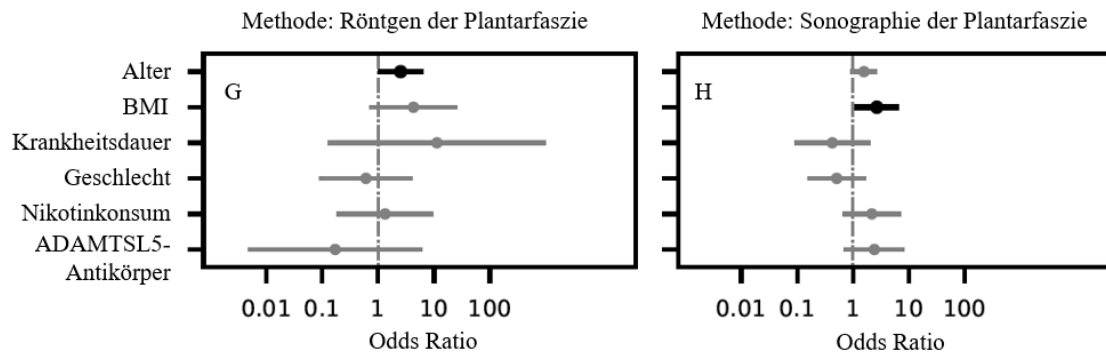


Abbildung 58: Multivariate binomiale logistische Regression der Anti-ADAMTSL5-Autoantikörper bei Nachweis von Osteoproliferationen in Röntgen- sowie Sonographiediagnostik der Hände, Füße, Achillessehne und Plantarfaszie unter Einbeziehung möglicher Störvariablen (Alter, BMI, Krankheitsdauer, Geschlecht, Nikotinkonsum).

Anti-ADAMTSL5-Autoantikörper waren nicht häufiger positiv bei Nachweis von Osteoproliferationen der Achillessehne radiographisch (A), sonographisch (B), der Füße radiographisch (C), sonographisch (D), der Hände radiographisch (E), sonographisch (F), der Plantarfaszie radiographisch (G) und sonographisch (H) Darstellung der zugehörigen OR, CI und p-Werte tabellarisch (s. Tabelle 26)
 BMI = Body-Mass-Index, ADAMTSL5 = A disintegrin-like and metalloproteinase domain with thrombospondin type 1 motifs-like 5 protein

A) Röntgen der Achillessehne

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	2,26	0,99	5,15	0,052
BMI	0,53	0,13	2,20	0,381
Krankheitsdauer	89,48	0,39	20320,48	0,104
Geschlecht	1,05	0,16	6,68	0,963
Nikotinkonsum	0,31	0,05	2,11	0,232
Anti-ADAMTSL5-Autoantikörper	0,06	0,00	2,24	0,127

B) Sonographie der Achillessehne

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	0,74	0,46	1,18	0,199
BMI	1,68	0,66	4,31	0,279
Krankheitsdauer	1,16	0,29	4,72	0,834
Geschlecht	1,09	0,35	3,33	0,884
Nikotinkonsum	0,65	0,20	2,17	0,487
Anti-ADAMTSL5-Autoantikörper	1,27	0,41	3,98	0,680

C) Röntgen der Füße

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	1,28	0,84	1,96	0,245
BMI	0,60	0,26	1,39	0,232
Krankheitsdauer	0,43	0,11	1,71	0,230
Geschlecht	2,21	0,79	6,18	0,130
Nikotinkonsum	2,62	0,85	8,10	0,094
Anti-ADAMTSL5-Autoantikörper	2,41	0,85	6,87	0,100

D) Sonographie der Füße

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	1,44	0,93	2,24	0,104
BMI	0,38	0,16	0,91	0,030*
Krankheitsdauer	1,69	0,41	6,93	0,467
Geschlecht	4,38	1,44	13,29	0,009**
Nikotinkonsum	4,17	1,10	15,77	0,035*
Anti-ADAMTSL5-Autoantikörper	1,79	0,60	5,37	0,300

E) Röntgen der Hände

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	1,56	1,02	2,40	0,041*
BMI	0,92	0,42	2,00	0,835
Krankheitsdauer	1,04	0,29	3,81	0,947
Geschlecht	1,04	0,39	2,77	0,943
Nikotinkonsum	0,67	0,22	2,02	0,479
Anti-ADAMTSL5-Autoantikörper	0,97	0,36	2,64	0,957

F) Sonographie der Hände

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	2,60	1,00	6,79	0,050
BMI	1,45	0,37	5,72	0,600
Krankheitsdauer	0,13	0,01	2,85	0,196
Geschlecht	2,70	0,40	18,14	0,307
Nikotinkonsum	0,71	0,10	5,06	0,731
Anti-ADAMTSL5-Autoantikörper	0,40	0,06	2,72	0,352

G) Röntgen der Plantarfaszie

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	2,53	1,00	6,38	0,050
BMI	4,29	0,71	25,82	0,111
Krankheitsdauer	11,29	0,13	989,10	0,288
Geschlecht	0,61	0,09	4,06	0,605
Nikotinkonsum	1,33	0,19	9,54	0,775
Anti-ADAMTSL5-Autoantikörper	0,17	0,00	6,05	0,331

H) Sonographie der Plantarfaszie

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	1,57	0,92	2,68	0,100
BMI	2,66	1,09	6,54	0,032*
Krankheitsdauer	0,43	0,09	2,00	0,279
Geschlecht	0,51	0,16	1,68	0,267
Nikotinkonsum	2,17	0,66	7,17	0,203
Anti-ADAMTSL5-Autoantikörper	2,41	0,70	8,33	0,163

Tabelle 26: Tabellarische Darstellung der Odds Ratio, Konfidenzintervalle und p-Werte von Alter, BMI, Krankheitsdauer, Geschlecht, Nikotinkonsum und Anti-ADAMTSL5-Autoantikörpern bei

röntgenologischem Nachweis der Osteoproliferationen an Achillessehnen (A), Füßen (C), Händen (E), und Plantarfaszien (G) und sonographischem Nachweis der Osteoproliferationen an Achillessehnen (B), Füßen (D), Händen (F) und Plantarfaszien (H).

Ein geringer BMI, männliches Geschlecht und Nikotinkonsum nehmen Einfluss auf die Nachweisbarkeit von Osteoproliferationen der Füße sonographisch. Ein Unterschied des Nachweises von ADAMTSL5 ergab sich dabei nicht.

BMI = Body-Mass-Index, ADAMTSL5 = A disintegrin-like and metalloproteinase domain with thrombospondin type 1 motifs-like 5 protein

In Abhängigkeit der Erkrankungsdauer zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Nachweis der Anti-ADAMTSL5-Autoantikörper (<5 Jahre 4/19 positiv, 21%; bis 10 Jahre 13/23, 57 %; bis 20 Jahre 11/20, 50 %; über 20 Jahre 3/14, 21%; $p=0,026^*$).

3.4.4 Anti-Gliadin-Autoantikörper

Bei 18 der 20 gesunden Probanden (90%) und 71 der 76 Patienten (93%) konnten keine Anti-Gliadin-Autoantikörper nachgewiesen werden ($p=0,841$). Die wenigen restlichen Proben verteilten sich auf eindeutig positiv und den Graubereich (1:1 bei den gesunden Kontrollen und 3:2 bei den Patienten).

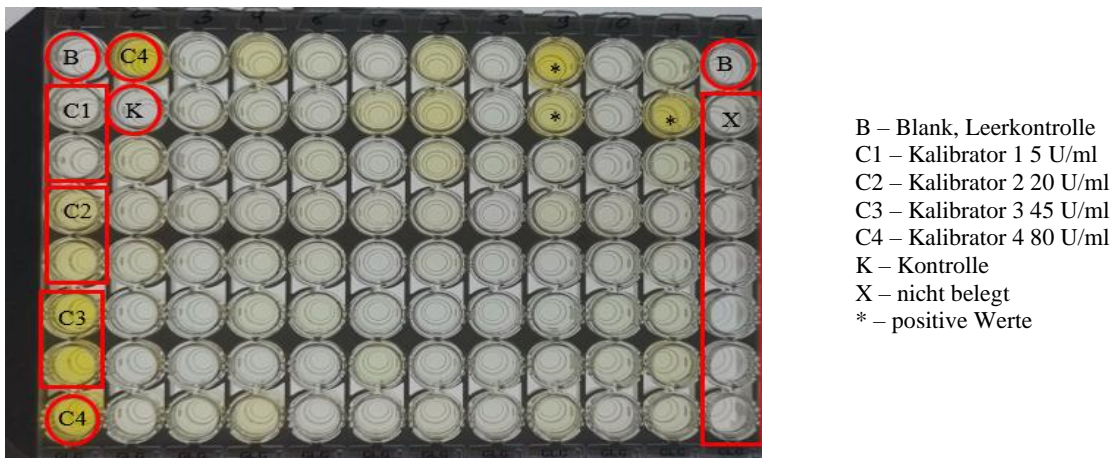


Abbildung 59: Abbildung der Gliadin-ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay)-Platte nach der Stopp-Reaktion mit H_2SO_4 (Schwefelsäure).

Dunkelgelb: positiv, hellgelb bis weiß: negativ, vergleichbar mit der Leerprobe; mit * wurden positive Proben markiert

U= Units/Einheiten, ml=Milliliter

In der logistischen Regression waren unter Einbeziehung möglicher Störgrößen wie Alter, BMI, Krankheitsdauer, Geschlecht und Nikotinkonsum keine Zusammenhänge der radiographisch und sonographisch nachgewiesenen Osteoproliferationen und der Anti-Gliadin-Autoantikörper festzustellen (s. Tabelle 27).

Zusätzlich waren auch in diesen Modellen einige der Kontrollvariablen statistisch bedeutsam. Ein hohes Alter ging mit dem radiographischen und sonographischen

Nachweis der NBF der Hände (s. Tabelle 27 E-F) einher. Ein niedrigerer BMI und männliches Geschlecht gingen mit dem sonographischen Nachweis der NBF der Füße (s. Tabelle 27D) und ein höherer BMI mit dem sonographischen Nachweis der Osteoproliferationen der Plantarfaszie (s. Tabelle 27H) einher.

A) Röntgen der Hände

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	1,56	1,02	2,39	0,039*
BMI	0,93	0,43	2,02	0,853
Krankheitsdauer	0,96	0,25	3,72	0,954
Geschlecht	1,04	0,39	2,74	0,943
Nikotinkonsum	0,68	0,22	2,05	0,489
Anti-Gliadin-Autoantikörper	0,63	0,05	8,01	0,722

B) Sonographie der Hände

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	2,57	1,01	6,53	0,047*
BMI	1,25	0,38	4,12	0,715
Krankheitsdauer	0,14	0,01	1,98	0,147
Geschlecht	3,32	0,44	25,10	0,245
Nikotinkonsum	1,23	0,14	10,55	0,848
Anti-Gliadin-Autoantikörper	0,19	0,01	3,46	0,259

C) Röntgen der Füße

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	1,23	0,82	1,85	0,323
BMI	0,60	0,26	1,40	0,238
Krankheitsdauer	0,69	0,17	2,72	0,596
Geschlecht	2,43	0,88	6,71	0,087
Nikotinkonsum	2,39	0,79	7,26	0,124
Anti-Gliadin-Autoantikörper	5,71	0,44	74,87	0,184

D) Sonographie der Füße

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	1,40	0,91	2,16	0,128
BMI	0,38	0,15	0,92	0,033*
Krankheitsdauer	2,25	0,53	9,52	0,269
Geschlecht	4,37	1,45	13,12	0,009**
Nikotinkonsum	3,67	0,99	13,63	0,052
Anti-Gliadin-Autoantikörper	4,76	0,27	83,12	0,285

E) Röntgen der Achillessehne

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	2,07	0,89	4,80	0,092
BMI	0,74	0,20	2,71	0,647
Krankheitsdauer	2,10	0,13	33,39	0,600
Geschlecht	0,64	0,11	3,69	0,614
Nikotinkonsum	0,42	0,07	2,41	0,334
Anti-Gliadin-Autoantikörper	0,40	0,01	13,54	0,608

F) Sonographie der Achillessehne

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	0,73	0,45	1,16	0,179
BMI	1,73	0,67	4,47	0,259
Krankheitsdauer	1,23	0,29	5,12	0,781
Geschlecht	1,11	0,36	3,39	0,855
Nikotinkonsum	0,64	0,19	2,16	0,471
Anti-Gliadin-Autoantikörper	1,21	0,11	13,55	0,877

G) Röntgen der Plantarfaszie

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	2,56	0,96	6,82	0,059
BMI	5,20	0,92	29,54	0,063
Krankheitsdauer	1,62	0,11	24,94	0,730
Geschlecht	0,54	0,08	3,60	0,525
Nikotinkonsum	1,23	0,17	9,00	0,841
Anti-Gliadin-Autoantikörper	0,65	0,01	30,41	0,824

H) Sonographie der Plantarfaszie

Parameter	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Werte
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter	1,41	0,86	2,34	0,176
BMI	2,69	1,11	6,55	0,029*
Krankheitsdauer	0,51	0,12	2,22	0,374
Geschlecht	0,63	0,21	1,95	0,424
Nikotinkonsum	2,12	0,65	6,90	0,210
Anti-Gliadin-Autoantikörper	0,50	0,04	6,12	0,590

Tabelle 27: Tabellarische Darstellung der Odds Ratio, Konfidenzintervalle und p-Werte von Alter, BMI, Krankheitsdauer, Geschlecht, Nikotinkonsum und Anti-Gliadin-Autoantikörpern bei röntgenologischem Nachweis der Osteoproliferationen an Händen (A), Füße (C), Achillessehne (E) und Plantarfaszie (G) und sonographischem Nachweis der Osteoproliferationen an Händen (B), Füßen (D), Achillessehne (F) und Plantarfaszie (H).

BMI = Body-Mass-Index

Für den Nachweis von Anti-Gliadin-Autoantikörpern wurden aufgrund der Merkmalsausprägungen mit n=1 keine weiteren statistischen Tests durchgeführt.

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob PsA-assoziierte Osteoproliferationen, im Sinne von Knochenneubildungen, Kapselverkalkungen, Enthesiophyten und Spikulae auch mithilfe der Sonographie detektiert werden können. Zusätzlich wurde untersucht, ob Funktionseinschränkungen, Patientencharakteristika, wie BMI, HLA-B 27-Genstatus, Geschlecht, aktives Rauchen, die Aktivität der Grunderkrankung oder die Anzahl an Vortherapien mit dem Nachweis der Osteoproliferationen assoziiert waren.

Die Knochenneubildungen sind ein Charakteristikum der PsA. So wurden sie bereits 2006 in die CASPAR-Kriterien (s. Tabelle 1) aufgenommen (Taylor et al. 2006).

Darüber hinaus wurde die Rolle möglicher Autoantikörper im Zusammenhang mit PsA-assoziiierter Knochenneubildung untersucht. Hierzu zählen die Autoantikörper gegen Gliadin, Calpastatin, ADAMTSL5 und LL-37 (Qiu et al. 2020, Matsushita et al. 2005, Yuan et al. 2019b, Frasca et al. 2018, Yuan and et al 2019a).

Bislang konnten keine Autoantikörper für die Routinediagnostik etabliert werden.

4.1 Radiographisch nachweisbare knöcherner Veränderungen

Röntgenaufnahmen sind aufgrund ihrer Kosteneffizienz und der Fähigkeit, klare Bilder von Knochenveränderungen zu liefern, weit verbreitet und weiterhin Goldstandard bei der Diagnosestellung einer PsA. Insbesondere die Identifizierung charakteristischer Merkmale wie Gelenkerosionen, Gelenkspaltverengung, Knochenproliferation und Ankylose ist mit dieser Methode effektiv durchführbar (Taylor et al. 2006, Mathew et al. 2021).

In der hier durchgeführten Studie konnte bei 56 % der untersuchten Patienten eine Osteoproliferation (NBF) an den Händen oder Füßen radiographisch nachgewiesen werden. In der Untersuchung von Poggenborg et al. wurde bei 68 % der untersuchten PsA-Patienten ein Nachweis von NBF erbracht (Poggenborg et al. 2014b). Somit konnten NBF bei beiden Untersuchungen bei mehr als der Hälfte der untersuchten PsA-Patienten nachgewiesen werden. In dem hier untersuchten Patientenkollektiv wurden NBF bei 48 % der Frauen und 64 % der Männer festgestellt. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den in der Literatur beschriebenen Erkenntnissen, die das männliche Geschlecht als Risikofaktor für die Entwicklung knöcherner Veränderungen identifizieren (Ozdemir Isik et al. 2024). Obwohl der Unterschied in dieser Studie nicht statistisch signifikant war, zeigt sich ein Trend zu Lasten des männlichen Geschlechts.

In der Studienkohorte von Ozdemir Isik et al. waren 68 % der Probanden weiblich, das mediane Alter betrug 53,6 Jahre und 46 % der Patienten wurden mit Biologika therapiert. Zusätzlich waren 20 % aktive Raucher und der DAPSA betrug im Median 20,3 (Ozdemir Isik et al. 2024). In der hier vorliegenden Arbeit wurden 51 %, damit etwas weniger, Frauen rekrutiert. Das Alter betrug im Median 55 Jahre, Biologika wurden auch bei 46 % eingesetzt und der DAPSA betrug im Median 20. Ein etwas höher Prozentsatz (30 %) der Patienten waren in dem hier vorliegenden Kollektiv Raucher. Die Mehrheit der klinischen Charakteristika der hier untersuchten PsA-Kohorte war somit vergleichbar.

In der vorliegenden Studie wurde der Nachweis von Osteoproliferationen bei der PsA zunächst radiographisch semiquantitativ (vorliegen/nicht vorliegen) untersucht. Im Gegensatz hierzu wurde in der Studie von Ozdemir Isik et al. der SPARS (Simplified Psoriatic Arthritis Radiographic Score) eingesetzt. Eine Angabe zur Anzahl der Patienten mit Osteoproliferationen wurde in der Studie von Ozdemir Isik et al. nicht getroffen (Ozdemir Isik et al. 2024). Der SPARS misst die knöchernen Destruktionen und Proliferationen an 30 Hand- und 10 Fußgelenken einzeln. Jedes Gelenk wird auf das Vorhandensein von Erosionen, Gelenkspaltverschmälerungen und Knochenproliferationen untersucht. Für jede dieser drei Kategorien wird ein Punkt vergeben, wenn die jeweilige Veränderung vorhanden ist. Der Gesamtwert des SPARS kann somit zwischen 0 und 120 liegen (Salaffi et al. 2019b). Da es sich bei diesem Bewertungssystem um ein zusammengesetztes Maß handelt, wurde es für den Vergleich der NBF in der Sonographie und der Röntgenbildgebung in dieser Untersuchung nicht genutzt.

Obwohl die Knochenproliferationen, die bei der PsA auftreten, von signifikanter Relevanz sind, hat sich der modifizierte Sharp-van-der-Heijde-Score (SHS) als die am häufigsten in Studien eingesetzte Methode etabliert. Der SHS misst ausschließlich die Knochen- und Knorpelzerstörung (Wassenberg 2015, Salaffi et al. 2019a). Die Implementierung dieser Bewertungssysteme in die tägliche Routine ist nicht erfolgt. Die geringe Anzahl an Patienten, die an PsA leiden, könnte ein Grund hierfür sein. In Deutschland sind schätzungsweise 200.000 Menschen von dieser Krankheit betroffen. (Albrecht et al. 2023).

In den Untersuchungen von Ozdemir Isik et al. konnte zudem eine Assoziation zwischen einer erhöhten Krankheitsaktivität gemäß DAPSA und dem Nachweis von NBF nachgewiesen werden (Ozdemir Isik et al. 2024). Eine eindeutige Relevanz des DAPSA

hinsichtlich des Auftretens von NBF konnte in der hier vorliegenden Arbeit nicht ermittelt werden. Der exakte t-Test nach Fischer für kleine Stichprobengrößen (erwartete Häufigkeiten einer Merkmalsausprägung <5) konnte aufgrund mehrerer Merkmalsausprägungen (>2) nicht angewendet werden und der Pearson-Chi-Quadratstest war aufgrund der geringen Anzahl ($n=4$ in Remission) nicht sinnvoll anzuwenden.

Auch andere Aktivitätsparameter wie BSG (65/76) und CRP-Wert (52/76) waren in dem hier untersuchten Patientenkollektiv häufig normwertig und nicht mit dem Nachweis von NBF verbunden. Auch in der Literatur weisen mindestens etwa die Hälfte der PsA-Patienten trotz vermehrter Krankheitsaktivität keine erhöhte Entzündungsserologie auf (Sokolova et al. 2020, Elmets et al. 2019).

Es konnten aktuell vermehrt Erosionen bei erhöhten CRP-Werten zum Studieneinschluss nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse stimmen mit anderen veröffentlichten Ergebnissen überein. Haroon et al. stellten in ihrer Studie fest, dass erhöhte CRP-Werte mit Erosionen, langfristig schlechteren Ergebnissen und einer Sakroiliitis bei PsA assoziiert sind (Haroon et al. 2020). In die Studie von Haroon et al. wurden 283 PsA-Patienten untersucht, von denen 47,3 % männlich waren. Das mediane Alter betrug bei Studieneinschluss 55 Jahre und die Dauer seit Erstdiagnose der PsA im Median 18 Jahre. Der BMI betrug im Median 28,2 kg/m², 43,8 % waren Raucher und bei 56,5 % wurde ein erhöhter CRP-Wert bei Erstvorstellung festgestellt (Haroon et al. 2020). Die Patienten in der hier vorliegenden Arbeit wurden vor allem unter Therapie (25/76 ohne Therapie zum Studieneinschluss) untersucht, wogegen bei Haroon et al. die CRP-Werte retrospektiv bei Erstvorstellung beim Rheumatologen, also ohne Therapie, bestimmt wurden (Haroon et al. 2020). Die meisten Patientencharakteristika stimmten mit der hier vorliegenden Studie überein, wobei der Anteil der Raucher hier geringer war (Haroon et al. 2020).

Zu den proinflammatorischen Zytokinen der PsA gehören insbesondere TNF- α und IL-17. Diese sind nicht nur wichtige Moleküle bei der Krankheitsaktivität, sondern sie nehmen auch direkten Einfluss auf die Osteoklastogenese und die Knochenhomöostase. Sie können sowohl zu Knochenabbau (Erosionen) als auch zu Knochenneubildung (NBF) führen (Paine and Ritchlin 2016, Raimondo et al. 2017). In der hier durchgeführten Untersuchung wurden bei 50 % (38/76) der Patienten Biologika oder JAK-Inhibitoren eingesetzt. Somit kann die Therapie einen Einfluss auf die CRP-Werte gehabt haben.

Zudem konnte in dieser Studie ein signifikanter Unterschied der radiographisch nachgewiesenen Erosionen bei Einsatz von Glukokortikoiden gezeigt werden. So wurden bei 50 % der Patienten mit nachgewiesenen Erosionen zum Studieneinschluss Glukokortikoide eingesetzt. Bei fehlendem Nachweis von Erosionen nahmen nur 14 % Glukokortikoide ein ($p=0,003^{**}$). In der Therapie der PsA werden Glukokortikoide nicht regelhaft eingesetzt (s. Abbildung 7) (Gossec et al. 2020). Es besteht die Möglichkeit, dass bei diesen PsA-Patienten eine erhöhte Krankheitsaktivität vor Studieneinschluss vorlag, die mit der Anwendung von Glukokortikoiden assoziiert war. Die vor Studieneinschluss bestehende Entzündungsaktivität konnte anhand der vorliegenden Daten retrospektiv nur bei wenigen Patienten reproduziert werden, so dass keine spezifischen Analysen möglich waren. Der Einsatz von Glukokortikoiden bei der RA ist dagegen mit einem geringerem Nachweis von Erosionen vergesellschaftet (Demoruelle and Deane 2012, Doumen et al. 2023). Da sich die Pathophysiologie der RA und PsA unterscheiden, könnte sich der protektive Effekt hinsichtlich der Entwicklung von Erosionen unterscheiden. Diesbezüglich liegen keine wissenschaftlichen Daten vor, insbesondere, da die Wirkung der Glukokortikoide auf den radiographischen Progress der PsA nicht spezifisch in Studien untersucht wurde.

4.2 Die Herausforderin – Die Sonographie und was sie leisten kann

Die Sonographie des muskuloskelettalen Systems ist eine zeit- und kosteneffiziente Untersuchungsmethode ohne Risiken, die routinemäßig in der Diagnostik eingesetzt wird. Insbesondere bei der Erkennung von Arthritis, Enthesitis und Tendinitis ist die Ultraschalldiagnostik von großem Nutzen, da sie Entzündungen in einem frühen Stadium nachweisen kann (Kaeley et al. 2020).

Bislang wird die Sonographie jedoch nicht standardmäßig zur Detektion von Osteoproliferationen eingesetzt. Aus diesem Grund wurde im Rahmen dieser Arbeit zunächst ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll entwickelt, um die Osteoproliferationen systematisch zu untersuchen. Zudem sollte auch die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse analysiert werden.

Die Abbildung 35 bis Abbildung 45 zeigen eine exzellente Übereinstimmung der radiographischen und sonographischen Detektion der Osteoproliferationen. Dieses Ergebnis konnte dabei unabhängig von Größe, Lokalisation und Art der Osteoproliferation (gelenknah, Enthesiophyten, Spikulae) bestätigt werden.

In der Untersuchung von Polachek et al. wurden bereits unterschiedliche Untersuchungsmodalitäten hinsichtlich ihrer Übereinstimmung bei Nachweisen von entzündlicher Aktivität, Erosionen und Osteoproliferationen verglichen (Polachek et al. 2022). In der Untersuchung von Polachek et al. wurden jedoch nur die MCP, PIP und DIP der Hände bewertet (Polachek et al. 2022). In der hier durchgeführten Arbeit flossen neben diesen Lokalisationen auch die Handgelenke sowie die Gelenke der Füße mit ein. Wie bei Polachek et al. konnten in dieser Arbeit mehr NBF sonographisch als radiographisch nachgewiesen werden (Polachek et al. 2022). Bei 42 Patienten konnten radiographisch und sonographisch Osteoproliferationen dargestellt werden, während bei weiteren 30 Patienten sonographisch mindestens einzelne, typische Osteoproliferationen nachgewiesen werden konnten. Diese Osteoproliferationen waren in der Röntgendiagnostik noch nicht nachweisbar (s. Abbildung 46 und Abbildung 47).

Dies deutet darauf hin, dass mithilfe der Sonographie Osteoproliferationen frühzeitiger als in der Röntgendiagnostik nachgewiesen werden können (Tămaş et al. 2014, Funck-Brentano et al. 2013, Polachek et al. 2022). Im Rahmen der hier untersuchten Arbeit wurden erstmals anhand eines standardisierten Untersuchungsprotokolls Osteoproliferationen sonographisch bei PsA-Patienten untersucht. Bislang gibt es keine wissenschaftliche Arbeit, die die Sonographie systematisch zur Detektion von Osteoproliferationen bei PsA untersucht hat. Dagegen wurden bei der RA verschiedene Arbeiten zur sonographischen Detektion von Erosionen durchgeführt. In einer Metaanalyse konnte beispielsweise bei der RA nachgewiesen werden, dass Erosionen sonographisch sensitiver und häufiger dargestellt werden können als durch eine Röntgenbildgebung (Baillet et al. 2011). Dies ist vor allem auf das hervorragende Auflösungsvermögen heutiger Ultraschallgeräte zurückzuführen. Bereits 1999 konnte gezeigt werden, dass durch Ultraschalldiagnostik Erosionen sensitiver dargestellt werden können (Backhaus et al. 1999). Diese Erkenntnisse lassen sich in der hier untersuchten Arbeit auch auf den Nachweis von Osteoproliferationen übertragen.

Auch Hum et al. berichteten, dass die Sonographie zunehmend in der klinischen Praxis und Forschung zur Beurteilung von PsA eingesetzt wird. Sie konnten in der Metaanalyse zeigen, dass die Sonographie eine nützliche Methode zur Beurteilung von Enthesitis und zur Differenzierung der PsA von anderen entzündlichen Arthritiden ist (Hum et al. 2023). Neben dem Nachweis von Tendovaginitiden wird auch der Nachweis der Osteoproliferationen als typisches Merkmal der PsA beschrieben (Hum et al. 2023).

Es konnte sowohl eine hohe Reproduzierbarkeit der radiologischen Ergebnisse als auch eine mindestens gute Intra- und Interrater-Reliabilität bei der sonographischen Befundung mittels des standardisierten Protokolls nachgewiesen werden. Gemäß den Ergebnissen der vorliegenden Studie wurde folglich bestätigt, dass die nachgewiesenen Osteoproliferationen unter Anwendung des standardisierten Protokolls mit hoher Sicherheit sowie Reproduzierbarkeit darstellbar sind. Auch für den Nachweis der Erosionen mithilfe der Sonographie konnte bei der RA eine exzellente Intra- und Interrater-Reliabilität bestätigt werden (Peran et al. 2021). Bislang wurde jedoch keine vergleichbare Studie bei der PsA durchgeführt. Somit konnte erstmalig in der hier untersuchten Arbeit durch den Einsatz eines standardisierten Untersuchungsprotokolls eine Reproduzierbarkeit des sonographischen Nachweises von Osteoproliferationen gezeigt werden.

Im Rahmen der differentialdiagnostischen Betrachtung erweisen sich Osteoproliferationen im Kontext der Arthrose als eine Herausforderung. Die Abgrenzung der PsA-assoziierten Osteoproliferationen von den degenerativen osteophytären Veränderungen erweist sich sowohl bei der radiologischen als auch bei der sonographischen Diagnostik als anspruchsvoll. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden (s. Abbildung 48), dass selbst degenerative Veränderungen sonographisch von PsA-assoziierten NBF abgegrenzt werden können. Ebenso konnte in einer Studie von Guldborg-Møller et al. bei 50 PsA-Patienten und 13 Patienten mit Arthrose mithilfe der Ultraschallbildgebung eine Unterscheidung der Patienten bei Beteiligung der DIP-Gelenke erfolgen (Guldborg-Møller et al. 2019).

Zusammenfassend stellt die Sonographie eine vielversprechende Untersuchungsmethode zur Darstellung von Osteoproliferationen dar, wie sie typischerweise bei der PsA auftreten. Die Ultraschalluntersuchung ermöglicht zudem die simultane Darstellung von Arthritis, Enthesitis, Tendinitis und NBF, wobei die Sensitivität der Methode im Vergleich zur Röntgenbildgebung erhöht ist (Kaeley et al. 2020). Es bleibt die Frage zu erörtern, welchen Vorteil diese Methode für die Betroffenen mit sich bringt.

Aktuell vergehen im Median etwa 2,5 Jahre zwischen ersten Symptomen und der Diagnose einer PsA (Karmacharya et al. 2021b). Trotz des digitalen Wandels in der Medizin ist eine flächendeckende Übermittlung von Untersuchungsergebnissen bislang nicht realisierbar. Dies führt zu einer Verzögerung der Diagnosestellung (Stachwitz and

Debatin 2023). Dagegen sind Ultraschallgeräte in rheumatologischen Praxen ubiquitär verfügbar und ermöglichen eine sofortige Beurteilung der Gelenke - auch hinsichtlich Erosionen und Osteoproliferationen (Backhaus et al. 1999, Ohrndorf and Backhaus 2015). Der standardisierte Nachweis von knöchernen Veränderungen könnte womöglich zu einer schnelleren Diagnosestellung führen. Wie bereits in der RA bei der Diagnose von Erosionen ist auch bei der Sonographie das Verständnis für die Diagnostik sowie die Erfahrung für die Sensitivität und die Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse von entscheidender Bedeutung (Hassan et al. 2019).

In der vorliegenden Studie wurde ein Altersspektrum der Patienten zwischen 21 und 85 Jahren bei Studieneinschluss beobachtet, wobei der Medianwert 55 Jahre betrug. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Autoren überein (Haroon et al. 2020, Ozdemir Isik et al. 2024). Die Krankheitsdauer betrug im Median 9 Jahre (Zeitintervall 0-53 Jahre) Somit befanden sich die hier untersuchten PsA-Patienten mehrheitlich im arbeitsfähigen Alter. Je früher die Diagnose einer PsA gestellt werden kann, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, die Funktionalität, Mobilität, Lebensqualität und somit auch die Arbeitsfähigkeit beizubehalten (Singh et al. 2019). Dies würde nicht nur eine Entlastung für die Betroffenen selbst bedeuten, sondern auch für die Gesellschaft und das Gesundheitssystem. Das American College of Rheumatology (ACR) und die Nationale Psoriasis Foundation betonen in ihren Leitlinien, dass eine frühzeitige Identifikation und Therapie der PsA wichtig sind, um langfristig Folgeschäden zu vermeiden (Singh et al. 2019).

4.3 Autoantikörper im Kontext der Psoriasis Arthritis

In der vorliegenden Dissertation wurde erstmalig eine kombinierte Analyse von Autoantikörpern gegen ADAMTSL5, Calpastatin, Gliadin und LL-37 an einem Patientenkollektiv mithilfe des ELISA durchgeführt.

Die Bestimmung der Grenzwerte erfolgte nach Messung aller Absorptionswerte der ELISA für ADAMTSL5, Calpastatin und LL-37 (s. Abbildung 10) getrennt. Aufgrund der Anzahl der untersuchten Proben konnten nicht alle Untersuchungen zeitgleich erfolgen und wurden auf mehrere Mikrotiterplatten aufgeteilt. Es ist jedoch zu beachten, dass durch das manuelle Auftragen und die Untersuchung an verschiedenen Tagen Unterschiede in den gemessenen Absorptionswerten entstehen können.

Anti-LL-37-Autoantikörper

Die initiale Durchführung des Sandwich-ELISA-Nachweises von Autoantikörpern gegen LL-37 erfolgte gemäß der verfügbaren wissenschaftlichen Arbeiten (Yuan and et al 2019a). In diesem Kontext wurden jedoch vermehrt unspezifische Bindungen des sekundären Autoantikörpers an die Mikrotiterplatten nachgewiesen. Eine Optimierung der Methodenführung war erforderlich, um die unspezifischen Bindungen zu unterbinden. Die Grenzwerte mussten anschließend an das Hintergrundsignal angepasst werden (s. Abbildung 10).

In der hier durchgeführten Studie wurden Anti-LL-37-Autoantikörper häufiger bei Patienten mit einer PsA nachgewiesen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Jedoch war dieses Ergebnis nicht statistisch signifikant. Im Gegensatz dazu konnten in den Studien von Yuan et al. und Frasca et al. Anti-LL-37-Autoantikörper signifikant häufiger bei Patienten mit einer Psoriasis und PsA nachgewiesen werden (Frasca et al. 2018, Yuan et al. 2019b). Mögliche Einflussfaktoren auf die unterschiedlichen Ergebnisse könnten Geschlecht, Erkrankungsdauer, Alter oder auch die Therapie sein. Es konnten Anti-LL-37-Autoantikörper häufiger bei Männern positiv bestimmt werden (s. Abbildung 50, $p=0,039^*$). In anderen Studien zeigte sich kein Unterschied der nachgewiesenen Anti-LL-37-Autoantikörper bei Männern und Frauen (Frasca et al. 2018). In der vorliegenden Arbeit wiesen weitere Patientencharakteristika wie Rauchverhalten, BMI, Funktionseinschränkungen gemessen im HAQ und die aktuell eingesetzte medikamentöse Therapie keinen signifikanten Unterschied bei Nachweis der Anti-LL-37-Autoantikörper auf.

Der Nachweis von Autoantikörpern gegen LL37 bei PsA-Patienten war mit dem Nachweis von Osteoproliferationen der Füße assoziiert (Odds Ratio 5,14; 95%-Konfidenzintervall 1,68-15,8; $p=0,002^{**}$). In den Untersuchungen von Frasca et al. und Yuan et al. wurden keine NBF untersucht (Frasca et al. 2018, Yuan et al. 2019b).

Die Resultate dieser Studie könnten darauf hindeuten, dass Anti-LL-37-Autoantikörper einen Beitrag dazu leisten könnten, Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von NBF schneller zu identifizieren. Die Prävalenz von Anti-LL-37-Autoantikörpern nahm mit der Dauer der Erkrankung in der hier untersuchten Studie ab. Auch wenn dieses Ergebnis nicht statistisch signifikant war ($p=0,065$), kann dieser Unterschied unter anderem durch die Immunoseneszenz erklärt werden. Immunoseneszenz beschreibt die altersbedingten Veränderungen im Immunsystem, die sowohl die angeborene als auch die adaptive Immunität betreffen. Diese Veränderungen

umfassen eine Abnahme der Anzahl und Funktion von T-Zellen sowie eine Dysregulation der B-Zell-Funktion, was zu einer verminderten Antikörperproduktion und -antwort führen kann (Lewis et al. 2022, Snijckers and Foks 2024).

Neben der Immunoseneszenz können auch die eingesetzten Therapien einen Einfluss auf die Häufigkeit der nachgewiesenen Anti-LL-37-Autoantikörper nehmen. So wurden in der Studie von Yuan et al. mehr als die Hälfte der Patienten ohne systemisch wirksame Therapie (lokal 15 %, ohne Therapie 38 %) eingeschlossen. Über die in der Vergangenheit eingesetzten Therapien und Erkrankungsdauer wurden keine Angaben gemacht (Yuan and et al 2019a). Auch wurden in der Untersuchung von Yuan et al. primär Psoriasis-Patienten untersucht. Die aus einer anderen Kohorte eingeschlossenen PsA-Patienten wurden nicht weiter hinsichtlich Alter, Erkrankungsdauer, Krankheitsaktivität und eingesetzter Therapien spezifiziert (Yuan and et al 2019a, Yuan et al. 2019b). In der Untersuchung von Frasca et al. wurden bei etwa der Hälfte der PsA-Patienten systemisch wirksame Therapien eingesetzt (Frasca et al. 2018). In dem hier untersuchten Patientenkollektiv wurde dagegen bei lediglich 18 % keine systemische Therapie jemals eingesetzt. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses setzten nur 32 % der Patienten keine systemisch wirksame immunmodulierende Therapie ein. Diese Hypothese wird durch die Untersuchung von Yuan et al. an 6 Psoriasis-Patienten im Längsschnitt bestätigt. So gingen die Werte der Autoantikörper im Verlaufe eines Jahres zurück, wenn die Patienten mit Biologika behandelt wurden und der PASI als Aktivitätsparameter rückläufig war (Yuan et al. 2019b).

In Bezug auf den Nachweis der Anti-LL-37-Autoantikörper konnte in dieser Arbeit hinsichtlich des Alters kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,101$). Das Alter in dieser Untersuchung war mit einem Mittelwert von 55,6 Jahren vergleichbar mit den anderen wissenschaftlichen Publikationen (54,3 Jahre bei Frasca et al., 46,8 Jahre bei Yuan et al.) (Frasca et al. 2018, Yuan and et al 2019a).

Sowohl die Erkrankungsdauer der Psoriasis unter den untersuchten Psoriasis-Patienten als auch die Zeit seit Erstdiagnose der PsA waren in der Studie von Frasca et al. deutlich kürzer als in dem hier untersuchten Patientenkollektiv (Frasca et al. 2018). Der Mittelwert der Erkrankungsdauer der PsA betrug bei Frasca et al. 11 Monate, in dem hier untersuchten Patientenkollektiv 12 Jahre (Frasca et al. 2018). Es wurden in dieser Untersuchung somit viel mehr Patienten mit einem längeren Krankheitsverlauf eingeschlossen.

In einer anderen Studie konnten bei höherer Krankheitsaktivität auch häufiger Anti-LL-37-Autoantikörper nachgewiesen werden (Frasca et al. 2018). Zur Einschätzung der Krankheitsaktivität wurden bei Frasca et al. das Krankheits-Aktivitäts-Bewertungssystem (Disease Activity Score)-44 benutzt und mit einem Mittelwert von 2,4 bestimmt (Frasca et al. 2018). Bei diesem Bewertungssystem handelt es sich um ein zusammengesetztes Maß (44 mögliche druckschmerzhafte, 44 mögliche geschwollene Gelenke, globaler Gesundheitszustand aus Patientensicht (0-10) und ein laborchemischer Entzündungsmarker) (Fransen and van Riel 2009). In der Untersuchung von Frasca et al. wurde der Gesamtwert sowohl mit CRP-Wert als auch mit der BSG bestimmt (Frasca et al. 2018). Im Vergleich zu dem hier verwendeten DAPSA (s. Tabelle 3) gehen in den von Frasca et al. verwendeten Aktivitätsscore weniger Gelenke und nur eine Gesamteinschätzung des Patienten ein (Frasca et al. 2018). Der DAPSA betrug in der hier vorliegenden Arbeit im Mittel 21, was insgesamt einer mittleren Krankheitsaktivität entspricht. Der bei Frasca et al. bestimmte Wert der Krankheitsaktivität liegt mit 2,4 noch im Bereich der geringen Krankheitsaktivität (Frasca et al. 2018, Fransen and van Riel 2009). Die beiden Scores können jedoch aufgrund der dargelegten Unterschiede nicht eindeutig miteinander verglichen werden.

Der Einfluss der Immunoseneszenz und die weiteren Unterschiede im Patientenkollektiv (Krankheitsaktivität, Therapie, Erkrankungsdauer) könnten erklären, warum Anti-LL-37-Autoantikörper in dieser Studie insgesamt und bei einer Krankheitsdauer über 10 Jahren seltener positiv waren.

Anti-Calpastatin-Autoantikörper

Anti-Calpastatin-Autoantikörper konnten bei 16% der PsA-Patienten und 10 % der gesunden Kontrollen nachgewiesen werden. Es zeigte sich jedoch, dass Anti-Calpastatin-Autoantikörper häufiger nachweisbar waren, wenn keine NBF der Hände oder Füße vorgelegen hatten (s. Abbildung 54, $p=0,018^*$). In der Untersuchung von Matsushita et al. waren in einer japanischen Kohorte mit 77 Patienten (16 mit PsA, 61 mit Psoriasis) Anti-Calpastatin-Autoantikörper bei 25% der Fälle positiv (Matsushita et al. 2005). Eine mögliche Assoziation mit NBF wurde nicht untersucht, da die Mehrheit der Patienten eine Psoriasis (55/77) aufwies (Matsushita et al. 2005). In der Arbeit von Diani et al. wurden Anti-Calpastatin-Antikörper nicht untersucht (Diani et al. 2019). Somit ist die Bedeutung der Anti-Calpastatin-Autoantikörper in Bezug auf die Osteoproliferationen noch unklar. Auch patientenspezifische Merkmale wie Geschlecht, Raucherstatus oder

HLA-B 27- Positivität unterschieden sich nicht hinsichtlich des Nachweises von Anti-Calpastatin-Autoantikörpern. Diese Ergebnisse decken sich mit den Resultaten anderer Untersuchungen. So konnte zwar ein HLA-Allel bei der RA detektiert werden, welches mit dem vermehrten Nachweis von Anti-Calpastatin-Autoantikörpern verbunden war, jedoch handelte es sich dabei nicht um HLA-B27 (Auger et al. 2007). Raucherstatus und Geschlecht wiesen auch in älteren Untersuchungen von Vittecoq et al. und Sato et al. keinen signifikanten Unterschied beim Nachweis der Anti-Calpastatin-Autoantikörper auf (Vittecoq et al. 2001, Sato et al. 1998).

In den Studien von Matsushita et al. wurde ausschließlich die japanische Bevölkerung untersucht (Matsushita et al. 2005). In Bezug auf verschiedene rheumatologische Erkrankungen zeigen sich Unterschiede im Nachweis von Autoantikörpern abhängig von der Ethnie (Nandiwada et al. 2016, Denvir et al. 2024). Dies bedeutet, dass sich die Ergebnisse von Matsushita et al. nicht direkt auf die hier erhobenen Ergebnisse übertragen lassen. In die Studie von Matsushita et al. wurden lediglich 37% Frauen eingeschlossen. Zudem war das mediane Alter bei den Psoriasis- und PsA-Patienten etwas niedriger (47 Jahre (Matsushita et al. 2005)). Fokussiert man sich auf die PsA-Patienten in dieser Studie, lag das Alter im Median sogar bei 43 Jahren (Matsushita et al. 2005). Die Krankheitsdauer betrug bei den Psoriasis- und PsA-Patienten im Median 15 (Psoriasis) bzw. 14 Jahre (PsA) und lag damit etwas höher als in der hier durchgeführten Studie mit 9 Jahren (Matsushita et al. 2005). Der größte Unterschied besteht jedoch in der Rekrutierung von Patienten, welche zum Studieneinschluss keinerlei Therapie (topische und systemische Glukokortikoide, Retinoide, immunmodulierende Basistherapeutika) erhielten (Matsushita et al. 2005). Durch den Ausschluss dieser Patienten in der Untersuchung von Matsushita et al. kann a.e. der Unterschied in der Nachweishäufigkeit der Anti-Calpastatin-Autoantikörper erklärt werden. Auch das höhere Alter in der hier vorliegenden Studie im Vergleich zu Matsushita et al. kann durch die Immunoseneszenz sich auf den unterschiedlichen Nachweis der Anti-Calpastatin-Autoantikörper ausgewirkt haben (Matsushita et al. 2005).

Anti-ADAMTSL5-Autoantikörper

Im Vergleich zu Anti-LL37- und Anti-Calpastatin-Autoantikörpern konnten Autoantikörper gegen ADAMTSL5 insgesamt deutlich häufiger sowohl bei den Patienten als auch bei den gesunden Probanden (41 % der PsA-Patienten und 35 % der gesunden Kontrollen) nachgewiesen werden. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Nachweis

der Autoantikörper bei den gesunden Probanden im Vergleich zu den Patienten. Es zeigte sich auch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Nachweises von Osteoproliferationen und Erosionen. Die Studie von Yuan et al. zeigte, dass Autoantikörper gegen ADAMTSL5 bei Patienten mit Psoriasis und PsA signifikant im Vergleich zu gesunden Probanden erhöht waren (Yuan et al. 2019b). In der hier vorliegenden Arbeit konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Patientencharakteristika wie BMI, Geschlecht und Raucherstatus festgestellt werden, was den Nachweis der Anti-ADAMTSL5-Autoantikörper betrifft (s. Abbildung 57, B-D). In der Arbeit von Yuan et al. wurden Psoriasis-Patienten eingeschlossen, wovon 57,5 % Männer waren. Der Mittelwert des Alters betrug 46,7 Jahre und bei 42,5 % der Patienten wurden Biologika eingesetzt (Yuan and et al 2019a). Bis auf den Unterschied der eingeschlossenen Grunderkrankung waren die Patientencharakteristika vergleichbar. Zusätzlich wurde ein weiteres Kollektiv mit 22 PsA-Patienten hinsichtlich des Nachweises der Anti-ADAMTSL5-Antikörper im Vergleich zu Nicht-PsA-Patienten bestimmt. Die Autoantikörper gegen ADAMTSL5 waren häufiger nachweisbar, jedoch wurde dieses Kollektiv nicht hinsichtlich Alter, Therapie, Erkrankungsdauer und Krankheitsaktivität weiter spezifiziert (Yuan and et al 2019a, Yuan et al. 2019b). Pouw et al. wies eine Assoziation zwischen dem Nachweis von Anti-ADAMTSL5-Autoantikörpern und der Krankheitsaktivität bei Psoriasis-Arthritis nach (Pouw et al. 2022). Dieses Ergebnis ließ sich in der hier untersuchten Studie bei PsA-Patienten nicht reproduzieren. So wies der CRP-Wert ($p=0,359$) keine statistisch signifikanten Unterschiede bei positiv oder negativ bestimmten Autoantikörpern gegen ADAMTSL5 auf. BSG und DAPSA konnten aufgrund von nur vier Patienten in Remission gemäß DAPSA und lediglich einem Patienten mit erhöhter BSG bei Nachweis von Anti-ADAMTSL5-Autoantikörpern nicht sinnvoll für die statistische Auswertung herangezogen werden. In der Untersuchung von Pouw et al. wurden 21 Patienten mit einer Psoriasis und 21 Patienten mit einer PsA eingeschlossen. Das Alter der PsA-Patienten betrug im Median 49 Jahre und 39 Jahre bei den Psoriasis-Patienten. Es wurden 77 % männliche PsA-Patienten und 52 % männliche Psoriasis-Patienten eingeschlossen. Immunmodulierende Basismedikamente wurden weder bei den Psoriasis- noch bei den PsA-Patienten zum Studieneinschluss eingesetzt. Bei den Psoriasis-Patienten lag die Krankheitsdauer der Psoriasis im Mittel bei 5,5 Jahren, bei den PsA-Patienten bei 21,9 Jahren. Die Krankheitsdauer der PsA lag im Mittel bei 3 Jahren. CRP- und BSG-Werte verblieben bei allen Patienten normwertig. Der Mittelwert des HAQ lag bei 0,00 bei den

Psoriasis-Patienten und bei 0,38 bei den PsA-Patienten. Der Mittelwert des DAPSA betrug 14,3 (Pouw et al. 2022). Neben der geringeren Anzahl männlicher PsA-Patienten lag der größte Unterschied zu dem hier untersuchten Patientenkollektiv in dem Einsatz der immunmodulierenden Basistherapie. Wie von Yuan et al. gezeigt, waren die nachgewiesenen Autoantikörper unter eingesetzter Biologikatherapie innerhalb eines Jahres rückläufig (Yuan et al. 2019b). Auch in einer Studie von Fuentes-Duculan et al. konnte an läsionaler Haut mit einer Psoriasis gezeigt werden, dass ADAMTSL5 und LL-37 durch IL-17- oder TNF- α -Blockade signifikant verringert werden (Fuentes-Duculan et al. 2017). Somit ist davon auszugehen, dass insbesondere die in der hier vorliegenden Arbeit eingesetzte immunmodulierende Therapie, aber auch die längere Erkrankungsdauer (Mittelwert 12 Jahre) für den geringeren Nachweis der Anti-ADAMTSL5-Antikörper verantwortlich sein können.

Anti-Gliadin-Autoantikörper

In der wissenschaftlichen Literatur wurde Gliadin in verschiedenen Studien bei Psoriasis und PsA nachgewiesen, wobei die Häufigkeit des Nachweises variiert (Qiu et al. 2020, Kia et al. 2007). Studien haben gezeigt, dass Patienten mit Psoriasis eine höhere Prävalenz von Autoantikörpern gegen Gliadin aufweisen können (Qiu et al. 2020). Eine Studie von Lindqvist et al. zeigte, dass Patienten mit PsA eine erhöhte Prävalenz von Anti-Gliadin-Autoantikörpern und Zöliakie aufwiesen (Lindqvist et al. 2002).

Jedoch gibt es auch Studien, die keine erhöhte Prävalenz von Anti-Gliadin-Autoantikörpern bei Psoriasis-Patienten im Vergleich zu Kontrollgruppen fanden. Kia et al. berichteten, dass die Prävalenz von abnormalen Anti-Gliadin-Autoantikörpern bei Patienten mit Psoriasis und PsA nicht signifikant höher war als bei Kontrollpersonen (Kia et al. 2007).

Die hier durchgeführte Studie konnte, ebenso wie die Untersuchung von Kia et al., keinen Unterschied zwischen Patienten mit PsA und gesunden Kontrollen im Nachweis von Anti-Gliadin-Autoantikörpern feststellen (Kia et al. 2007).

Eine statistische Auswertung der Unterschiede der nachgewiesenen Anti-Gliadin-Autoantikörper und der gemessenen Parameter (BMI, CRP, DAPSA, Geschlecht, Raucherstatus, Vortherapien, HAQ) konnte durch die geringe Anzahl der positiven Proben nicht sinnvoll erfolgen. In der hier durchgeführten Untersuchung konnten lediglich bei drei Patienten sicher positive Proben bestimmt werden. Für zwei weitere Patienten lagen die Ergebnisse im Graubereich. Dieser Anteil lag deutlich unter dem

Anteil anderer Studien (Qiu et al. 2020). In der Studie von Qiu et al. wurden 73 Patienten mit einer Psoriasis eingeschlossen. Von diesen erhielten 47 % Biologika oder JAK-Inhibitoren. Die restlichen Patienten erhielten keine (28/73) oder eine lokale Therapie (11/73). Bezüglich Geschlecht, Alter und Erkrankungsdauer werden keine Angaben gemacht (Qiu et al. 2020). Hinsichtlich der eingesetzten Therapien war das Patientenkollektiv der Untersuchung von Qiu et al. vergleichbar mit den hier untersuchten Patienten (50 % Einsatz von Biologika oder JAK-Inhibitoren) (Qiu et al. 2020). Die Pathophysiologie von Psoriasis und PsA ist jedoch nicht identisch, was die differenten Ergebnisse erklären könnte (hier PsA-, bei Qiu et al. nur Psoriasis-Patienten) (Qiu et al. 2020). Auch können Erkrankungsdauer und Ernährung einen Einfluss auf den Nachweis der Anti-Gliadin-Autoantikörper nehmen. Die Erkrankungsdauer wurde bei Qiu et al. nicht untersucht (Qiu et al. 2020). In der hier vorliegenden Arbeit wurde die Ernährung nicht erfasst, so dass keine Vergleiche diesbezüglich möglich waren.

In der logistischen Regression ergab sich kein Zusammenhang zwischen Anti-Gliadin-Autoantikörpern und den sonographisch und radiographisch nachgewiesenen Osteoproliferationen festgestellt werden. Somit scheinen Anti-Gliadin-Autoantikörper nicht eindeutig mit Osteoproliferationen vergesellschaftet zu sein.

4.4 Limitationen der Untersuchungen

Die Hauptfragestellung zur sonographischen Detektion der Osteoproliferationen konnte anhand der Stichprobengröße mit 76 Patienten beantwortet werden. Hinsichtlich einiger Teilfragestellungen und der Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Untersuchungen war die Studiengröße jedoch teilweise zu klein. So befanden sich lediglich vier Patienten gemäß DAPSA in Remission und nur vier Patienten erhielten zum Studieneinschluss JAK-Inhibitoren. Aufgrund dieser kleinen Fallzahlen waren statistische Auswertungen teilweise nicht möglich. So konnte beispielsweise die Krankheitsaktivität zum Studieneinschluss nicht mit dem Auftreten der Autoantikörper oder Osteoproliferationen verglichen werden. In den Studien von Yuan et al. hatte sich ein Einfluss der Krankheitsaktivität auf das Auftreten der Anti-LL-37-Autoantikörper gezeigt (Yuan et al. 2019b).

Durch den rein retrospektiven Charakter der hier vorliegenden Arbeit konnten keine Untersuchungen zur Wirkung der Medikation auf die Autoantikörper oder Osteoproliferationen erfolgen. Auch konnte kein Monitoring der eingesetzten

Glukokortikoide erfolgen. Die Indikation, Dauer und Menge der Glukokortikoide konnte so nicht bestimmt oder vergleichend angepasst werden.

In dieser Pilotstudie war die Umsetzung des sehr ausführlichen standardisierten Untersuchungsprotokolls mit einem hohen zeitlichen Aufwand verbunden. Obwohl die Osteoproliferationen sonographisch nachgewiesen werden konnten, sollte das Ergebnis der Studie in einem größeren Patientenkollektiv untersucht werden.

Die sonographische Detektion der Osteoproliferationen setzt neben dem standardisierten Vorgehen auch eine adäquate sonographische Ausbildung voraus. Hierdurch kann eine Vergleichbarkeit erreicht werden und diese Untersuchung allen Patienten zugänglich gemacht werden. Insbesondere die Abgrenzung zu osteophytären Anbauten der Arthrose wird auch in Zukunft eine Herausforderung darstellen. Dies kann durch eine standardisierte sonographische Ausbildung des muskuloskelettalen Apparats verbessert werden.

Es wurden die Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen zum Studieneinschluss sowie die Anzahl der unterschiedlichen Vortherapien erhoben. Eine Auswertung hinsichtlich des Einflusses der Therapie auf die Entwicklung der Osteoproliferationen war aufgrund der retrospektiven Betrachtung nicht möglich.

Des Weiteren wurde nicht erhoben, inwieweit körperliche Arbeit oder sportliche Belastungen auch Einfluss auf die Bildung der Osteoproliferationen nehmen. Pathophysiologisch sind bei der PsA vor allem die Regionen mit vermehrtem mechanischen Stress betroffen (Araujo and Schett 2020). So könnte eine verstärkte Belastung auch Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung nehmen.

Ebenso wurde der sonographische Nachweis der NBF im Sinne einer Ja-Nein-Antwort erfasst. In anderen Untersuchungen wurden zusammengesetzte Maße wie der SPARS genutzt, welcher neben der Ausprägung der Osteoproliferationen auch unter anderem Erosionen mit einbezieht (Salaffi et al. 2019b). Durch die Nutzung der semiquantitativen Auswertung werden einzelne, kleine knöcherne Veränderungen ebenso gewertet wie ausgedehnte und große. Hierdurch kann ein verzerrtes Bild hinsichtlich der Relevanz entstehen.

Für die Bestimmung der Anti-LL-37-, Anti-Calpastatin- und Anti-ADAMTSL5-Autoantikörper standen keine etablierten ELISA zur Verfügung.

Die Mikrotiterplatten wurden händisch pipettiert. Dieser Vorgang ist zeitaufwendiger als eine Untersuchung mit technischen Geräten, die alle Kavitäten gleichzeitig belegen

können. Daher wurde bei jeder Durchführung nur eine Mikrotiterplatte mit den Reagenzien beschichtet, um Unterschiede in den Testergebnissen durch unterschiedliche Beschichtungszeiten zu minimieren. Die Untersuchungen erfolgten an verschiedenen Tagen. Somit könnten in der Umsetzung geringe Unterschiede vorliegen, die sich auf die Ergebnisse auswirken können.

Zusätzlich kann die Verwendung des selbst hergestellten ELISA zu weiteren Phänomenen geführt haben, welche die Ergebnisse dieser Studie beeinflusst haben könnten. Durch unspezifische Bindungen und Kreuzreaktionen können sowohl falsch-positive als auch falsch-negative Ergebnissen entstehen. Dies wurde in einer Studie zur Detektion von Schweinehämoglobin gezeigt. Hier wurden unspezifische Bindungen und Kreuzreaktionen zwischen enzymmarkierten Sekundärantikörpern und Probenproteinen beobachtet (Jiang et al. 2021).

Auch der ‚Edge-Effekt‘ könnte die Reproduzierbarkeit und Wiederholbarkeit des ELISA negativ beeinflussen. Dies wurde in einer Studie zur Diagnose der Lyme-Neuroborreliose gezeigt. Es konnten auch hier sowohl falsch-positive als auch falsch-negative Ergebnisse detektiert werden (van Gorkom et al. 2021). Dieser Effekt entsteht, da die Proben an den Rändern der Mikrotiterplatte oft unterschiedliche Signalintensitäten aufweisen im Vergleich zu den Proben in der Mitte der Mikrotiterplatte (van Gorkom et al. 2021). Die Ursachen für den ‚Edge-Effekt‘ können vielfältig sein, einschließlich ungleichmäßiger Temperaturverteilung, Verdunstungseffekten oder mechanischen Unterschieden in der Beschichtung.

Zusätzlich könnten polyvalente Bindungen von Immunglobulinen zu einer Überschätzung der spezifischen Autoantikörperkonzentrationen führen, selbst bei Verwendung von Blockierungsreagenzien (Loeffler and Klaver 2017).

Außerdem können Interferenzen durch endogene Autoantikörper auftreten, die zu falsch hohen oder niedrigen Ergebnissen führen können. Diese Interferenzen sind oft schwer zu erkennen und können trotz strenger Laborkontrollschemas auftreten (Ismail 2009).

Ein erhöhtes Hintergrundrauschen durch die hydrophobe Bindung von Immunglobulinkomponenten an das Plastik der Mikrotiterplatte könnte zu Fehlinterpretationen der ELISA-Daten führen (Terato et al. 2016).

Diese Effekte können nicht nur einen Einfluss auf die hier vorliegende Studie geführt haben, sondern womöglich auch auf die Untersuchungen von Yuan et al. (Yuan et al. 2019b, Qiu et al. 2020, Matsushita et al. 2005).

In der hier vorliegenden Arbeit waren für die drei ELISA weitere Optimierungsschritte notwendig, um die starken unspezifischen Bindungen mit deutlichem Hintergrundrauschen auf den verwendeten Mikrotiterplatten zu unterbinden. Die Untersuchungsprotokolle (s. Tabelle 15 bis Tabelle 17) lassen sich aus diesem Grund nicht mehr direkt mit den verwendenden Originalarbeiten vergleichen (Yuan and et al 2019a, Qiu et al. 2020, Matsushita et al. 2005).

Um die Ergebnisse zu vergleichen, müsste das hier untersuchte Patientenkollektiv unter den gleichen Bedingungen wie in den Originalarbeiten untersucht werden. Alternativ müssten die dort verwendenden Patientenseren mit den hier etablierten Untersuchungsprotokollen getestet werden.

Auch die kleine Anzahl der gesunden Kontrollen für die Bestimmung der Autoantikörper, welche zudem zum Großteil weiblich waren, können Einfluss auf die erhobenen Ergebnisse genommen haben. Die Grenzwerte, ab welchen Proben als positiv gewertet wurden, wurden anhand dieser gesunden Kontrollen bestimmt.

4.5 Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde die sonographische Nachweisbarkeit der radiographischen Osteoproliferationen bei den teilnehmenden Patienten bestätigt. Darüber hinaus konnten bereits Veränderungen festgestellt werden, welche sich des Auflösungsvermögens der Röntgenuntersuchung entziehen. Die gewonnenen Erkenntnisse könnten in einem weiteren multizentrischen Studienaufbau untersucht werden, um die Sensitivität und Reproduzierbarkeit standortübergreifend zu prüfen. Das an 76 Patienten mit einer PsA etablierte Untersuchungsprotokoll kann zukünftig für weitere Untersuchungen genutzt werden und ermöglicht so die Vergleichbarkeit weiterer Studien.

In der Vorbereitung dieser Arbeit und bei der Erstellung des Untersuchungsprotokolls wurde deutlich, dass ein Teil der in der Röntgenaufnahme gut zu beurteilenden Knochenoberflächen für die Sonographie nicht zugänglich war. Dies betrifft die mediale und laterale Darstellung der Zehen und der MCP sowie der MTP. Dieser Umstand hatte jedoch keinen negativen Einfluss auf die Sonographie, da diese Areale in der Röntgenaufnahme ebenfalls seltener Osteoproliferationen aufwiesen.

So wurden in einer anderen Untersuchung mithilfe der Computertomographie Knochenproliferationen hauptsächlich an den Seiten des distalen Teils der DIP-Gelenke (43 % aller Proliferationen) der Hände lokalisiert (Poggenborg et al. 2014a).

Aufgrund dieser Erkenntnisse, wäre es sinnvoll, in einer weiteren Studie zu untersuchen, welche Regionen besonders häufig von Osteoproliferationen sonographisch betroffen sind. Durch eine Auswahl der Untersuchungsareale könnte sich der zeitliche Zeitaufwand der Untersuchung deutlich reduzieren. Dies würde auch eine bessere Umsetzung im klinischen Alltag ermöglichen.

Auch die verblindete Untersuchung von Arthrose- und PsA-Patienten sollte erfolgen. So kann das Protokoll auch hinsichtlich seiner Trennschärfe zwischen Osteophyten und Osteoproliferationen bewertet werden.

Bislang wurde in den Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit der verschiedenen Therapieoptionen der PsA der Einfluss auf die Entwicklung der Osteoproliferationen außer Betracht gelassen (Ooms et al. 2023, Ak et al. 2023). Der Einsatz der Ultraschalldiagnostik könnte dazu beitragen die Untersuchung von Osteoproliferationen in die Studien miteinzubeziehen. Zudem wäre auch eine longitudinale Untersuchung hinsichtlich des Auftretens der Osteoproliferationen dadurch ohne weitere Risiken möglich. Hierüber könnte auch die Wirksamkeit der bestehenden oder neuer therapeutischer Ansätze auf die Entwicklung der NBF beurteilt werden.

Die Untersuchung der ausgewählten Autoantikörper könnte zudem auch bei einer therapie-naiven Studienpopulationen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erfolgen. Mithilfe einer longitudinalen Untersuchung könnten mögliche Prädiktoren für die Entwicklung bzw. den Progress von Knochenneubildungen untersucht werden. Zudem kann der Einfluss der immunmodulierenden Therapie auf den Nachweis der Autoantikörper im Verlauf untersucht werden.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen der Diagnostik der Psoriasis Arthritis findet die Röntgendiagnostik in der Regel Anwendung zur Detektion osteoproliferativer Veränderungen. In dieser Arbeit wurde untersucht, ob Osteoproliferationen, die bei der PsA als gelenknahe Knochenneubildungen, Enthesiophyten, Spikulae und Kapselverkalkungen auftreten, auch sonographisch detektierbar sind. Darüber hinaus wurden ausgewählte, bislang nur experimentell untersuchte, Autoantikörper auf ihr Auftreten im untersuchten Patientenkollektiv und auf ihre Assoziation zu den Osteoproliferationen untersucht.

Es konnte nachgewiesen werden, dass die im Röntgen nachweisbaren Osteoproliferationen auch sonographisch detektiert werden konnten. Bei einer größeren Anzahl von Patienten konnten sonographisch weitere Knochenveränderungen nachgewiesen werden, die in der Röntgendiagnostik noch nicht darstellbar waren. Dieser Umstand ist auf die bessere Auflösung der Ultraschalluntersuchung zurückzuführen. Darüber hinaus ist es möglich, degenerative von osteoproliferativen Veränderungen der PsA zu unterscheiden, ähnlich wie es auch in der Röntgendiagnostik der Fall ist.

Das neu entwickelte Protokoll für die Ultraschalluntersuchung der Hände und Füße umfasst alle Ebenen, welche theoretisch sonographisch erreichbar sind. Eine Optimierung dieses Protokolls mit dem Ziel einer zeiteffizienten Umsetzung im klinischen Alltag ist ein potenzieller Ansatz für weitere Forschungsarbeiten.

Aus den erhobenen Ergebnissen lassen sich derzeit keine Empfehlungen zur Bestimmung der Autoantikörper gegen ADAMTSL5, Calpastatin und Gliadin bei Patienten mit einer PsA für die tägliche klinische Routine ableiten. Es konnte jedoch eine erhöhte Prävalenz von Anti-LL-37-Autoantikörpern bei radiographisch nachweisbaren Osteoproliferationen beobachtet werden. Der Nutzen dieser Autoantikörper könnte in der Risikoabschätzung bei Patienten mit PsA liegen, welche im weiteren Verlauf engmaschig auf die Entwicklung von Osteoproliferationen sonographisch untersucht werden sollten.

Englisch

In the context of psoriatic arthritis, X-ray diagnostics are predominantly employed for the purpose of detecting osteoproliferative changes. The objective of this study was to determine whether the PsA-associated osteoproliferations, which manifest as new bone formations near the joint, can also be detected sonographically. These osteoproliferations encompass enthesiophytes, spicules, and capsular calcifications.

In addition, a select group of autoantibodies previously linked to psoriasis and psoriatic arthritis (PsA) were investigated in this study population. The objective was to determine their presence and to explore their potential association with psoriatic arthritis-related osteoproliferations.

In this study, osteoproliferations that are visible on X-rays can also be detected using sonography. In a significant proportion of patients, ultrasound revealed additional bone changes that had not yet been visualized by radiography. This phenomenon can be attributed to the advanced resolution capabilities of the ultrasound examination. Furthermore, the study revealed the potential for distinguishing between degenerative and osteoproliferative changes in PsA, a capability analogous to that of X-ray analysis.

The established ultrasound examination protocol allowed the examination of all theoretically sonographically accessible joints of the hands and feet. Optimization of this protocol for time-efficient implementation in daily clinical practice is a potential avenue for further research.

At this time, no recommendations can be made regarding the use of autoantibodies to ADAMTSL5, calpastatin, and gliadin in patients with PsA in daily clinical practice. However, an increased prevalence of anti-LL-37 autoantibodies was observed in radiographic osteoproliferations. The potential benefit of these autoantibodies lies in their ability to improve the risk assessment of patients with PsA. These patients should be followed closely with ultrasonography to monitor the development of osteoproliferation in the future.

6 Wissenschaftliche Preise und Kongressbeiträge

Preis der Deutschen Rheumastiftung

Ideenwettbewerb 2024 für kreative wissenschaftliche Ideen auf dem Gebiet der Rheumatologie

Titel der Arbeit: „Früherkennung der Psoriasis Arthritis“ – die Rolle der Ultraschalldiagnostik und neuer Biomarker

Wissenschaftspreis im Rahmen des 46. Dreiländertreffens 2023 der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V., Mainz

Titel der Arbeit: Ultraschalldiagnostik als Tool zur Detektion von Osteoproliferationen bei Psoriasis Arthritis

Kongressbeiträge

Knothe A, Hermann KG, Frommer K, Inderthal AK, Heck C, Arnold M, Tarner IH, Hermann W, Meneses CV, Neumann E, Müller-Ladner U, Hasseli R.

Ultraschalldiagnostik als mögliches Tool zur Detektion von Osteoproliferationen bei Psoriasis Arthritis und Assoziation ausgewählter Autoantikörper mit Osteoproliferationen.

Kongress der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) 2024, Mainz

Knothe A, Hermann KG, Frommer K, Inderthal AK, Heck C, Arnold M, Tarner IH, Hermann W, Meneses CV, Neumann E, Müller-Ladner U, Hasseli R.

Ultraschalldiagnostik als mögliches Tool zur Detektion von Osteoproliferationen bei Psoriasis Arthritis und Assoziation ausgewählter Autoantikörper mit Osteoproliferationen.

Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie 2023, Leipzig

Knothe A, Hermann KG, Frommer K, Inderthal AK, Heck C, Arnold M, Tarner IH, Hermann W, Meneses CV, Neumann E, Müller-Ladner U, Hasseli R.

Ultrasound as a tool for early detection of juxtaarticular new bone formation in psoriatic arthritis and the association of selected biomarkers

Kongress der europäischen Gesellschaft für Rheumatologie (EULAR) 2023, Mailand

Knothe A, Hermann KG, Frommer K, Inderthal AK, Heck C, Arnold M, Tarner IH, Hermann W, Meneses CV, Neumann E, Müller-Ladner U, Hasseli R.

Ultrasound as a tool for early detection of juxtaarticular new bone formation in psoriatic arthritis and the association of selected biomarkers

Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) 2023, Wiesbaden

Zeitschriftenartikel

Kompodium Rheumatologie 2025; Thieme

Titel: Geschlechterspezifische Besonderheiten bei der Psoriasisarthritis

Knothe A, Al-Azem N, Hasseli-Fräbel R

Orthopädie & Rheuma 2024, Springer-Verlag

Titel: Bildgebung in Diagnosestellung und Monitoring der Psoriasis-Arthritis –
Vorteile und Limitationen unterschiedlicher Verfahren

Knothe A, Feder S, Triantafyllias K, Proft F, Hasseli-Fräbel R

doi: 10.1007/s15002-024-4930-5

7 Quellen

Abnova Gliadin IgG ELISA. Catalog Number KA4830 Version: 02

Adebajo A, Boehncke W-H, Gladman DD, Mease PJ (eds) (2016) Psoriatic Arthritis and Psoriasis. Pathology and Clinical Aspects. Springer, Cham

Ahlehoff O, Gislason GH, Charlot M, Jørgensen CH, Lindhardsen J, Olesen JB, Abildstrøm SZ, Skov L, Torp-Pedersen C, Hansen PR (2011) Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *Journal of internal medicine* 270(2):147–157. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02310.x

Ak T, Temiz SNY, Taner M, Ayla AY, Aygun AA, Engin B, Can G, Ugurlu S (2023) Effectiveness of anti-interleukin-23 therapy in psoriatic arthritis: A pilot prospective real-world study. *International journal of rheumatic diseases* 26(5):878–884. doi: 10.1111/1756-185X.14663

Albrecht K, Binder S, Minden K, Poddubnyy D, Regierer AC, Strangfeld A, Callhoff J (2023) Systematisches Review zur Schätzung der Prävalenz entzündlich rheumatischer Erkrankungen in Deutschland (Systematic review to estimate the prevalence of inflammatory rheumatic diseases in Germany. German version). *Zeitschrift für Rheumatologie* 82(9):727–738. doi: 10.1007/s00393-022-01305-2

Alenius G-M, Stenberg B, Stenlund H, Lundblad M, Dahlqvist SR (2002) Inflammatory joint manifestations are prevalent in psoriasis: prevalence study of joint and axial involvement in psoriatic patients, and evaluation of a psoriatic and arthritic questionnaire. *The Journal of rheumatology* 29(12):2577–2582

Apte SS (2009) A Disintegrin-like and Metalloprotease (Reprolysin-type) with Thrombospondin Type 1 Motif (ADAMTS) Superfamily: Functions and Mechanisms*. *The Journal of biological chemistry* 284(46):31493–31497. doi: 10.1074/jbc.R109.052340

Araujo EG, Schett G (2020) Enthesitis in psoriatic arthritis (Part 1): pathophysiology. *Rheumatology (Oxford, England)* 59(Suppl 1):i10-i14. doi: 10.1093/rheumatology/keaa039

Armstrong AW, Voyles SV, Armstrong EJ, Fuller EN, Rutledge JC (2011a) A tale of two plaques: convergent mechanisms of T-cell-mediated inflammation in psoriasis and atherosclerosis. *Experimental dermatology* 20(7):544–549. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01308.x

Armstrong AW, Voyles SV, Armstrong EJ, Fuller EN, Rutledge JC (2011b) Angiogenesis and oxidative stress: common mechanisms linking psoriasis with atherosclerosis. *Journal of dermatological science* 63(1):1–9. doi: 10.1016/j.jdermsci.2011.04.007

Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW (2013) Psoriasis and Major Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 2(2). doi: 10.1161/JAHA.113.000062

Auger I, Roudier C, Guis S, Balandraud N, Roudier J (2007) HLA-DRB1*0404 is strongly associated with anticalpastatin antibodies in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 66(12):1588–1593. doi: 10.1136/ard.2006.067231

- Auréal M, Machuca-Gayet I, Coury F (2020) Rheumatoid Arthritis in the View of Osteoimmunology. *Biomolecules* 11(1). doi: 10.3390/biom11010048
- Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, Loreck D, Fritz J, Wolf KJ, Raber H, Hamm B, Burmester G-R, Bollow M (1999) Arthritis of the finger joints: A comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis and rheumatism* 42(6):1232–1245. doi: 10.1002/1529-0131(199906)42:6<1232:AID-ANR21>3.0.CO;2-3
- Baillet A, Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Pham T, Tebib J, Saraux A, Fautrel B, Cantagrel A, Le Loët X, Gaudin P (2011) Comparison of the efficacy of sonography, magnetic resonance imaging and conventional radiography for the detection of bone erosions in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)* 50(6):1137–1147. doi: 10.1093/rheumatology/keq437
- Behrens F, Köhm M (2021) S3-Leitlinie Diagnosestellung und medikamentöse Therapie der Psoriasis Arthritis. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/060-013>. Accessed 08 Sep 2024
- BfArM (2024) Zulassung von Biosimilars. https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Zulassungsarten/Zulassung-von-Biosimilars/_node.html. Accessed 07 Sep 2024
- Boehncke W-H (2018) Systemic Inflammation and Cardiovascular Comorbidity in Psoriasis Patients: Causes and Consequences. *Frontiers in immunology* 9:579. doi: 10.3389/fimmu.2018.00579
- Boehncke W-H, Friedrich M, Kaltwasser JP, Manger B, Mrowietz U, Reich K, Rosenbach T (2006) Psoriasis-Arthritis – eine interdisziplinäre Herausforderung. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/51551/Psoriasis-Arthritis-eine-interdisziplinaere-Herausforderung>. Accessed 20 Aug 2024
- Braga MV, Oliveira SC de, Vasconcelos AHC, Lopes JR, Macedo Filho CL de, Ramos LMA, Rodrigues CEM (2020) Prevalence of sacroiliitis and acute and structural changes on MRI in patients with psoriatic arthritis. *Scientific reports* 10(1):11580. doi: 10.1038/s41598-020-68456-7
- Buckley L, Humphrey MB (2018) Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *The New England journal of medicine* 379(26):2547–2556. doi: 10.1056/NEJMcp1800214
- Burke CJ, Alizai H, Beltran L, Regatte RR (2019) MRI of Synovitis and Joint Fluid. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 49(6):1512–1527. doi: 10.1002/jmri.26618
- Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, Callis KP, Matsunami N, Ardlie KG, Civello D, Catanese JJ, Leong DU, Panko JM, McAllister LB, Hansen CB, Papenfuss J, Prescott SM, White TJ, Leppert MF, Krueger GG, Begovich AB (2006) A Large-Scale Genetic Association Study Confirms IL12B and Leads to the Identification of IL23R as Psoriasis-Risk Genes. *American Journal of Human Genetics* 80(2):273–390
- Chandran V, Liao W, Vlam K de (2024) Biomarkers in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Where Are We Now? *The Journal of rheumatology* 51(Suppl 2):74–76. doi: 10.3899/jrheum.2024-0260

- Chiu Y-M, Chen D-Y (2020) Infection risk in patients undergoing treatment for inflammatory arthritis: non-biologics versus biologics. *Expert review of clinical immunology* 16(2):207–228. doi: 10.1080/1744666X.2019.1705785
- Clore JN, Thurby-Hay L (2009) Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 15(5):469–474. doi: 10.4158/EP08331.RAR
- Coates LC, Baraliakos X, Blanco FJ, Blanco-Morales EA, Braun J, Chandran V, Fernandez-Sueiro JL, FitzGerald O, Gallagher P, Gladman DD, Gubar E, Korotaeva T, Loginova E, Lubrano E, Mulero J, Pinto-Tasende J, Queiro R, Sanz Sanz J, Szentpetery A, Helliwell PS (2021) The Phenotype of Axial Spondyloarthritis: Is It Dependent on HLA-B27 Status? *Arthritis care & research* 73(6):856–860. doi: 10.1002/acr.24174
- Coates LC, Helliwell PS (2016) Defining Low Disease Activity States in Psoriatic Arthritis using Novel Composite Disease Instruments. *The Journal of rheumatology* 43(2):371–375. doi: 10.3899/jrheum.150826
- Coates LC, Helliwell PS (2017) Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clinical Medicine* 17(1):65–70. doi: 10.7861/clinmedicine.17-1-65
- Coates LC, Soriano ER, Corp N, Bertheussen H, Callis Duffin K, Campanholo CB, Chau J, Eder L, Fernández-Ávila DG, FitzGerald O, Garg A, Gladman DD, Goel N, Helliwell PS, Husni ME, Jadon DR, Katz A, Laheru D, Latella J, Leung Y-Y, Lindsay C, Lubrano E, Mazzuocolo LD, Mease PJ, O'Sullivan D, Ogdie A, Olsder W, Palominos PE, Schick L, Steinkoenig I, Wit M de, van der Windt DA, Kavanaugh A (2022) Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nature reviews. Rheumatology* 18(8):465–479. doi: 10.1038/s41584-022-00798-0
- Crespo-Rodríguez AM, Sanz Sanz J, Freitas D, Rosales Z, Abasolo L, Arrazola J (2021) Role of diagnostic imaging in psoriatic arthritis: how, when, and why. *Insights into imaging* 12(1):121. doi: 10.1186/s13244-021-01035-0
- Damara A, Wegner J, Trzeciak ER, Kolb A, Nastaranpour M, Khatri R, Tuettenberg A, Kramer D, Grabbe S, Shahneh F (2024) LL37/self-DNA complexes mediate monocyte reprogramming. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)* 265:110287. doi: 10.1016/j.clim.2024.110287
- Demoruelle MK, Deane KD (2012) Treatment strategies in early rheumatoid arthritis and prevention of rheumatoid arthritis. *Current rheumatology reports* 14(5):472–480. doi: 10.1007/s11926-012-0275-1
- Denvir B, Carlucci PM, Corbitt K, Buyon JP, Belmont HM, Gold HT, Salmon JE, Askanase A, Bathon JM, Geraldino-Pardilla L, Ali Y, Ginzler EM, Putterman C, Gordon C, Barbour KE, Helmick CG, Parton H, Izmirly PM (2024) Prevalence of concomitant rheumatologic diseases and autoantibody specificities among racial and ethnic groups in SLE patients. *Frontiers in epidemiology* 4:1334859. doi: 10.3389/fepid.2024.1334859
- DGRh e.V. (2025) Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. Therapieinformationsbögen. <https://dgrh.de/Start/Versorgung/Therapieinformationen/Therapieinformationsb%C3%B6gen.html>. Accessed 27 May 2025

- Di Ludovico A, La Bella S, Di Donato G, Felt J, Chiarelli F, Breda L (2023) The benefits of physical therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology international* 43(9):1563–1572. doi: 10.1007/s00296-023-05380-9
- Diani M, Altomare G, Reali E (2015) T cell responses in psoriasis and psoriatic arthritis. *Autoimmunity reviews* 14(4):286–292. doi: 10.1016/j.autrev.2014.11.012
- Diani M, Perego S, Sansoni V, Bertino L, Gomarasca M, Faraldi M, Pigatto PDM, Damiani G, Banfi G, Altomare G, Lombardi G (2019) Differences in Osteoimmunological Biomarkers Predictive of Psoriatic Arthritis among a Large Italian Cohort of Psoriatic Patients. *International journal of molecular sciences* 20(22). doi: 10.3390/ijms20225617
- Dombrowski Y, Koglin S, Ruzicka T, Schaubert J (2010) Alarmine und ihre Bedeutung für entzündliche Hauterkrankungen. *Akt Dermatol* 36(12):467–470. doi: 10.1055/s-0030-1255865
- Doumen M, Pazmino S, Bertrand D, Westhovens R, Verschueren P (2023) Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: Balancing benefits and harm by leveraging the therapeutic window of opportunity. *Joint bone spine* 90(3):105491. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105491
- Draghi F, Ferrozzi G, Ballerini D, Bortolotto C (2022) Psoriatic arthritis: Ultrasound peculiarities with particular emphasis on enthesitis. *Journal of clinical ultrasound : JCU* 50(4):556–560. doi: 10.1002/jcu.23170
- Elalouf O, Muntyanu A, Polachek A, Pereira D, Ye JY, Lee K-A, Chandran V, Cook RJ, Gladman DD (2020) Mortality in psoriatic arthritis: Risk, causes of death, predictors for death. *Seminars in arthritis and rheumatism* 50(4):571–575. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.04.001
- Elmets CA, Korman NJ, Prater EF, Wong EB, Rupani RN, Kivelevitch D, Armstrong AW, Connor C, Cordoro KM, Davis DMR, Elewski BE, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb AB, Kaplan DH, Kavanaugh A, Kiselica M, Kroshinsky D, Lebwohl M, Leonardi CL, Lichten J, Lim HW, Mehta NN, Paller AS, Parra SL, Pathy AL, Siegel M, Stoff B, Strober B, Wu JJ, Hariharan V, Menter A (2021) Joint AAD-NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. *Journal of the American Academy of Dermatology* 84(2):432–470. doi: 10.1016/j.jaad.2020.07.087
- Elmets CA, Leonardi CL, Davis DMR, Gelfand JM, Lichten J, Mehta NN, Armstrong AW, Connor C, Cordoro KM, Elewski BE, Gordon KB, Gottlieb AB, Kaplan DH, Kavanaugh A, Kivelevitch D, Kiselica M, Korman NJ, Kroshinsky D, Lebwohl M, Lim HW, Paller AS, Parra SL, Pathy AL, Prater EF, Rupani R, Siegel M, Stoff B, Strober BE, Wong EB, Wu JJ, Hariharan V, Menter A (2019) Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *Journal of the American Academy of Dermatology* 80(4):1073–1113. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.058
- European Medicines Agency (2019) Biosimilars in der EU - Leitfaden für medizinische Fachkräfte
- Exarchou S, Di Giuseppe D, Klingberg E, Sigurdardottir V, Wedrén S, Lindström U, Turesson C, Jacobsson LTH, Askling J, Wallman JK (2024) Mortality in patients with psoriatic arthritis in Sweden: a nationwide, population-based cohort study. *Annals of the rheumatic diseases* 83(4):446–456. doi: 10.1136/ard-2023-224965

- Fahrmeir L, Heumann C, Künstler R, Pigeot I, Tutz G (eds) (2023) Statistik. Der Weg zur Datenanalyse, 9th edn. Springer Spektrum, Berlin
- Filippucci E, Cipolletta E, Mashadi Mirza R, Carotti M, Giovagnoni A, Salaffi F, Tardella M, Di Matteo A, Di Carlo M (2019) Ultrasound imaging in rheumatoid arthritis. *La Radiologia medica* 124(11):1087–1100. doi: 10.1007/s11547-019-01002-2
- Fransen J, van Riel PLCM (2009) The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheumatic diseases clinics of North America* 35(4):745-57, vii-viii. doi: 10.1016/j.rdc.2009.10.001
- Frasca L, Palazzo R, Chimenti MS, Alivernini S, Tolusso B, Bui L, Botti E, Giunta A, Bianchi L, Petricca L, Auteri SE, Spadaro F, Fonti GL, Falchi M, Evangelista A, Marinari B, Pietraforte I, Spinelli FR, Colasanti 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. Artikel Nr: 1936. *Frontiers in immunology* 9:1–16. doi: 10.3389/fimmu.2018.01936
- Fuentes-Duculan J, Bonifacio KM, Hawkes JE, Kunjraiva N, Cueto I, Li X, Gonzalez J, Garcet S, Krueger JG (2017) Autoantigens ADAMTSL5 and LL37 are significantly upregulated in active Psoriasis and localized with keratinocytes, dendritic cells and other leukocytes. *Experimental dermatology* 26(11):1075–1082. doi: 10.1111/exd.13378
- Funck-Brentano T, Gandjbakhch F, Etchepare F, Jousse-Joulin S, Miquel A, Cyteval C, Lukas C, Tobón GJ, Saraux A, Boumier P, Goupille P, Bourgeois P, Fautrel B (2013) Prediction of radiographic damage in early arthritis by sonographic erosions and power Doppler signal: a longitudinal observational study. *Arthritis care & research* 65(6):896–902. doi: 10.1002/acr.21912
- Funke F (2004) Vergleich visueller Analogskalen mit Kategoriesskalen in Offline- und Online-Design. Magisterarbeit
- Furer V, Levartovsky D, Wollman J, Wigler I, Paran D, Kaufman I, Elalouf O, Borok S, Anouk M, Sarbagil-Maman H, Berman M, Polachek A, Matz H, Flusser G, Druckmann I, Eshed I, Elkayam O (2021) Prevalence of Nonradiographic Sacroiliitis in Patients With Psoriatic Arthritis: A Real-life Observational Study. *The Journal of rheumatology* 48(7):1014–1021. doi: 10.3899/jrheum.200961
- Gazitt T, Elhija MA, Haddad A, Lavi I, Elias M, Zisman D (2021) Implementation of the Treat-to-Target Concept in Evaluation of Psoriatic Arthritis Patients. *Journal of clinical medicine* 10(23). doi: 10.3390/jcm10235659
- Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB (2006) Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 296(14):1735–1741. doi: 10.1001/jama.296.14.1735
- Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mervart H (1986) HLA antigens in psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology* 13(3):586–592
- Gladman DD, Antoni C, Mease PJ, Clegg DO, Nash P (2005) Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Annals of the rheumatic diseases* 64 Suppl 2(Suppl 2):ii14-7. doi: 10.1136/ard.2004.032482

- Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, Wit M de, McInnes IB, Dougados M, Primdahl J, McGonagle DG, Aletaha D, Balanescu A, Balint PV, Bertheussen H, Boehncke W-H, Burmester GR, Canete JD, Damjanov NS, Kragstrup TW, Kvien TK, Landewé RBM, Lories RJU, Marzo-Ortega H, Poddubnyy D, Rodrigues Manica SA, Schett G, Veale DJ, van den Bosch FE, van der Heijde D, Smolen JS (2020) EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Annals of the rheumatic diseases* 79(6):700–712. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159
- Greeklex (2023) ψώρα | psora | pswra | Griechisch Deutsch Übersetzung | Greeklex.net. <https://de.greeklex.net/lexikon/%CF%88%CF%8E%CF%81%CE%B1>. Accessed 26 Feb 2023
- Guldborg-Møller J, Terslev L, Nielsen SM, Kønig MJ, Torp-Pedersen ST, Torp-Pedersen A, Christensen R, Bliddal H, Ellegaard K (2019) Ultrasound pathology of the entheses in an age and gender stratified sample of healthy adult subjects: a prospective cross-sectional frequency study. *Clinical and experimental rheumatology* 37(3):408–413
- Gwinnutt JM, Wieczorek M, Cavalli G, Balanescu A, Bischoff-Ferrari HA, Boonen A, Souza S de, Thurah A de, Dorner TE, Moe RH, Putrik P, Rodríguez-Carrio J, Silva-Fernández L, Stamm T, Walker-Bone K, Welling J, Zlatković-Švenda MI, Guillemin F, Verstappen SMM (2022) Effects of physical exercise and body weight on disease-specific outcomes of people with rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic reviews and meta-analyses informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMDs. *RMD open* 8(1):e002168. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002168
- Haroon M, Gallagher P, Ahmad M, FitzGerald O (2020) Elevated CRP even at the first visit to a rheumatologist is associated with long-term poor outcomes in patients with psoriatic arthritis. *Clinical rheumatology* 39(10):2951–2961. doi: 10.1007/s10067-020-05065-9
- Haroon M, Kirby B, FitzGerald O (2013) High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Annals of the rheumatic diseases* 72(5):736–740. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201706
- Haroon M, Winchester R, Giles JT, Heffernan E, FitzGerald O (2017) Clinical and genetic associations of radiographic sacroiliitis and its different patterns in psoriatic arthritis. *Clinical and experimental rheumatology* 35(2):270–276
- Harvima RJ, Viinamäki H, Harvima IT, Naukkarinen A, Savolainen L, Aalto ML, Horsmanheimo M (1996) Association of psychic stress with clinical severity and symptoms of psoriatic patients. *Acta dermato-venereologica* 76(6):467–471. doi: 10.2340/0001555576467471
- Hassan R, Hussain S, Bacha R, Gillani SA, Malik SS (2019) Reliability of Ultrasound for the Detection of Rheumatoid Arthritis. *Journal of medical ultrasound* 27(1):3–12. doi: 10.4103/JMU.JMU_112_18
- Hasseli R, Mueller-Ladner U, Hoyer BF, Krause A, Lorenz H-M, Pfeil A, Richter J, Schäfer M, Schmeiser T, Strangfeld A, Schulze-Koops H, Voll RE, Specker C, Regierer AC (2021) Older age, comorbidity, glucocorticoid use and disease activity are risk factors for COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *RMD open* 7(1). doi: 10.1136/rmdopen-2020-001464

- Haugeberg G, Lund Nilsen TI, Kavanaugh A, Thomsen RS, Gulati AM, Hoff M (2021) Physical and Psychosocial Burden of Psoriatic Arthritis: Longitudinal Data From a Population-Based Study in Norway. *Arthritis care & research* 73(1):138–145. doi: 10.1002/acr.24412
- He J, Wang Y, Liu Q, Li R (2025) Theory & practice of Treat-to-Target (T2T) in rheumatoid arthritis. *Best practice & research. Clinical rheumatology* 39(1):102018. doi: 10.1016/j.berh.2024.102018
- Heidenreich R, Röcken M, Ghoreschi K (2009) Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis. *International journal of experimental pathology* 90(3):232–248. doi: 10.1111/j.1365-2613.2009.00669.x
- Henes JC, Ziupa E, Eisfelder M, Adamczyk A, Knaudt B, Jacobs F, Lux J, Schanz S, Fierlbeck G, Spira D, Horgner M, Kanz L, Koetter I (2014) High prevalence of psoriatic arthritis in dermatological patients with psoriasis: a cross-sectional study. *Rheumatology international* 34(2):227–234. doi: 10.1007/s00296-013-2876-z
- Herster F, Bittner Z, Archer NK, Dickhöfer S, Eisel D, Eigenbrod T, Knorpp T, Schneiderhan-Marra N, Löffler MW, Kalbacher H, Vierbuchen T, Heine H, Miller LS, Hartl D, Freund L, Schäkel K, Heister M, Ghoreschi K, Weber ANR (2020) Neutrophil extracellular trap-associated RNA and LL37 enable self-amplifying inflammation in psoriasis. *Nature communications* 11(1):105. doi: 10.1038/s41467-019-13756-4
- Hotta M, Minamimoto R, Kaneko H, Yamashita H (2020) Fluorodeoxyglucose PET/CT of Arthritis in Rheumatic Diseases: A Pictorial Review. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 40(1):223–240. doi: 10.1148/rg.2020190047
- Huang L, Feng Z, Xu C, Liao Y, Yan Y, Yang C, Li Y, Li C (2024) Stigma and psychological health in psoriasis patients based on the dual-factor model of mental health: the chain mediating roles of social appearance anxiety and alexithymia. *Frontiers in psychiatry* 15:1499714. doi: 10.3389/fpsy.2024.1499714
- Hum RM, Barton A, Ho P (2023) Utility of Musculoskeletal Ultrasound in Psoriatic Arthritis. *Clinical therapeutics* 45(9):816–821. doi: 10.1016/j.clinthera.2023.07.017
- Huscher D, Specker C, Fliedner G, Albrecht K, Bischoff S, Thiele K, Krause A, Schuch F, Alten RH-E, Zink A (2015) Optimierung der Umrechnungsformel von FFbH- in HAQ-Werte. German Medical Science GMS Publishing House
- Ibrahim G, Waxman R, Helliwell PS (2009) The prevalence of psoriatic arthritis in people with psoriasis. *Arthritis and rheumatism* 61(10):1373–1378. doi: 10.1002/art.24608
- Iguchi-Hashimoto M, Usui T, Yoshifuji H, Shimizu M, Kobayashi S, Ito Y, Murakami K, Shiomi A, Yukawa N, Kawabata D, Nojima T, Ohmura K, Fujii T, Mimori T (2011) Overexpression of a minimal domain of calpastatin suppresses IL-6 production and Th17 development via reduced NF- κ B and increased STAT5 signals. *PloS one* 6(10):e27020. doi: 10.1371/journal.pone.0027020
- Ismail AAA (2009) Interference from endogenous antibodies in automated immunoassays: what laboratorians need to know. *Journal of clinical pathology* 62(8):673–678. doi: 10.1136/jcp.2008.055848

- Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, Pauwels E, Kollias G, Armaka M, Verhoye M, van der Linden A, Achten R, Lories RJ, Elewaut D (2014) Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Annals of the rheumatic diseases* 73(2):437–445. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203643
- Jamshidi F, Bouzari N, Seirafi H, Farnaghi F, Firooz A (2008) The prevalence of psoriatic arthritis in psoriatic patients in Tehran, Iran. *Archives of Iranian medicine* 11(2):162–165
- Jiang X, Wu M, Albo J, Rao Q (2021) Non-Specific Binding and Cross-Reaction of ELISA: A Case Study of Porcine Hemoglobin Detection. *Foods (Basel, Switzerland)* 10(8). doi: 10.3390/foods10081708
- Jing X, Zhuyuan W, Aijun C, Jianxia X, Kun H, Ping W (2023) Association of psoriasis with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in medicine* 10:1175477. doi: 10.3389/fmed.2023.1175477
- Kaeley GS, Bakewell C, Deodhar A (2020) The importance of ultrasound in identifying and differentiating patients with early inflammatory arthritis: a narrative review. *Arthritis research & therapy* 22(1):1. doi: 10.1186/s13075-019-2050-4
- Karmacharya P, Chakradhar R, Ogdie A (2021a) The epidemiology of psoriatic arthritis: A literature review. *Best practice & research. Clinical rheumatology* 35(2):101692. doi: 10.1016/j.berh.2021.101692
- Karmacharya P, Wright K, Achenbach SJ, Bekele D, Crowson CS, Ogdie A, Duarte-García A, Ernste FC, Tollefson MM, Davis JM (2021b) Diagnostic Delay in Psoriatic Arthritis: A Population Based Study. *The Journal of rheumatology* 48(9):1410–1416. doi: 10.3899/jrheum.201199
- Khraishi M, Chouela E, Bejar M, Landells I, Hewhook T, Rampakakis E, Sampalis JS, Abouchehade K (2012) High prevalence of psoriatic arthritis in a cohort of patients with psoriasis seen in a dermatology practice. *Journal of cutaneous medicine and surgery* 16(2):122–127. doi: 10.2310/7750.2011.10101
- Kia KF, Nair RP, Ike RW, Hiremagalore R, Elder JT, Ellis CN (2007) Prevalence of anti-gliadin antibodies in patients with psoriasis is not elevated compared with controls. *American journal of clinical dermatology* 8(5):301–305. doi: 10.2165/00128071-200708050-00005
- Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ, Korver G, Krueger GG, Strober BE, Lebwohl MG (2008) National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *Journal of the American Academy of Dermatology* 58(6):1031–1042. doi: 10.1016/j.jaad.2008.01.006
- Kneitz C, Krüger K (2021) Infektionsprophylaxe bei rheumatologischen Erkrankungen (Infection prophylaxis in rheumatic diseases). *Zeitschrift für Rheumatologie* 80(2):149–157. doi: 10.1007/s00393-020-00938-5
- Köhm M, Ohrndorf S, Foldenauer AC, Rossmann T, Backhaus M, Werner SG, Burmester GR, Wassenberg S, Koehler B, Burkhardt H, Behrens F (2022) Fluorescence-optical imaging as a promising easy-to-use imaging biomarker to increase early psoriatic arthritis detection in patients with psoriasis: a cross-sectional cohort study with follow-up. *RMD open* 8(2). doi: 10.1136/rmdopen-2022-002682

- Kölliker Frers R, Otero-Losada M, Kobiec T, Herrera MI, Udovin L, Kusnier CF, Capani F (2021) Interleukin-1 Links Autoimmune and Autoinflammatory Pathophysiology in Mixed-Pattern Psoriasis. *Mediators of inflammation* 2021:2503378. doi: 10.1155/2021/2503378
- Körper A, Wilsman-Theis D, Augustin M, Kiedrowski R von, Mrowietz U, Rosenbach T, Meller S, Pinter A, Sticherling M, Gerdes S (2019) Topische Therapie bei Psoriasis vulgaris - ein Behandlungspfad. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 17 Suppl 4:3–14. doi: 10.1111/ddg.13810
- Kuipers JG, Zeidler H, Köhler L FFbH - Funktionsfragebogen Hannover
- Kuipers JG, Zeidler H, Köhler L (eds) (2006) *Medal Rheumatologie. Kriterien für die Klassifikation, Diagnose, Aktivität und Prognose rheumatologischer Erkrankungen*, 1. Aufl. Wiskom, Friedrichshafen
- Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM (2010) The risk of depression, anxiety and suicidality in patients with psoriasis: A population-based cohort study. *Archives of dermatology* 146(8):891–895. doi: 10.1001/archdermatol.2010.186
- Laloux L, Voisin M, Allain J, Martin N, Kerboull L, Chevalier X, Claudepierre P (2001) Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 60(4):316–321. doi: 10.1136/ard.60.4.316
- Lande R, Botti E, Jandus C, Dojcinovic D, Fanelli G, Conrad C, Chamilos G, Feldmeyer L, Marinari B, Chon S, Vence L, Ricciari V, Guillaume P, Navarini AA, Romero P, Costanzo A, Piccolella E, Gilliet M, Frasca L (2014) The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nature communications* 5:5621. doi: 10.1038/ncomms6621
- Landis JR, Koch GG (1977) The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics* 33(1):159. doi: 10.2307/2529310
- Lang GK (ed) (2019) *Augenheilkunde*, 6., überarbeitete Auflage. Thieme, Stuttgart
- Larrouture QC, Cribbs AP, Rao SR, Philpott M, Snelling SJ, Knowles HJ (2021) Loss of mutual protection between human osteoclasts and chondrocytes in damaged joints initiates osteoclast-mediated cartilage degradation by MMPs. *Scientific reports* 11(1):22708. doi: 10.1038/s41598-021-02246-7
- Lautenschläger J, Mau W, Kohlmann T, Raspe HH, Struve F, Brückle W, Zeidler H (1997) Vergleichende Evaluation einer deutschen Version des Health Assessment Questionnaires (HAQ) und des Funktionsfragebogens Hannover (FFbH) (Comparative evaluation of a German version of the Health Assessment Questionnaire and the Hannover Functional Capacity Questionnaire). *Zeitschrift für Rheumatologie* 56(3):144–155. doi: 10.1007/s003930050030
- Lee E, Han JH, Bang CH, Yoo SA, Han KD, Kim H-N, Park YM, Lee JY, Lee JH (2019) Risk of End-Stage Renal Disease in Psoriatic Patients: Real-World Data from a Nationwide Population-Based Cohort Study. *Scientific reports* 9(1):16581. doi: 10.1038/s41598-019-53017-4

- Lems W, Miceli-Richard C, Haschka J, Giusti A, Chistensen GL, Kocijan R, Rosine N, Jørgensen NR, Bianchi G, Roux C (2022) Bone Involvement in Patients with Spondyloarthropathies. *Calcified tissue international* 110(4):393–420. doi: 10.1007/s00223-021-00933-1
- Leung YY, Ogdie A, Orbai A-M, Tillett W, Coates LC, Strand V, Mease P, Gladman DD (2018) Classification and Outcome Measures for Psoriatic Arthritis. *Frontiers in medicine* 5:246. doi: 10.3389/fmed.2018.00246
- Lewis ED, Wu D, Meydani SN (2022) Age-associated alterations in immune function and inflammation. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 118:110576. doi: 10.1016/j.pnpbp.2022.110576
- Li R, Sun J, Ren L-M, Wang H-Y, Liu W-H, Zhang X-W, Chen S, Mu R, He J, Zhao Y, Long L, Liu Y-Y, Liu X, Lu X-L, Li Y-H, Wang S-Y, Pan S-S, Li C, Wang H-Y, Li Z-G (2012) Epidemiology of eight common rheumatic diseases in China: a large-scale cross-sectional survey in Beijing. *Rheumatology (Oxford, England)* 51(4):721–729. doi: 10.1093/rheumatology/ker370
- Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC, Gudjonsson JE (2017) Psoriasis: A mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Current opinion in immunology* 49:1–8. doi: 10.1016/j.coi.2017.07.007
- Lin S-H, Ho J-C, Li S-C, Cheng Y-W, Hsu C-Y, Chou W-Y, Hsiao C-C, Lee C-H (2022) TNF- α Activating Osteoclasts in Patients with Psoriatic Arthritis Enhances the Recruitment of Osteoclast Precursors: A Plausible Role of WNT5A-MCP-1 in Osteoclast Engagement in Psoriatic Arthritis. *International journal of molecular sciences* 23(2). doi: 10.3390/ijms23020921
- Lindqvist U, Rudsander A, Boström A, Nilsson B, Michaëlsson G (2002) IgA antibodies to gliadin and coeliac disease in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 41(1):31–37. doi: 10.1093/rheumatology/41.1.31
- Loeffler DA, Klaver AC (2017) Polyvalent immunoglobulin binding is an obstacle to accurate measurement of specific antibodies with ELISA despite inclusion of blocking agents. *International immunopharmacology* 52:227–229. doi: 10.1016/j.intimp.2017.09.016
- Martín Monreal MT, Kvist-Hansen A, Massarenti L, Steffensen R, Loft N, Hansen PR, Ødum N, Skov L, Nielsen CH (2023) Characterization of circulating extracellular traps and immune responses to citrullinated LL37 in psoriasis. *Frontiers in immunology* 14:1247592. doi: 10.3389/fimmu.2023.1247592
- Maska L, Anderson J, Michaud K (2011) Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II), Improved Health Assessment Questionnaire (Improved HAQ), and Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL). *Arthritis care & research* 63 Suppl 11:S4-13. doi: 10.1002/acr.20620
- Massy E, Pedini P, Pollet E, Martin M, Roudier J, Picard C, Balandraud N (2022) Association study between HLA-A, -B, -C, -DRB1 alleles and Psoriatic arthritis in southern France. *Human immunology* 83(6):515–520. doi: 10.1016/j.humimm.2022.04.001

- Mathew AJ, Chandran V (2020) Depression in Psoriatic Arthritis: Dimensional Aspects and Link with Systemic Inflammation. *Rheumatology and Therapy* 7(2):287–300. doi: 10.1007/s40744-020-00207-6
- Mathew AJ, Danda D, Conaghan PG (2016) MRI and ultrasound in rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology* 28(3):323–329. doi: 10.1097/BOR.0000000000000282
- Mathew AJ, Østergaard M, Eder L (2021) Imaging in psoriatic arthritis: Status and recent advances. *Best practice & research. Clinical rheumatology* 35(2):101690. doi: 10.1016/j.berh.2021.101690
- Matson RS (ed) (2023) *ELISA. Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology, Band 2612)*, 1st ed. 2023. *Methods in Molecular Biology*, vol 2612. Springer US, New York, NY
- Matsushita Y, Shimada Y, Kawara S, Takehara K, Sato S (2005) Autoantibodies directed against the protease inhibitor calpastatin in psoriasis. *Clinical and experimental immunology* 139(2):355–362. doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02701.x
- McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Hawkey P, Henshaw K, Emery P (2002) Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 61(6):534–537. doi: 10.1136/ard.61.6.534
- McGonagle D, Stockwin L, Isaacs J, Emery P (2001) An enthesitis based model for the pathogenesis of spondyloarthritis. additive effects of microbial adjuvant and biomechanical factors at disease sites. *The Journal of rheumatology* 28(10):2155–2159
- McInnes IB, Schett G (2011) The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine* 365(23):2205–2219. doi: 10.1056/NEJMra1004965
- Mease PJ (2011) Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis care & research* 63 Suppl 11:S64-85. doi: 10.1002/acr.20577
- Mease PJ (2020) Enthesitis in psoriatic arthritis (Part 3): clinical assessment and management. *Rheumatology (Oxford, England)* 59(Suppl 1):i21-i28. doi: 10.1093/rheumatology/keaa042
- Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi MM, Thaçi D, Behrens F, Northington R, Fuiman J, Bananis E, Boggs R, Alvarez D (2013) Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *Journal of the American Academy of Dermatology* 69(5):729–735. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.023
- Mease PJ, Liu M, Rebello S, McLean RR, Dube B, Glynn M, Hur P, Ogdie A (2021) Association of Nail Psoriasis With Disease Activity Measures and Impact in Psoriatic Arthritis: Data From the Corona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *The Journal of rheumatology* 48(4):520–526. doi: 10.3899/jrheum.190923

- Meißner Y, Strangfeld A (2021) Neues aus dem RABBIT-Register. *Zeitschrift für Rheumatologie* 81(2):100–109. doi: 10.1007/s00393-021-01139-4
- Menter A (2016) Psoriasis and psoriatic arthritis overview. *The American journal of managed care* 22(8 Suppl):s216-24
- Michaëlsson G, Gerdén B, Hagforsen E, Nilsson B, Pihl-Lundin I, Kraaz W, Hjelmquist G, Lööf L (2000) Psoriasis patients with antibodies to gliadin can be improved by a gluten-free diet. *British Journal of Dermatology* 142(1):44–51. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03240.x
- Mikosik A, Jasiulewicz A, Daca A, Henc I, Frąckowiak JE, Ruckemann-Dziurdzińska K, Foerster J, Le Page A, Bryl E, Fulop T, Witkowski JM (2016) Roles of calpain-calpastatin system (CCS) in human T cell activation. *Oncotarget* 7(47):76479–76495. doi: 10.18632/oncotarget.13259
- Moll JM, Wright V (1973) Psoriatic arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism* 3(1):55–78. doi: 10.1016/0049-0172(73)90035-8
- Mühlig S, Jacobi F (2020) Psychoedukation. In: Hoyer J, Knappe S (eds) *Klinische Psychologie & Psychotherapie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 557–573
- Müller W, Zeidler H (1997) *Die klinisch-rheumatologische Untersuchung*, 2. Aufl. Springer, Berlin
- Nandiwada SL, Peterson LK, Mayes MD, Jaskowski TD, Malmberg E, Assassi S, Satoh M, Tebo AE (2016) Ethnic Differences in Autoantibody Diversity and Hierarchy: More Clues from a US Cohort of Patients with Systemic Sclerosis. *The Journal of rheumatology* 43(10):1816–1824. doi: 10.3899/jrheum.160106
- Nast A, Altenburg A, Augustin M, Boehncke W-H, Härle P, Klaus J, Koza J, Mrowietz U, Ockenfels H-M, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Schlaeger M, Schmid-Ott G, Sebastian M, von Kiedrowski, Ralph, Weberschock, Tobias, Dressler C (2021) Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. adaptiert von EuroGuiDerm – Teil 1: Therapieziele und Therapieempfehlungen. AWMF-Register-Nr.: 013 - 001, 2021. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*:1–203. doi: 10.1111/jdv.16915
- Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA (2014) Gender differences in autoimmune disease. *Frontiers in neuroendocrinology* 35(3):347–369. doi: 10.1016/j.yfrne.2014.04.004
- Ocampo D V, Gladman DD (2019) Psoriatic arthritis. *F1000Research* 8. doi: 10.12688/f1000research.19144.1
- Ogdie A, Langan S, Love T, Haynes K, Shin D, Seminara N, Mehta NN, Troxel A, Choi H, Gelfand JM (2012) Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford, England)* 52(3):568–575. doi: 10.1093/rheumatology/kes324
- Ogdie A, Weiss P (2015) The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America* 41(4):545–568. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.001
- Ohrndorf S, Backhaus M (2015) Gelenk-Ultraschall bei rheumatoider Arthritis (Ultrasound examination in rheumatoid arthritis). *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 140(16):1223–1226. doi: 10.1055/s-0041-103783

- Ooms A, Al-Mossawi H, Bennett L, Bogale M, Bowness P, Francis A, Goodyear C, Kirkham BW, Lalnunhlimi S, McInnes IB, Richards D, Siebert S, Taams LS, Tulunay Virlan A, Yager N, Coates LC (2023) Optimising psoriatic arthritis therapy with immunological methods to increase standard evaluation: the protocol of an open-label multicentre, parallel-group, two-arm randomised controlled study evaluation precision medicine approach in the treatment of psoriatic arthritis. *BMJ open* 13(9):e078539. doi: 10.1136/bmjopen-2023-078539
- Ory PA, Gladman DD, Mease PJ (2005) Psoriatic arthritis and imaging. *Annals of the rheumatic diseases* 64 Suppl 2(Suppl 2):ii55-7. doi: 10.1136/ard.2004.033928
- Ozdemir Isik O, Gokcen N, Temiz Karadag D, Yazici A, Cefle A (2024) Radiological progression and predictive factors in psoriatic arthritis: insights from a decade-long retrospective cohort study. *Clinical rheumatology* 43(1):259–267. doi: 10.1007/s10067-023-06839-7
- Packard RRS, Lichtman AH, Libby P (2009) Innate and adaptive immunity in atherosclerosis. *Seminars in immunopathology* 31(1):5–22. doi: 10.1007/s00281-009-0153-8
- Paine A, Ritchlin C (2016) Bone remodeling in psoriasis and psoriatic arthritis: an update. *Current opinion in rheumatology* 28(1):66–75. doi: 10.1097/BOR.0000000000000232
- Paine A, Ritchlin C (2018) Altered bone remodeling in psoriatic disease: New insights and future directions. *Calcified tissue international* 102(5):559–574. doi: 10.1007/s00223-017-0380-2
- Peran M, Allado E, Albuissou E, Couderc M, Ornetti P, Roux C, Grosse J, Chary-Valckenaere I, Loeuille D (2021) Performance of ultrasound to assess erosion progression in rheumatoid arthritis. *European journal of radiology* 136:109536. doi: 10.1016/j.ejrad.2021.109536
- Perrin C (2021) Focal Synovial Inflammation Versus Enthesitis Theory in Distal Psoriatic Arthritis: A Pioneer Histopathologic Study. *The American Journal of dermatopathology* 43(12):898–902. doi: 10.1097/DAD.0000000000001947
- Plewig G, Kaufmann R, Hertl M, Ruzicka T (eds) (2018) *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie, 7. Auflage*. Springer Reference Medizin. Springer Berlin / Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M (eds) (2020) *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie, 7. Auflage*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- Poggenborg RP, Bird P, Boonen A, Wiell C, Pedersen SJ, Sørensen IJ, Madsen OR, Slot O, Møller JM, Bøyesen P, Hasselquist M, Østergaard M (2014a) Pattern of bone erosion and bone proliferation in psoriatic arthritis hands: a high-resolution computed tomography and radiography follow-up study during adalimumab therapy. *Scandinavian journal of rheumatology* 43(3):202–208. doi: 10.3109/03009742.2013.835865
- Poggenborg RP, Wiell C, Bøyesen P, Boonen A, Bird P, Pedersen SJ, Sørensen IJ, Madsen OR, Slot O, Møller JM, Hasselquist M, Kubassova O, Østergaard M (2014b) No overall damage progression despite persistent inflammation in adalimumab-treated psoriatic arthritis patients: results from an investigator-initiated 48-week comparative magnetic resonance imaging, computed tomography and radiography trial. *Rheumatology (Oxford, England)* 53(4):746–756. doi: 10.1093/rheumatology/ket426

- Polachek A, Furer V, Zureik M, Nevo S, Mendel L, Levartovsky D, Wollman J, Aloush V, Tzemah R, Elalouf O, Anouk M, Berman M, Kaufman I, Lahat Y, Sarbagil-Maman H, Borok S, Broyde A, Eder L, Paran D, Iluz M, Eshed I, Elkayam O (2022) Ultrasound, magnetic resonance imaging and radiography of the finger joints in psoriatic arthritis patients. *Rheumatology (Oxford, England)* 61(2):563–571. doi: 10.1093/rheumatology/keab272
- Pouw JN, Olde Nordkamp MAM, van Kempen T, Concepcion AN, van Laar JM, van Wijk F, Spierings J, Leijten EFA, Boes M (2022) Regulatory T cells in psoriatic arthritis: an IL-17A-producing, Foxp3intCD161 + ROR γ t + ICOS + phenotype, that associates with the presence of ADAMTSL5 autoantibodies. *Scientific reports* 12(1):20675. doi: 10.1038/s41598-022-24924-w
- Puchner R (ed) (2017) *Rheumatologie aus der Praxis. Entzündliche Gelenkerkrankungen - mit Fallbeispielen. Spondyloarthritiden*, 3rd edn. Springer-Verlag GmbH Deutschland
- Qiu J, Yuan Y, Li Y, Haley C, Mui UN, Swali R, Mohan C, Tying SK, Wu T (2020) Discovery of IgG4 Anti-Gliadin Autoantibody as a Potential Biomarker of Psoriasis Using an Autoantigen Array. *Proteomics. Clinical applications* 14(2):e1800114. doi: 10.1002/prca.201800114.
- Queiro R, Sarasqueta C, Belzunegui J, Gonzalez C, Figueroa M, Torre-Alonso JC (2002) Psoriatic spondyloarthropathy: a comparative study between HLA-B27 positive and HLA-B27 negative disease. *Seminars in arthritis and rheumatism* 31(6):413–418. doi: 10.1053/sarh.2002.33470
- Radtke MA, Reich K, Beikert F, Augustin M (2011) Psoriasisarthritis. Eine interdisziplinäre Herausforderung (Psoriasis arthritis. An interdisciplinary challenge). *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 62(10):779-90; quiz 791-2. doi: 10.1007/s00105-011-2243-5
- Radtke MA, Reich K, Blome C, Rustenbach S, Augustin M (2009) Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 23(6):683–691. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03159.x
- Raimondo A, Lembo S, Di Caprio R, Donnarumma G, Monfrecola G, Balato N, Ayala F, Balato A (2017) Psoriatic cutaneous inflammation promotes human monocyte differentiation into active osteoclasts, facilitating bone damage. *European journal of immunology* 47(6):1062–1074. doi: 10.1002/eji.201646774
- Rajendran CP, Ledge SG, Rani KP, Madhavan R (2003) Psoriatic arthritis. *The Journal of the Association of Physicians of India* 51:1065–1068
- Redeker I, Albrecht K, Kekow J, Burmester GR, Braun J, Schäfer M, Zink A, Strangfeld A (2022) Risk of herpes zoster (shingles) in patients with rheumatoid arthritis under biologic, targeted synthetic and conventional synthetic DMARD treatment: data from the German RABBIT register. *Annals of the rheumatic diseases* 81(1):41–47. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220651
- Reich K, Krüger K, Mössner R, Augustin M (2009) Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of

- 1511 patients with plaque-type psoriasis. *The British journal of dermatology* 160(5):1040–1047. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.09023.x
- Rendon A, Schäkel K (2019) Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *International journal of molecular sciences* 20(6). doi: 10.3390/ijms20061475
- Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW (2017) Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. *Clinical therapeutics* 39(11):2216–2229. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.09.011
- Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM (2003) Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *The Journal of clinical investigation* 111(6):821–831. doi: 10.1172/JCI16069
- Rivas-Santiago B, Hernandez-Pando R, Carranza C, Juarez E, Contreras JL, Aguilar-Leon D, Torres M, Sada E (2008) Expression of cathelicidin LL-37 during Mycobacterium tuberculosis infection in human alveolar macrophages, monocytes, neutrophils, and epithelial cells. *Infection and immunity* 76(3):935–941. doi: 10.1128/IAI.01218-07
- Rosenberger C, Solovan C, Rosenberger AD, Jinping L, Treudler R, Frei U, Eckardt K-U, Brown LF (2007) Upregulation of hypoxia-inducible factors in normal and psoriatic skin. *The Journal of investigative dermatology* 127(10):2445–2452. doi: 10.1038/sj.jid.5700874
- Rote Liste Service GmbH (2024) Rote Liste 2024. Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte), 64. Ausgabe. Rote Liste Service GmbH, Frankfurt am Main
- Saalmann G, Schlange-Schöningen H (1998) Die Psoriasis. Geschichte und Therapie vom Altertum bis zur Gegenwart. G. Saalmann, Herford
- Salaffi F, Carotti M, Beci G, Di Carlo M, Giovagnoni A (2019a) Radiographic scoring methods in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *La Radiologia medica* 124(11):1071–1086. doi: 10.1007/s11547-019-01001-3
- Salaffi F, Carotti M, Di Donato E, Di Carlo M, Luchetti MM, Ceccarelli L, Giovagnoni A (2019b) Preliminary validation of the Simplified Psoriatic Arthritis Radiographic Score (SPARS). *Skeletal radiology* 48(7):1033–1041. doi: 10.1007/s00256-018-3124-0
- Salaffi F, Gutierrez M, Carotti M (2014) Ultrasound versus conventional radiography in the assessment of bone erosions in rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology* 32(1 Suppl 80):S85-90
- Sato S, Hasegawa M, Nagaoka T, Takamatsu Y, Yazawa N, Ihn H, Kikuchi K, Takehara K (1998) Autoantibodies against calpastatin in sera from patients with systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology* 25(11):2135–2139
- Schett G (2014) Bone formation in psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2013 Annual Meeting. *The Journal of rheumatology* 41(6):1218–1219. doi: 10.3899/jrheum.140173
- Schett G, Lories RJ, D'Agostino M-A, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, McGonagle D (2017) Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nature reviews. Rheumatology* 13(12):731–741. doi: 10.1038/nrrheum.2017.188

- Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS (2010) Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 69(8):1441–1447. doi: 10.1136/ard.2009.122259
- Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, Smolen JS (2016) Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Annals of the rheumatic diseases* 75(5):811–818. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207507
- Schön MP (2019) Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis and Other Inflammatory Disorders. *Frontiers in immunology* 10:1764. doi: 10.3389/fimmu.2019.01764
- Sieper J, Poddubnyy D (2017) Axial spondyloarthritis. *Lancet (London, England)* 390(10089):73–84. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4
- Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, Dubreuil M, Dunham J, Husni ME, Kenny S, Kwan-Morley J, Lin J, Marchetta P, Mease PJ, Merola JF, Miner J, Ritchlin CT, Siaton B, Smith BJ, van Voorhees AS, Jonsson AH, Shah AA, Sullivan N, Turgunbaev M, Coates LC, Gottlieb A, Magrey M, Nowell WB, Orbai A-M, Reddy SM, Scher JU, Siegel E, Siegel M, Walsh JA, Turner AS, Reston J (2019) Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 71(1):5–32. doi: 10.1002/art.40726
- Smolen JS, Schoels M, Aletaha D (2015) Disease activity and response assessment in psoriatic arthritis using the Disease Activity index for PSoriatic Arthritis (DAPSA). A brief review. *Clinical and experimental rheumatology* 33(5 Suppl 93):S48-50
- Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R (2014) Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Annals of the rheumatic diseases* 73(1):3–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204317
- Snijckers RPM, Foks AC (2024) Adaptive immunity and atherosclerosis: aging at its crossroads. *Frontiers in immunology* 15:1350471. doi: 10.3389/fimmu.2024.1350471
- Sokolova MV, Simon D, Nas K, Zaiss MM, Luo Y, Zhao Y, Rech J, Schett G (2020) A set of serum markers detecting systemic inflammation in psoriatic skin, enthesal, and joint disease in the absence of C-reactive protein and its link to clinical disease manifestations. *Arthritis research & therapy* 22(1):26. doi: 10.1186/s13075-020-2111-8
- Späh F (2008) Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *The British journal of dermatology* 159 Suppl 2:10–17. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08780.x
- Springate DA, Parisi R, Kontopantelis E, Reeves D, Griffiths C, Ashcroft DM (2016) Incidence, prevalence and mortality of patients with psoriasis: a U.K. population-based cohort study. *The British journal of dermatology* 176(3):650–658. doi: 10.1111/bjd.15021
- Stachwitz P, Debatin JF (2023) Digitalisierung im Gesundheitswesen: heute und in Zukunft (Digitalization in healthcare: today and in the future). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 66(2):105–113. doi: 10.1007/s00103-022-03642-8

- Stöcker W (2017) Antikörper gegen Gliadin. Springer Medizin Verlag GmbH & Springer Verlag GmbH, Teile von SpringerNature
- Sych K, Nold SP, Pfeilschifter J, Vutukuri R, Meisterknecht J, Wittig I, Frank S, Goren I (2023) Expression of PKM2 in wound keratinocytes is coupled to angiogenesis during skin repair in vivo and in HaCaT keratinocytes in vitro. *J Mol Med* 101(1-2):151–169. doi: 10.1007/s00109-022-02280-6
- Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, van Voorhees AS, Gelfand JM (2017) Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *Journal of the American Academy of Dermatology* 76(3):377–390. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064
- Tămaş M-M, Filippucci E, Becciolini A, Gutierrez M, Di Geso L, Bonfiglioli K, Voulgari PV, Salaffi F, Grassi W (2014) Bone erosions in rheumatoid arthritis: ultrasound findings in the early stage of the disease. *Rheumatology (Oxford, England)* 53(6):1100–1107. doi: 10.1093/rheumatology/ket484
- Tan S, Wang R, Ward MM (2015) Syndesmophyte growth in ankylosing spondylitis. *Current opinion in rheumatology* 27(4):326–332. doi: 10.1097/BOR.0000000000000179
- Taylor W, Gladman DD, Helliwell P, Marchesoni A, Mease PJ, Mielants H (2006) Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis and rheumatism* 54(8):2665–2673. doi: 10.1002/art.21972
- Tenazinha C, Barros R, Fonseca JE, Vieira-Sousa E (2022) Histopathology of Psoriatic Arthritis Synovium—A Narrative Review. *Frontiers in medicine* 9:860813. doi: 10.3389/fmed.2022.860813
- Terato K, Do C, Chang J, Waritani T (2016) Preventing further misuse of the ELISA technique and misinterpretation of serological antibody assay data. *Vaccine* 34(39):4643–4644. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.08.007
- Thomas K, Lazarini A, Kaltsonoudis E, Voulgari PV, Drosos AA, Repa A, Sali AMI, Sidiropoulos P, Tsatsani P, Gazi S, Evangelia A, Boki KA, Katsimbri P, Boumpas D, Fragkiadaki K, Tektonidou MG, Sfrikakis PP, Karagianni K, Sakkas LI, Grika EP, Vlachoyiannopoulos PG, Evangelatos G, Iliopoulos A, Dimitroulas T, Garyfallos A, Melissaropoulos K, Georgiou P, Areti M, Georganas C, Vounotrypidis P, Georgiopoulos G, Kitas GD, Vassilopoulos D (2021) Incidence, risk factors and validation of the RABBIT score for serious infections in a cohort of 1557 patients with rheumatoid arthritis. *Reumatologia* 60(5):2223–2230. doi: 10.1093/rheumatology/keaa557
- Tian F, Mauro TM, Li Z (2019) The pathological role of Wnt5a in psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of cellular and molecular medicine* 23(9):5876–5883. doi: 10.1111/jcmm.14531
- Tiilikainen A, Lassus A, Karvonen J, Vartiainen P, Julin M (1980) Psoriasis and HLA-Cw6. *The British journal of dermatology* 102(2):179–184. doi: 10.1111/j.1365-2133.1980.tb05690.x
- Tinazzi I, Adami S, Zanolin EM, Caimmi C, Confente S, Girolomoni G, Gisondi P, Biasi D, McGonagle D (2012) The early psoriatic arthritis screening questionnaire: a simple and fast method for the identification of arthritis in patients with psoriasis. *Rheumatology (Oxford, England)* 51(11):2058–2063. doi: 10.1093/rheumatology/kes187

- Triantafyllias K, Heller C, Blasi M de, Galle PR, Schwarting A (2020) Diagnostic Value of Optical Spectral Transmission in Rheumatoid Arthritis: Associations with Clinical Characteristics and Comparison with Joint Ultrasonography. *The Journal of rheumatology* 47(9):1314–1322. doi: 10.3899/jrheum.190650
- Triantafyllias K, Liverakos S, Schwarting A (2023) Neuer diagnostischer Algorithmus der optisch-spektralen Transmissionsbildgebung (HandScan) zur Erfassung aller Fingergelenke: Erste Daten bei PatientInnen mit Psoriasis Arthritis. German Medical Science GMS Publishing House. Deutscher Rheumatologiekongress 2023, 51. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), 37. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie (DGORh), 33. Jahrestagung der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR). doi: 10.3205/23dgrh017
- Tucker LJ, Coates LC, Helliwell PS (2019) Assessing Disease Activity in Psoriatic Arthritis: A Literature Review. *Rheumatology and Therapy* 6(1):23–32. doi: 10.1007/s40744-018-0132-4
- van Gorkom T, van Arkel GHJ, Voet W, Thijsen SFT, Kremer K (2021) Consequences of the Edge Effect in a Commercial Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Diagnosis of Lyme Neuroborreliosis. *Journal of clinical microbiology* 59(8):e0328020. doi: 10.1128/JCM.03280-20
- Vekić-Mužević M, Tomić L, Pondeljak N, Lazić Mosler E (2023) Positivity of celiac disease-specific antibodies and non-celiac hypersensitivity in psoriasis. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica* 32(3):87–92
- Visser MJE, Venter C, Roberts TJ, Tarr G, Pretorius E (2021) Psoriatic disease is associated with systemic inflammation, endothelial activation, and altered haemostatic function. *Scientific reports* 11(1):13043. doi: 10.1038/s41598-021-90684-8
- Vittecoq O, Salle V, Jouen-Beades F, Krzanowska K, Ménard JF, Gayet A, Fardellone P, Tauveron P, Le Loët X, Tron F (2001) Autoantibodies to the 27 C-terminal amino acids of calpastatin are detected in a restricted set of connective tissue diseases and may be useful for diagnosis of rheumatoid arthritis in community cases of very early arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 40(10):1126–1134. doi: 10.1093/rheumatology/40.10.1126
- Vivekanantham A, McGagh D, Coates LC (2021) Current treatments and recommendations for Psoriatic Arthritis. *Best practice & research. Clinical rheumatology* 35(2):101680. doi: 10.1016/j.berh.2021.101680
- Wan J, Wang S, Haynes K, Denburg MR, Shin DB, Gelfand JM (2013) Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)* 347:f5961. doi: 10.1136/bmj.f5961
- Wassenberg S (2015) Radiographic scoring methods in psoriatic arthritis. *Clinical and experimental rheumatology* 33(5 Suppl 93):S55-9
- Willan R (1816) *Die Hautkrankheiten und ihre Behandlung. Systematisch beschrieben. Erster Hauptteil, welcher die ersten vier Ordnungen des Systems in eben so vielen Bänden enthält, vol 1*, Breslau

- Wohlrab J (2019) Grundlagen der Pharmakologie biologischer Arzneimittel (Basics of the pharmacology of biopharmaceuticals). *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 70(12):926–933. doi: 10.1007/s00105-019-04502-4
- Wu JJ, Penfold RB, Primatesta P, Fox TK, Stewart C, Reddy SP, Egeberg A, Liu J, Simon G (2017) The risk of depression, suicidal ideation and suicide attempt in patients with psoriasis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 31(7):1168–1175. doi: 10.1111/jdv.14175
- Xu Q, He L, Yin Y (2023) Risk of herpes zoster associated with JAK inhibitors in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in pharmacology* 14:1241954. doi: 10.3389/fphar.2023.1241954
- Yang Q, Qu L, Tian H, Hu Y, Peng J, Yu X, Yu C, Pei Z, Wang G, Shi B, Zhang F, Zhang Y (2011) Prevalence and characteristics of psoriatic arthritis in Chinese patients with psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 25(12):1409–1414. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.03985.x
- Yuan Y, et al (2019a) Identification of novel autoantibodies in psoriasis using an autoantigen array. Supporting Information. *Methods for ELISA*
- Yuan Y, Qiu J, Lin Z-T, Li W, Haley C, Mui UN, Ning J, Tying SK, Wu T (2019b) Identification of Novel Autoantibodies Associated With Psoriatic Arthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 71(6):941–951. doi: 10.1002/art.40830
- Zhu K-J, Zhu C-Y, Shi G, Fan Y-M (2013) Meta-analysis of IL12B polymorphisms (rs3212227, rs6887695) with psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheumatology international* 33(7):1785–1790. doi: 10.1007/s00296-012-2637-4
- Ziade N, Bou Absi M, Baraliakos X (2022) Peripheral spondyloarthritis and psoriatic arthritis sine psoriase: are we dealing with semantics or clinically meaningful differences? *RMD open* 8(2). doi: 10.1136/rmdopen-2022-002592
- Ziegeler K, Eshed I, Diekhoff T, Hermann KG (2020) Imaging of Joints and Bones in Autoinflammation. *Journal of clinical medicine* 9(12). doi: 10.3390/jcm9124074