

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der Ludwig-Maximilians-Universität
(Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke)
Sektion für Rheumatologie und Klinische Immunologie
Leiter: Prof. Dr. med. Hendrik Schulze-Koops

**Longitudinale Untersuchung zum Einsatz der
hochauflösenden Arthrosonographie zur Diagnostik
und Aktivitätsbeurteilung bei Patienten mit früher
Psoriasisarthritis**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität

vorgelegt von
Anna Maria Malchus
aus Berlin

2015

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität**

Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Hendrik Schulze-Koops

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. med. Jörg C. Prinz

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter:

Dr. med. Axel Nigg

Dr. med. Mathias Grünke

Dekan:

Prof. Dr. Dr.h.c. Maximilian Reiser, FACP,
FRCR

Tag der mündlichen Prüfung

09.07.2015

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Epidemiologie.....	1
1.2	Einordnung in die rheumatischen Erkrankungen.....	2
1.3	Ätiologie und Pathogenese.....	2
1.4	Klinik.....	4
1.5	Diagnostik.....	6
1.5.1	Diagnosekriterien.....	6
1.5.2	Bildgebung	6
1.5.2.1	Röntgen.....	6
1.5.2.2	Magnetresonanztomographie	7
1.5.2.3	Sonographie	8
1.5.2.4	Szintigraphie.....	9
1.6	Labor	9
1.7	Therapie	10
1.8	Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit.....	11
2	Studiendesign	13
2.1	Patientengruppe	13
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	13
2.3	Erhebungszeitraum	13
2.4	Methoden	14
2.4.1	Epidemiologische Daten	14
2.4.2	CASPAR-Kriterien	14
2.4.3	Laborparameter	15
2.4.4	Klinische Untersuchung	15
2.4.5	Sonographie	18
2.4.6	Röntgen.....	22
2.4.7	Fragebögen	23
2.4.8	Klinisches Ansprechen	24
2.4.9	Statistik.....	25
3	Ergebnisse.....	26
3.1	Deskriptiver Teil.....	26
3.1.1	Baseline.....	26
3.1.1.1	Patienten	26
3.1.1.2	Klinische Untersuchung	28
3.1.1.3	Sonographie	30
3.1.1.4	Röntgen.....	32
3.1.2	Follow up nach 3, 6 und 12 Monaten	34
3.1.2.1	Patienten	34

3.1.2.2	Klinische Untersuchung	34
3.1.2.3	Sonographie	35
3.1.2.4	Röntgen.....	38
3.2	Korrelationen	39
3.2.1	Baseline.....	39
3.2.2	3 Monate	40
3.2.3	6 Monate	41
3.2.4	12 Monate	41
3.3	Therapieansprechen nach MDA/EULAR.....	42
3.3.1	3 Monate	42
3.3.2	6 Monate	46
3.3.3	12 Monate	47
3.4	Subklinische Synovitis	48
3.5	Übereinstimmung der Messverfahren	50
3.5.1	Baseline.....	50
4	Diskussion	52
5	Zusammenfassung und Ausblick.....	65
6	Tabellenverzeichnis	67
7	Abkürzungsverzeichnis	69
8	Literaturverzeichnis	71
	Eidesstattliche Versicherung	78
	Danksagung.....	79

1 Einleitung

Die Psoriasisarthritis ist eine vermutlich genetisch determinierte, chronische, entzündliche Erkrankung des muskuloskelettalen Apparats. Die Psoriasis und Psoriasisarthritis sind häufig mit extrakutanen und extraartikulären Manifestationen wie Morbus Crohn und Uveitis vergesellschaftet. Zudem besteht eine Assoziation mit Erkrankungen des metabolischen Syndroms und Herz-Kreislauf-Erkrankungen [1].

Schon im 19. Jahrhundert wurde ein Zusammenhang zwischen Psoriasis und Arthritis beschrieben [2], seitdem gibt es zahlreiche Bemühungen, die Erkrankung zu klassifizieren, zu diagnostizieren, die Pathogenese zu verstehen und sie mit diesem Wissen besser zu therapieren.

1.1 Epidemiologie

Die Psoriasisarthritis ist eine häufige Erkrankung. Sie tritt mit einer Prävalenz von 0,1% auf; die Prävalenz der Psoriasis in der Bevölkerung liegt bei 1,5%, wovon etwa 5 bis 40% eine Gelenkbeteiligung entwickeln [3-6]. Somit ist die Erkrankung weiter verbreitet als bisher angenommen. Dies kann zum einen an den unterschiedlichen angewendeten Diagnosekriterien oder dem vermehrten Einsatz anderer Diagnostikverfahren liegen, zum anderen an einer neuen Sensibilisierung für die Zusammenhänge von Psoriasis und Arthritis, was zu einer frühzeitigeren Diagnose führt. Bei ungefähr 60% der Patienten beginnt die Gelenkbeteiligung nach der kutanen Manifestation. Bei 20% treten diese Veränderungen zeitgleich auf. Ebenfalls bei 20% treten die Arthritiden vor der Erstmanifestation einer Psoriasis auf, was dann als Psoriasisarthritis sine Psoriasis bezeichnet wird [1].

Die Erkrankungsraten unterscheiden sich je nach geographischer und ethnischer Zugehörigkeit. Kaukasier sind häufig stärker betroffen als andere Volksgruppen [7].

Der Inzidenzgipfel der Psoriasisarthritis liegt zwischen dem 45. und 54. Lebensjahr, grundsätzlich kommt die Krankheit aber in allen Altersgruppen vor. Männer und Frauen erkranken annähernd gleich häufig (m:w 1,3:1) [5].

1.2 Einordnung in die rheumatischen Erkrankungen

Die Psoriasisarthritis gehört zu den rheumatischen Erkrankungen. Sie wird genauer zur Gruppe der Spondylarthropathien gezählt, zu denen außerdem die ankylosierende Spondylitis, die reaktive Arthritis, die Arthritis bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und die undifferenzierte Spondylarthritis gehören. Mit einer Prävalenz von 1,9% handelt es sich bei den Spondylarthropathien um die häufigste Untergruppe rheumatischer Erkrankungen neben der rheumatoiden Arthritis [8].

Die Psoriasisarthritis kann in weitere Subgruppen unterteilt werden. Eine allgemein anerkannte Einteilung stammt von Moll und Wright [9]:

Tabelle 1: Klassifikation der Psoriasisarthritis nach Moll und Wright

1.	Arthritis der DIP-Gelenke	5%
2.	asymmetrische Oligoarthritis	70%
3.	symmetrische Polyarthritis	15%
4.	axiale Beteiligung	5%
5.	Arthritis mutilans	5%

DIP: distales Interphalangealgelenk

Neuere Studien zeigen allerdings eine andere und wenig stringente Verteilung. Es kommt zu Überlappungen zwischen den Subtypen und Veränderungen im Krankheitsverlauf [10].

1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die genauen Ursachen der Psoriasis und auch der Psoriasisarthritis sind noch nicht abschließend geklärt.

Es ist anzunehmen, dass es sich um eine genetisch determinierte Erkrankung handelt, wobei weitere exogene und immunologische Faktoren eine wichtige Rolle zu spielen scheinen. Es konnte gezeigt werden, dass 15% der Verwandten eines Indexpatienten mit Psoriasisarthritis ebenfalls daran erkranken und 30 bis 45% eine Psoriasis entwickeln [11]. Bei eineiigen Zwillingen besteht eine Konkordanzrate von 30 bis 40% [12]. Die Vererbung erfolgt weder eindeutig dominant noch rezessiv; das Vererbungsmuster spricht für eine multigenetische Erkrankung, bei der bestimmte Krankheitsallele, die von mehreren Genen kodiert werden, für die Krankheitsexpression notwendig sind. Bisher konnten mehrere Loci auf verschiedenen Chromosomen identifiziert werden; bei der Psoriasisarthritis liegt eine erhöhte Assoziation mit Genloci auf den Chromosomen 6p, 17q, 10q und 16q vor [12], wobei die beiden erst genannten eine Prädisposition für

beide Erkrankungen, die Schuppenflechte und die damit verbundene Arthritis, darstellen.

Bei der Entstehung der Erkrankung kommt den HLA-Antigenen eine sehr wichtige Bedeutung zu, wobei der genaue Zusammenhang zwischen den HLA-Antigenen und der Psoriasisarthritis noch unklar ist. Bemerkenswert ist, dass die verschiedenen Subtypen der Psoriasis und Psoriasisarthritis sich genetisch unterscheiden. Eine Psoriasisarthritis mit einer Psoriasis vom Typ 1, d.h. einer Manifestation vor dem 40. Lebensjahr, ist eher auf das HLA-Cw06 und HLA-DRB107-Allel zurückzuführen. Bei einem Patienten mit Psoriasisarthritis und einer Psoriasis Typ 2, also einer Erstmanifestation nach dem 40. Lebensjahr, besteht eine Assoziation mit HLA-B27 und HLA-B39 [11].

Es gibt außerdem weitere Kandidatenregionen außerhalb der HLA-Regionen wie z.B. das KIR (Killer-cell-Ig-like) [13] oder CARD15 [14].

Bei der psoriatischen Haut und dem Gelenkbefall bestehen ähnliche Pathomechanismen. Bisher wird von einer klassischen Autoimmunerkrankung ausgegangen, wobei potentielle Antigene bislang nicht nachgewiesen wurden.

Neben den genetischen Faktoren sind immunologische Mechanismen an der Krankheitsentstehung beteiligt. Eine wichtige Rolle kommt dem Zusammenspiel vom angeborenen und erworbenen Immunsystem als auch Zellen wie Keratinozyten und Fibroblasten zu. Zytokine, insbesondere TNF- α sind wesentlich an der Aufrechterhaltung der Entzündungsreaktion beteiligt [15]. Durch die Aktivierung antigenpräsentierender Zellen wie dendritische Zellen in der Epidermis bzw. Dermis oder Makrophagen bilden diese Botenstoffe wie TNF- α oder IL-23, was wiederum zur Differenzierung CD4-positiver T-Zellen in spezialisierte T-Helferzellen wie Th1 und Th17 führt. Diese T-Zellen produzieren Mediatoren, die eine Kaskade inflammatorischer Reaktionen unter anderem in Haut, Synovialis und Entesen auslöst. Die Th17-Zellen aktivieren über IL-17A Makrophagen sowie Fibroblasten und wirken so proinflammatorisch. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Psoriasisarthritis die T-Zellen ein höheres Potenzial zur Differenzierung in Th17-Zellen aufweisen und vermehrt TH17-Zellen im peripheren Blut sowie in der Synovialflüssigkeit vorkommen [16].

Für die Polarisierung der T-Zellen spricht, dass Krankheiten, die dem Th2-Immunmuster folgen, wie z.B. solche aus dem atopischen Formenkreis, bei Psoriasis-Patienten 50-mal seltener vorkommen als in der restlichen Bevölkerung [1].

Die Krankheitsexpression kann bei einigen Patienten durch verschiedene exogene Faktoren getriggert werden, dazu zählen insbesondere Infektionen mit Streptokokken und Staphylokokken, außerdem Medikamente wie Lithium, Chloroquin, β -Blocker und vorangegangene Traumata [17, 18].

Interessant ist hierbei, dass die Streptokokkenantigene strukturelle Ähnlichkeiten zu Keratinen aufweisen und somit die Hypothese einer antigen-vermittelten Immunreaktion unterstützen.

Zusammenfassend handelt es sich um eine multifaktorielle Erkrankung, bei der eine Vielzahl von potentiellen Pathomechanismen noch Gegenstand der aktuellen Forschung sind.

1.4 Klinik

Die Psoriasisarthritis stellt aufgrund der verschiedenen Manifestationsformen ein heterogenes Krankheitsbild dar. Unter dem Begriff Psoriasisarthritis werden alle mit der Schuppenflechte zusammen auftretenden Manifestationen am Bewegungsapparat erfasst wie Arthritis, Enthesitis, Daktylitis, Sakroiliitis und Spondylitis [19].

McGonagle führte das Konzept des „synovio-enthelial complex“ ein. Es setzt sich zusammen aus dem Knochen an der Entese, einer faserknorpeligen Übergangszone und allen ansetzenden Weichteilen. Diese pathomorphologische Besonderheit unterscheidet die Psoriasisarthritis von anderen entzündlichen Gelenkerkrankungen und spielt bei der Entwicklung der Psoriasisarthritis vermutlich eine entscheidende Rolle [20, 21].

Übergeordnet wird die Psoriasisarthritis zur Gruppe der Spondylarthritiden gezählt, so dass es Überschneidungen mit anderen Subtypen aus dieser Kategorie, aber auch mit der rheumatoiden Arthritis gibt. Die klinische Trias setzt sich zusammen aus erstens dem Hautbefall mit erythrosquamösen Plaques mit silberweißer Schuppung bevorzugt an den Streckseiten der Extremitäten, in der Anal- und Sakralregion und des Capillitiums. Hinzu kommt zweitens häufig Nagelveränderungen an Fingern oder Zehen, wobei Tüpfel-, Ölflecken-, Krümelnägel und die Onycholyse beschrieben werden können. Den dritten und letzten Punkt der Trias bildet die Arthritis [22]. Der Gelenkbefall ist durch ein breites Spektrum verschiedener Subtypen charakterisiert, die u.a. in dem Klassifikationssystem von Moll und Wright beschrieben wurden. Der Verlauf und das Verteilungsmuster sind in der Regel sehr variabel [23].

Typische klinische Charakteristika der Psoriasisarthritis sind ein subakutes Auftreten der Symptome und ein zumeist asymmetrischer Befall. Zu Beginn der Erkrankung sind häufig nur einzelne Gelenke betroffen, vor allem die kleinen Gelenke der Hände und Füße. Die Schmerzen, die der Patient angibt, sind vom entzündlichen Typ. Sie treten vor allem in Ruhe und auch nachts auf, Bewegung verbessert die Symptomatik. Morgensteifigkeit kann vorkommen, fehlt aber manchmal selbst bei hochaktiven Verläufen.

Beschrieben wird, dass die peripheren Gelenke bei der Psoriasisarthritis im Vergleich zur rheumatoiden Arthritis weniger druckschmerzhaft sind, obwohl entzündungstypische Veränderungen vorhanden sind [24]. Festgestellt wurde außerdem, dass häufig klinisch keine Schwellung auftritt, was dafür spricht, dass bei dieser Erkrankung initial eher eine Enthesitis, Periostitis und Capsulitis zugrunde liegt und nicht primär eine exsudative Synovitis [10]. In Abgrenzung zu anderen rheumatischen Erkrankungen ist der Befall im Strahl charakteristisch. Das heißt, dass mehrere Gelenke eines Fingers betroffen sind. Typisch ist des Weiteren die Daktylitis, eine diffuse Finger- oder Zehenschwellung mit Beteiligung der Sehnen und Weichteile. Pathognomonisch für die Psoriasisarthritis ist der radiologische Befund mit einem Nebeneinander von sowohl osteodestruktiven als auch osteoproliferativen Veränderungen. Diese typischen klinischen und radiologischen Merkmale können auch in Abwesenheit von Hauterscheinungen die Diagnose Psoriasisarthritis sine psoriasis rechtfertigen [19, 25]. Veränderungen an den Finger- und Zehennägeln sieht man bei 90% der Patienten mit Psoriasisarthritis, aber nur bei 40% der Patienten mit isolierter Schuppenflechte. Interessant in diesem Zusammenhang ist auch, dass die Synovitis der distalen Interphalangealgelenke bei Nagelbeteiligung häufiger vorkommt; es scheint eine direkte Verbindung zwischen Nagelbefall und Entzündung der Endphalangen zu geben [26]. Festzuhalten ist, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität der Arthritis und dem Schweregrad des psoriatischen Befalls gibt [27]. Bestimmte Formen der Psoriasis sind im höheren Maße mit der Psoriasisarthritis assoziiert: Psoriasis capillitii und inversa, Nagelpsoriasis, Psoriasis pustulosa.

Studien zeigten eine Assoziation der Psoriasisarthritis mit Komorbiditäten vor allem aus dem Kreis des metabolischen Syndroms wie Diabetes mellitus, Hypertonus, Adipositas und Hyperlipidämie [28].

Die Langzeitverläufe sind sehr unterschiedlich und eine Beurteilung der Prognose ist oft schwierig. Sicher ist aber die frühere Annahme, es handele sich um eine harmlose Erkrankung, die nur wenige Gelenke beträfe und auch auf längere Sicht nur mit geringen Gelenkdestruktionen einhergehe, nicht zu halten. Innerhalb eines Zeitraums von 2 Jahren nach der Diagnose tritt bei 47 % der Patienten eine erosive Erkrankung auf [26]. Heute weiß man um die erheblichen Folgen für Gesundheit und Lebensqualität der Betroffenen. Studien haben ein signifikant erhöhtes Sterblichkeitsrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ergeben [29].

1.5 Diagnostik

Durch die Heterogenität der Erkrankung und die unterschiedlichen Manifestationsformen, fehlende krankheitsspezifische Biomarker und in der Frühphase oft unauffällige Röntgenbefunde, ist es häufig schwierig die Diagnose zu stellen. Die Diagnostik stützt sich vor allem auf die Anamnese und klinische Untersuchung. Die Wertigkeit der bildgebenden Verfahren gerade in der Diagnostik der Frühphase der Erkrankung muss sich noch herausstellen.

1.5.1 Diagnosekriterien

Es gibt verschiedene Versuche die Psoriasisarthritis zu klassifizieren. Am weitesten verbreitet sind seit 2005 die CASPAR-Kriterien (s. Tabelle 1). CASPAR steht für **C**IASsification criteria for the diagnosis of **P**soriatic **A**rthritis. Diese Kriterien beruhen auf einer großangelegten internationalen Studie, in der die verschiedenen Klassifikationssysteme nach Vasey & Espinoza, Bennett, Gladman, McGonagle, Moll & Wright, European Spondylarthropathy Study Group und Fournie bei 588 Patienten mit Psoriasisarthritis und einer fast genauso großen Kontrollgruppe verglichen wurden [30]. In dieser Studie haben die daraus entwickelten CASPAR-Kriterien eine Spezifität von 98,7% und eine Sensitivität von 91,4% gezeigt. Wie die Autoren selber diskutieren bleibt fraglich, inwiefern man die Kriterien auf die Frühphase der Erkrankung anwenden kann.

Trotzdem stellen die CASPAR-Kriterien durch ihre doch hohe Sensitivität und Spezifität und ihre gute Handhabbarkeit ein hilfreiches Instrument dar. Sowohl in klinischen Studien als auch in der Praxis haben sie sich als Goldstandard etabliert.

1.5.2 Bildgebung

Bei der Psoriasisarthritis kommen prinzipiell die gleichen bildgebenden Verfahren wie bei der rheumatoiden Arthritis zum Einsatz. Allerdings müssen doch grundlegende Unterschiede für beide Erkrankungen bei der Beurteilung der Befunde beachtet werden.

1.5.2.1 Röntgen

Wie bei der rheumatoiden Arthritis gehört das konventionelle Röntgen von Händen und Füßen zur Standarddiagnostik. Bei klinischem Verdacht auf einen axialen Befall sollten auch die Iliosakralgelenke und die Wirbelsäule geröntgt werden [31]. Die Unterschiede zur rheumatoiden Arthritis liegen vor allem in der Asymmetrie des Befalls, der häufig betroffenen distalen Interphalangealgelenke und der Koexistenz von Knochenan- und -abbau [32]. In der Frühphase der Erkrankung sind häufig noch keine radiologischen

Veränderungen vorhanden und fehlen bei einigen Patienten auch bei längerem Krankheitsverlauf gänzlich.

Pathognomonisch sind gleichzeitig nebeneinander auftretende osteoproliferative und osteodestruktive Veränderungen. Die Proliferationen gehen vom Periost aus und manifestieren sich vor allem als ossifizierende Capsulitis, wodurch sogenannte „Mausohren“ entstehen, zudem bilden sich Protuberanzen und kortikale Knochenverdickungen, metadiaphysäre Periostreaktionen und auch Abnormitäten an den Entesen [31]. Typische Destruktionen äußern sich als Erosionen, Gelenkspaltverschmälerungen, Ankylosen und Mutilationen. Die Knochenzerstörungen beidseits des Gelenkköpfchens und die Aushöhlung der gegenüberliegenden Gelenkpfanne führen zu dem charakteristischen Bild des „Pencil-in-cup“. Das Gegenstück dazu ist die knöcherne Ankolyse, die zu einer Versteifung des Gelenkes führen kann. Charakteristischerweise sind bei der Psoriasisarthritis vor allem die distalen Interphalangealgelenke betroffen und die Hände insgesamt stärker als die Füße [33]. Die Sakroiliitis präsentiert sich in der Psoriasisarthritis im Gegensatz zur klassischen ankylosierenden Spondylitis oft asymmetrisch [34]. Nicht übersehen werden dürfen aber auch Manifestationen an Kiefer-, Sternoklavikular- und Manubriosternalgelenk, die bei klinischem Verdacht gezielt untersucht werden müssen.

Für die Rheumatoide Arthritis wurden zur Quantifizierung der Veränderungen Scoring-Methoden entwickelt, die in abgewandelter Form auf die Psoriasisarthritis übertragen werden. Für die peripheren Gelenke gehören der modifizierte Steinbrocker-Score, die Sharp-Methode [35], die nach Van der Heijde modifizierte Sharp-Methode [36] sowie der Psoriasis-Arthritis-Rating-Score [32] dazu.

1.5.2.2 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie MRT ist ein geeignetes Verfahren, um entzündliche Gelenkveränderungen, aber auch Veränderungen der Weichteile, des Sehnen-Band-Apparats und knöcherne Erosionen darzustellen. Sie ist unter Standardeinstellungen eine vom Untersucher unabhängige Methode, allerdings teuer und nicht überall verfügbar.

Die MRT zeichnet sich durch eine größere Sensitivität bei der Detektion von Synovialitiden, Tendovaginitiden, Enthesitiden und Daktylitiden aus, als klinische Untersuchung und konventionelles Röntgen, insbesondere im Initialstadium der Erkrankung [37, 38]. Für die rheumatoide Arthritis konnte die Wertigkeit als Prädiktor für den weiteren Krankheitsverlauf gezeigt werden [39-41]. Besondere Bedeutung hat die MRT für das Achsenskelett, da sie eine überlagerungsfreie Abbildung aller relevanten Strukturen

bietet. Die Erweiterung des Untersuchungsverfahrens durch eine Kontrastmitteldarstellung mittels Gadolinium-DTPA macht es möglich, den Grad der Entzündungsaktivität einzuschätzen und eine entzündliche Beteiligung von nicht-entzündlichen Erkrankungen zu differenzieren [19, 42]. Das Komitee Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials OMERACT hat 2009 einen vorläufigen MRT-Score für die Evaluation von entzündlichen und destruktiven Veränderungen in betroffenen Händen entwickelt, das psoriatic arthritis magnetic resonance image scoring system PsAMRIS [41].

1.5.2.3 Sonographie

Die hochauflösende Arthrosonographie ist wie die MRT geeignet, um die Gelenke, Sehnen und Entesen darzustellen. Der B-Bild-Modus (brightness-mode) ermöglicht die Beurteilung der anatomischen Veränderungen wie synoviale Hypertrophie und Ergüsse. Die erhöhte Durchblutung der Synovitis, Tenosynovitis, Enthesitis als Zeichen der Aktivität von Entzündungen kann mit der Power-Doppler-Einstellung (PD) ebenfalls erfasst werden. Dieses Verfahren hat sich in der Rheumatologie nicht nur für die Diagnostik etabliert, sondern besonders auch für die Beurteilung des Therapieeffekts und Intervention wie therapeutische Injektionen. Es hat sich für die rheumatoide Arthritis herausgestellt, dass die Sonographie sensibler für Entzündungen und Destruktionen ist als das konventionelle Röntgen und die klinische Untersuchung [43-46]. Des Weiteren konnte für die rheumatoide Arthritis herausgearbeitet werden, dass die PD-Aktivität mit der Krankheitsaktivität, den Entzündungsparametern und histologischen wie MRT-Befunden korreliert [47]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die sonographischen Befunde auch mit dem Ausmaß des therapeutischen Ansprechens korrelieren [48, 49]. Typische Pathomorphologien der Psoriasisarthritis wie Synovitis, Enthesitis, Daktylitis und Erosionen sind im Ultraschall gut detektierbar. Für die axiale Beteiligung an den Sakroiliakalgelenken und der Wirbelsäule ist die Sonographie nicht geeignet, dies ist das Spezialgebiet der MRT. Möglich sind noch eine sonographische Mitbeurteilung der Haut und Nägel. Dieses Verfahren wurde aber nur in wenigen Studien erprobt und konnte sich bisher nicht durchsetzen [6]. Für die rheumatoide Arthritis wurden verschiedene Ultraschall-Scores entwickelt [50]. Backhaus hat über einen reduzierten semiquantitativen Score, den „German US7-Score“ publiziert, der als erster Score die Weichteilveränderungen und die Knochenerosionen kombiniert berücksichtigt [48]. Für die Psoriasisarthritis gibt es noch keinen Ultraschall-Score, der den Besonderheiten dieser Erkrankung gerecht wird.

1.5.2.4 Szintigraphie

Mit der Szintigraphie lassen sich in einem Untersuchungsgang Entzündungsherde im gesamten Körper lokalisieren. Das Knochenszintigramm hat sich als sensitiver als klinische Untersuchung und konventionelles Röntgen unter Verlust an Spezifität herausgestellt. In einer Studie zur frühen Psoriasisarthritis war die szintigraphisch auffällige Anzahl an Gelenken und Entesen dreimal größer als die der klinischen Befunde. Die Ultraschalluntersuchung bestätigte diese entdeckten Pathologien auch bei den klinisch stummen Strukturen [51]. Eine andere Studie vergleicht den Technetium Diphosphat Uptake bei 12 Patienten mit einer Schuppenflechte assoziierten Arthritis und 12 Patienten, die ebenso lange an anderen Hauterkrankungen leiden. Alle eingeschlossenen Probanden waren frei von Symptomen und Entzündungszeichen an den Gelenken. Bei der Psoriasisarthritis kam es zu einer höheren Aufnahme des Technetium Diphosphates als in der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass dieses Verfahren nützlich für die Detektion von entzündlichen Herden inklusive subklinischer Gelenkveränderungen sein kann [52], die Detailauflösung ist jedoch der MRT und Sonographie deutlich unterlegen. Aufgrund der Strahlenbelastung kann die Untersuchung zudem nicht beliebig oft wiederholt werden und stellt daher heute kein Routineverfahren mehr da.

1.6 Labor

Für die Psoriasisarthritis existieren im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis keine charakteristischen Laborparameter. Die unspezifischen Entzündungsparameter wie Blutsenkungsgeschwindigkeit BSG und das C-reaktive Protein CRP sind nur bei ungefähr der Hälfte der Patienten erhöht [19, 29]. Es finden sich aber Hinweise darauf, dass die BSG und das CRP eine prognostische Bedeutung haben. Ein hoher Wert ($> 15\text{mm/h}$) zum Zeitpunkt der Erstmanifestation ist mit einer schnelleren Progression und einer erhöhten Mortalität verbunden [19, 29]. Bei einem kleinen Prozentsatz von Patienten (2%) findet sich ein leicht erhöhter Rheumafaktor [53]. Die Seronegativität wird in den CASPAR-Kriterien mit einem Punkt berücksichtigt, ein positiver Wert schließt die Diagnose aber im Gegensatz zu früher eingesetzten Kriterien nicht aus. 14% der Patienten haben einen klinisch signifikant erhöhten ANA-Titer [53].

HLA-B27 ist bei 50 bis 70% der Patienten mit einem axialen Befall positiv, jedoch nur bei 15 bis 20% der Patienten mit peripherem Gelenkbefall.

1.7 Therapie

Die Behandlung der Psoriasisarthritis erfolgt annähernd analog zu der der rheumatoiden Arthritis bzw. der ankylisierenden Spondylitis. Erprobte Therapieprinzipien wurden auf die Psoriasisarthritis übertragen und in randomisierten klinischen Studien validiert [54].

Für die Psoriasisarthritis stehen mehrere Therapiestufen zur Verfügung: Nichtsteroidale Antirheumatika NSAR, disease-modifying anti-rheumatic drugs DMARDs, Biologika [55]. Initial werden die Patienten oft mit NSAR bzw. Coxiben behandelt. Dies vor allem bei milden Verläufen mit fehlendem Nachweis von radiologischen Veränderungen. Dabei steht die Symptomlinderung im Vordergrund, einen krankheitsmodifizierenden oder progressionshemmenden Einfluss bieten diese Medikamente nicht. Lokal kommen Glukokortikoid-Injektionen in einzelne Gelenke in Frage. Bei persistierender Synovitis, Funktionseinschränkungen oder radiologischen Veränderungen werden Basismedikamente wie Sulfasalazin, Methotrexat, Leflunomid und Ciclosporin eingesetzt. Aus dieser als DMARD bezeichneten Gruppe zählt Methotrexat als Mittel der Wahl analog zur rheumatoiden Arthritis. Es gilt weltweit als Standardtherapie, obwohl die Evidenzlage für die Wirksamkeit bei der Psoriasisarthritis unzureichend ist [54]. Trotzdem sollte laut Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie DGRh [56] bei einer polyartikulären peripheren Arthritis ein adäquater Versuch mit einer Basistherapie in der Regel über 6 Monate unternommen werden. Wenn danach kein ausreichendes Ansprechen auf die Therapie gegeben ist, ist der Einsatz von Biologika indiziert.

Zu den Biologika gehören die Tumornekrosefaktor (TNF)- α -Blocker. TNF- α ist ein proinflammatorisches Zytokin, das eine bedeutende Rolle in den kutanen und muskuloskelettalen Entzündungsprozessen spielt. In der Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der ankylisierenden Spondylitis und der Psoriasisarthritis zählt dieses Therapieprinzip mittlerweile zur etablierten Standardtherapie [57].

Seit Sommer 2013 ist der Wirkstoff Ustekinumab auch zur Behandlung der Psoriasisarthritis zugelassen. Es handelt sich um einen rein humanen monoklonalen IgG-Antikörper, der durch Hemmung der Zytokine Interleukin 12 und 23 den Th1- und Th17-Zytokinpfad unterbricht. Es ist indiziert bei Patienten, die auf einen Therapieversuch mit DMARD nicht ausreichend angesprochen haben und kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat gegeben werden [58].

Mit dem neuen Wissen um die schnelle Progression, den aggressiven destruierenden Verlauf und die neuen Möglichkeiten der Therapie, gewinnt die Frühdiagnostik zunehmend an Bedeutung. Denn nur durch rechtzeitiges Erkennen und Handeln kann die

körperliche Funktionsfähigkeit wie auch die Lebensqualität der Patienten langfristig erhalten werden.

1.8 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Die Psoriasisarthritis ist eine chronische, entzündliche Erkrankung der peripheren Gelenke, Entesen, Sehnen und des Achsenskeletts. Die Erkrankung führt zu erheblichen Folgen für die Gesundheit und Lebensqualität der Patienten, die unter Schmerzen, Funktionseinschränkungen und einem signifikant erhöhten Sterblichkeitsrisiko leiden. Durch den konsequenten frühzeitigen Einsatz von Basistherapeutika wie Methotrexat sowie durch Einführung der TNF-Blocker haben sich neue Therapiemöglichkeiten eröffnet, durch die der Krankheitsverlauf substantiell beeinflusst werden kann. So kommt der Frühdiagnostik ein neuer Stellenwert zu [59]. Daraus ergeben sich die Notwendigkeit sensativer Methoden zur Frühdiagnostik der Psoriasisarthritis und eines geeigneten Verfahrens zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs und zum Monitoring der Therapie. Dafür bietet sich die Arthrosonographie an.

Die Vorteile der Sonographie sind vielseitig. Sie stellt eine zuverlässige Methode bei erfahrenen Untersuchern dar, mit der Weichteile und Gelenke sehr gut abgebildet werden können. Zudem eignet sie sich für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs und Therapieeffekts. Für den Rheumatologen bietet sie die Möglichkeit einer gezielten Fortsetzung seiner klinischen Untersuchung. Ultraschallgeräte sind in der Regel flächendeckend verfügbar, so dass schnell vor Ort in der Praxis bzw. Ambulanz Befunde erhoben und daraus Konsequenzen gezogen werden können. Die Methode ist kostengünstig, die Untersuchung für den Patienten risikofrei, ohne Strahlenbelastung und damit unbegrenzt wiederholbar. Bisher konnten in vielen Studien zur rheumatoiden Arthritis die Vor- und Nachteile der einzelnen bildgebenden Verfahren herausgestellt werden. Zugleich haben Studien aber auch gezeigt, dass sich die Psoriasisarthritis deutlich von der rheumatoiden Arthritis unterscheidet.

Die vorliegende Arbeit hat daher folgende Zielsetzungen:

- Beurteilung der Wertigkeit einer standardisierten Ultraschalluntersuchung als diagnostisches Verfahren bei der frühen Psoriasisarthritis
- Vergleich der Arthrosonographie mit der standardisierten klinischen Untersuchung und der konventionellen Röntgenuntersuchung auf Ebene der einzelnen Gelenke

- Prospektive Analyse der Sensitivität für Veränderungen des sonographischen Scores im Vergleich zu klinischen Aktivitätsparametern bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie
- Analyse der Wertigkeit eines sonographischen Summenscores als prognostischer Parameter in Bezug auf das klinische und radiologische Outcome
- Untersuchung des Ausmaßes und Beurteilung der klinischen und prognostischen Bedeutung der subklinischen Synovitis
- Erfassung von epidemiologischen Daten und klinischen Charakteristika der Früh-Psoriasisarthritis-Patienten wie Verteilungsmuster, Subtyp, Komorbiditäten, Psoriasis-Typ.

2 Studiendesign

2.1 Patientengruppe

In die Studie wurden 60 Patienten mit einer frühen Psoriasisarthritis einbezogen.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war eine gesicherte, vom Dermatologen bestätigte Psoriasis und aktuelle Gelenkbeschwerden, wobei die Schmerzen auf der *Visuellen Analogskala* VAS mit mindestens 30/100 angegeben werden sollten. Um möglichst das frühe Stadium der Erkrankung zu erfassen, sollten die Beschwerden nach Angabe des Patienten nicht länger als 5 Jahre bestehen, aber wenigstens schon 4 Wochen. Der Begriff der frühen Psoriasisarthritis ist weder für die Haut- noch für die Gelenkmanifestation in der Literatur näher definiert. Als wesentliches Kriterium in der vorliegenden Studie gilt daher der Umstand, dass die Patienten nicht mit krankheitsmodifizierenden bzw. immunmodulatorischen Medikamenten wie Methotrexat oder TNF-Inhibitoren vortheraپیert wurden. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, die an den zu untersuchenden Gelenken Traumata oder Operationen in der Anamnese angegeben haben und zum Zeitpunkt der Diagnose unter offensichtlich anderen Erkrankungen litten wie Arthrose, Gicht oder rheumatoide Arthritis.

2.3 Erhebungszeitraum

Insgesamt wurden 60 Patienten in die prospektiv angelegte Studie in der Rheumaeinheit der Medizinischen Klinik IV der Ludwig-Maximilians-Universität München eingeschlossen. Der Untersuchungszeitraum begann im Oktober 2010 und endete im Juli 2013. Die Psoriasisarthritis-Patienten wurden über einen Zeitraum von einem Jahr begleitet und die Daten zum Zeitpunkt 0 sowie nach 3, 6 und 12 Monaten erhoben.

2.4 Methoden

2.4.1 Epidemiologische Daten

Es wurden epidemiologische Daten wie Alter und Geschlecht erfasst, außerdem die Erstmanifestation und Erkrankungsdauer sowie die aktuelle Therapie der Schuppenflechte und die mit ihr assoziierte Arthritis. Die Psoriasis und Psoriasisarthritis-Subtypen wurden genauer differenziert. Bei der Schuppenflechte wurden dabei die Formen Psoriasis vulgaris, pustulosa, inversa, capitis, guttata und eine vorhandene Nagelbeteiligung erfasst. Bei der Psoriasisarthritis erfolgte eine Unterteilung nach folgenden Manifestationen: die Monarthritis, Oligoarthritis (2-4 Gelenke), Polyarthritis (>4 Gelenke), Daktylitis, Enthesitis, Befall der distalen Interphalangealgelenke und der entzündliche Rückenschmerz. Zudem wurde die Familienanamnese in Hinblick auf Erkrankungen aus diesem Formenkreis abgefragt. Berücksichtigt wurden noch die Komorbiditäten, die häufig mit der Psoriasisarthritis vergesellschaftet sind: Adipositas, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und stattgehabte kardiovaskuläre Ereignisse.

2.4.2 CASPAR-Kriterien

Zur Sicherung der Diagnose dienten die etablierten CASPAR-Kriterien [30]. Dabei handelt es sich auf Grund ihrer höheren Spezifität primär um Klassifikationskriterien. In der Praxis werden sie allerdings häufig zur Diagnosestellung herangezogen.

Tabelle 2: CASPAR Kriterien 2005

Entzündliche Gelenkerkrankung (Arthritis, Enthesitis oder entzündlicher Rückenschmerz)		
Und mind. 3 oder mehr folgender Kriterien		
1.	Aktuelle Psoriasis (2 Punkte)	Diagnose durch Rheumatologen
oder	Psoriasisanamnese	Anamnese durch Patienten oder Arzt
oder	Familienanamnese Psoriasis	bei Verwandten 1. oder 2. Grades
2.	Psoriatische Nageldystrophie	inkl. Onchyolyse, Pitting, Hyperkeratose
3.	Negativer Rheumafaktor	bevorzugt ELISA
4.	Aktuelle Daktylitis	Schwellung ganzer Finger oder Zeh
oder	Daktylitisanamnese	dokumentiert durch Rheumatologen
5.	Röntgenzeichen einer juxta-artikulären Knochenneubildung	in Standardaufnahme der Hände und Füße, ausgeschlossen Osteophyten

Dabei wird vorausgesetzt, dass bei dem Patienten eine entzündliche Gelenkerkrankung mit Schmerzen und/oder Schwellungen vorliegt. Zusätzlich müssen 3 weitere Punkte erfüllt werden, wobei eine aktuell vorhandene Schuppenflechte mit 2 Punkten gewertet wird. Weiterhin werden die Anamnese, auch die Familienanamnese, eine Nagelbeteiligung, die Seronegativität für Rheumafaktor, eine Daktylitis und typische Röntgenbefunde berücksichtigt.

2.4.3 Laborparameter

Folgende Laborparameter wurden bei jeder Visite bestimmt: CRP (Normwert <5mg/l) und die BSG (Normwert alters- und geschlechtsabhängig). Diese Werte dienen auch zur Berechnung weiterer Scores wie dem Disease Activity Score *DAS28* [60, 61] bzw. dem *DAS28-CRP* [62, 63].

2.4.4 Klinische Untersuchung

Zum Zeitpunkt 0 sowie nach 3, 6 und 12 Monaten wurden die Patienten einer umfangreichen klinischen Untersuchung unterzogen und mehrere etablierte Aktivitätsparameter erhoben.

Für die Erfassung wurden die etablierten Methoden Tender Joint Count (TJC), Swollen Joint Count (SJC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES), Leeds Daktylitis Index (LDI), VAS, Health Assessment Questionnaire (HAQ) und der Psoriasis area and severity index (PASI) verwendet. Außerdem wurde der Krankheitsaktivitätsindex DAS berechnet.

Der TJC68 umfasst 68 Gelenke, zu denen die distalen und proximalen Interphalangealgelenke (DIP, PIP) und die Metacarpo- bzw. Metatarsophalangealgelenke (MCP, MTP) der Hände und Füße beidseits sowie Ellenbogen, Schulter, Hüfte, Knie und Sprunggelenk zählen. Diese werden auf Druckschmerzhaftigkeit getestet und die einzelnen auffälligen Gelenke addiert. Ebenso wird beim SJC66 verfahren, in dem die Gelenke mit palpablen Schwellungen erfasst werden, ausgenommen die Hüftgelenke, bei denen klinisch der Druckschmerz, aber keine Schwellung beurteilt werden kann. In der Praxis sind die auf 28 Gelenke gekürzten Versionen TJC28 und SJC28 üblich, zu denen jeweils beidseits Schulter-, Ellenbogen-, Handgelenke, Fingergelenke PIP 1-5 und MCP 1-5 sowie die Kniegelenke gewertet werden. Diese Versionen wurden bisher nur für die rheumatoide Arthritis validiert und können bei der Psoriasisarthritis unter Vorbehalt angewendet werden [60].

Mittels des MASES kann die entzündliche Beteiligung der Enthesen beurteilt werden. Dabei wird beidseits die Druckdolenz des ersten und siebten kostosternalen Übergangs, der Spina iliaca anterior und posterior superior, des Beckenkamms, des Processus spinosus des 5. Lendenwirbelkörpers und der proximalen Insertion der Achillessehne auf einer Skala von 0=kein Schmerz bis 3=starker Schmerz bewertet und zu einem Score addiert [64]. Der MASES wurde für Spondylarthritiden im Allgemeinen entwickelt, zeigte aber in Studien auch bei der Psoriasisarthritis eine gute Korrelation mit den anderen klinischen Parametern [65].

Die subjektive Einschätzung des Erkrankten und des Untersuchers zur globalen Krankheitsaktivität wird mit Hilfe der VAS angegeben. Auf dieser Skala von 0 (=bester Zustand) bis 100 (=schlechtester Zustand) geben Arzt und Patient unabhängig voneinander ihre Beurteilung an. Analog dazu wird bei der VAS zur Beurteilung der subjektiven Schmerzintensität verfahren (0=kein Schmerz bis 100=stärkste vorstellbare Schmerzen).

Der LDI [66, 67] ist eine Messmethode, um den Schweregrad der Daktylitis zu quantifizieren. Bei auffälligen Fingern und Zehen wird mit dem Dactylometer der Umfang in cm gemessen. Dieser Wert wird mit dem entsprechenden kontralateralen Finger oder Zeh verglichen. Falls dieser ebenfalls geschwollen sein sollte, wird ein Standardreferenzwert herangezogen. Es wird die Ratio zwischen den ermittelten Werten gebildet und berücksichtigt, wenn der betroffene Teil auch als schmerzhaft angegeben wurde. Bei mehreren Daktylitiden wird die Summe aus den Quotienten gebildet.

Für die Beurteilung der von psoriatischen Läsionen befallenen Haut wird der PASI verwendet [68]. Der Score gibt den Schweregrad der Läsionen und die Ausbreitung an. Betrachtet werden Kopf, Rumpf, Arme und Beine. Dabei werden die Erscheinungen Erythem, Infiltration und Schuppung von 0=nicht vorhanden, 1=leicht, 2=mäßig, 3=stark bis 4=sehr stark angegeben. Außerdem wird die befallene Körperoberfläche abgeschätzt und mit 0=kein Befall, 1=unter 10%, 2=10-30%, 3=30-50%, 4=50-70%, 5=70-90%, 6=90-100% angegeben. Aus der Summe der Hautläsionen und der zugeordneten Zahl für die Ausdehnung des Befalls der jeweiligen Region wird das Produkt gebildet, dieses wird mit einem Faktor korrigiert, der den prozentualen Anteil der jeweiligen Körperregion an der Gesamtoberfläche berücksichtigt, die einzelnen Ergebnisse werden dann summiert und ergeben den Score. Der berechnete Wert liegt in 0,1er-Schritten zwischen 0 und 72. Werte unter 7 Punkten sprechen für eine leichte Erkrankung, zwischen 7 und 12 für eine mittelschwere Form und über 12 Punkte für einen schweren Verlauf [69].

Der DAS ist ein validiertes Messinstrument zur quantitativen Beurteilung der Krankheitsaktivität bei rheumatoider Arthritis und mit Einschränkungen, da nicht alle Charakteristika der Erkrankung berücksichtigt werden, auch für die Psoriasisarthritis [60, 61, 70]. Er liegt in verschiedenen Modifikationen vor, wobei der DAS28 die am häufigsten gebrauchte Version ist. In dem mehrdimensionalen Summenscore werden objektive und subjektive Parameter berücksichtigt.

Folgende Variable gehen ein:

- TJC28 und SJC28
- Blutsenkungsgeschwindigkeit BSG nach Westergren in mm/h
- Beurteilung der globalen Krankheitsaktivität durch den Patienten (VAS 0-100)

Diese werden gewichtet zur Berechnung des DAS28 herangezogen.

$$\text{DAS28} = 0,28 \sqrt{\text{Anzahl geschwollener Gelenke}} + 0,56 \sqrt{\text{Anzahl druckdolenter Gelenke}} + 0,7 * \ln \text{BSG} + 0,014 * (\text{VAS})$$

Daneben wurde eine modifizierte Formel validiert, für deren Berechnung der CRP-Wert anstatt der BSG verwendet wird.

$$\text{DAS-CRP} = 0,28 \sqrt{\text{Anzahl geschwollener Gelenke}} + 0,56 * \sqrt{\text{Anzahl druckdolenter Gelenke}} + 0,36 * \ln (\text{CRP}-1) + 0,96 + 0,014 * \text{VAS}$$

Der DAS ist kontinuierlich und erreicht Werte von 0 bis 10. Der Score dient in der Praxis vor allem zur Beurteilung des Therapieerfolgs und kann nach den European League Against Rheumatism EULAR-Response-Kriterien für die rheumatoide Arthritis [71] folgendermaßen interpretiert werden:

Ein DAS28 >5,1 steht für eine hohe Krankheitsaktivität; bei einem Persistieren auf diesem Niveau bzw. einer Reduktion um weniger als 1,2 geht man von einem ungenügenden Therapieansprechen aus. Werte zwischen 3,2 und 5,1 sind definiert als mittlere Krankheitsaktivität. Bei Senkung des Wertes um mindestens 1,2 und Erreichen eines Absolutwertes von ≤3,2 spricht man von einem guten Therapieergebnis.

Tabelle 3: EULAR-Response-Kriterien

Aktueller DAS	Aktueller DAS28	Verbesserung	des DAS bzw.	DAS28
		$> 1,2$	$>0,6 \leq 1,2$	$\leq 0,6$
$\leq 2,4$	$\leq 3,2$	gut	mäßig	fehlend
$> 2,4 \leq 3,7$	$>3,2 \leq 5,1$	mäßig	mäßig	fehlend
$> 3,7$	$> 5,1$	mäßig	fehlend	fehlend

2.4.5 Sonographie

Im Rahmen der Studie kam das hochauflösende real-time Farbdoppler-Ultraschallgerät MyLab70 von der Firma Esaote zur Anwendung. Die Arthrosonographie wurde mit hochfrequenten Linearschallköpfen mit einer Frequenzbreite von 6-18 MHz durchgeführt.

Zwei Einstellungen kamen beim Ultraschall zum Einsatz. Zunächst der am häufigsten verwendete B-Modus, auch Grey-scale (GS) genannt, da das Bild in schwarz-weiß dargestellt wird.

Die PD-Bilder entstehen ebenfalls durch Schallwellen, die auf sich bewegende Grenzflächen treffen. Dabei wird ein Teil der Schallwellen mit anderer Frequenz reflektiert als er einfällt. Diese Interferenz kann farblich in das B-Bild integriert werden. Die Anzahl der Farbpunkte korreliert mit dem Blutfluss [72].

Mit Hilfe des B-Bildes können anatomische Veränderungen wie synoviale Hypertrophie und Ergüsse, bei zugänglichen Regionen auch oberflächliche Knochenläsionen gut dargestellt werden. Die PD-Einstellung eignet sich hingegen für die Beurteilung der gesteigerten Durchblutung, die wiederum mit der Entzündungsaktivität korreliert.

Je nach der zu untersuchenden Gelenkregion wird die Schallfrequenz ausgewählt. Eine hohe Schallfrequenz hat eine niedrige Eindringtiefe, aber dafür eine bessere Auflösung, so dass immer die höchstmögliche Frequenz gewählt wird.

Nach der 7. OMERACT-Konferenz 2004 gelten folgende Definitionen für die arthrosonographischen Befunde [73]:

Erguss: abnormales echoarmes oder echofreies intraartikuläres Material, verschieblich und komprimierbar, ohne Doppler-Signal

Synoviale Hypertrophie:	abnormales echoarmes intraartikuläres Gewebe, nicht verschieb- und komprimierbar, Doppler-Signal vorhanden
Tenosynovitis:	echoarmes oder echofreies verdicktes Gewebe mit oder ohne Flüssigkeit innerhalb der Sehnenscheide, eventuell Doppler-Signal, darstellbar in 2 senkrecht zueinander stehenden Ebenen
Erosionen:	in 2 senkrecht zueinander stehenden Ebenen darstellbare intraartikuläre Diskontinuität der Knochenoberfläche

Jeder Patient wurde zu Beginn, nach 3, 6 und 12 Monaten von einem für die klinischen und radiologischen Befunde verblindeten Untersucher sonographiert. In etwa 45 Minuten wurde angelehnt an die 2001 von Backhaus veröffentlichten Richtlinien für muskuloskeletalen Ultraschall in der Rheumatologie eine standardisierte Ultraschalluntersuchung von 56 Gelenken (Ellenbogen, Handgelenk, MCP-Gelenke, PIP- und DIP-Gelenke der Finger, Knie, Sprunggelenk, MTP-Gelenke, PIP-Gelenke der Zehen beidseits), Beuge- und Strecksehnen der Finger und Zehen, sowie 10 Enthesen (beidseits Epicondylus humerus radialis und ulnaris, Patella-, Quadrizeps-, Achillessehne) durchgeführt [72]. Die Befunde wurden zeitgleich in einen Untersuchungsbogen eingetragen und später ausgewertet. Die Bilder wurden elektronisch gespeichert. Für ein reproduzierbares Ergebnis wurden definierte Standarduntersuchungsebenen [74-77] verwendet. Die obere Extremität wurde am sitzenden Patienten untersucht.

Die Standardeinstellungen für die Ellenbogen waren der anteriore Längsschnitt von humeroradial und humeroulnar zur Beurteilung der jeweiligen Gelenkanteile in Extension und Supination. Außerdem wurde die Fossa olecrani im posterioren Längs- und Querschnitt angeschaut, wofür der Proband den Arm in 90° Flexion hielt. Zusätzlich zum Gelenk wurden noch die Enthesen am Epicondylus humerus radialis und ulnaris im lateralen und medialen Längsschnitt dargestellt.

Im Longitudinal- und Transversalschnitt wurde die Carpusregion von dorsal, palmar und ulnar auf Synovitis und Tenosynovitis untersucht. Für die Untersuchung von dorsal wurde das Handgelenk von radial nach ulnar mit dem Schallkopf abgefahren, von palmar wurde die Schnittebene parallel zum Nervus medianus gelegt und die Ansicht von ulnar wurde mit dem Schallkopf parallel zur Sehne des Musculus extensor carpi ulnaris dargestellt.

Die Gelenke und Sehnen der Finger wurden von palmar und dorsal sonographiert, die Hände des Patienten wurden hierfür in Neutral-Null-Stellung auf einem Untersuchungstisch positioniert. Zunächst wurden die Hände auf den Handrücken gelegt und jedes

einzelne Fingergelenk von radial nach ulnar und von proximal nach distal dargestellt, ebenso wurde dorsalseitig vorgegangen.

Tabelle 4: Arthrosonographie obere Extremität

Region	Ebene	Pathologie	Einstellung	Graduierung GS
Ellenbogen	humeroradial, humeroulnar	Synovitis	Anteriorer Längsschnitt	0 = normal 1 = Kapsel parallel zum Humerus 2 = Kapsel gerade 3 = Kapselanhebung konvex
	Fossa olecranii	Synovitis	Posteriorer Längs-, Querschnitt	0 = normal 1 = mild 2 = mäßig 3 = schwer
	Epicondylus humerus radialis, ulnaris	Enthesitis	Lateraler und medialer Längsschnitt	0 = unauffällig 1 = pathologisch
Handgelenk	Radio-ulnar- karpalgelenk	Synovitis	Dorsaler, palmarer, ulnarer Längsschnitt	0 = normal 1 = mild 2 = mäßig 3 = schwer
	Karpaltunnel	Tenosynovitis	Palmarer Längsschnitt parallel zum N. medianus, Querschnitt	0 = unauffällig 1 = pathologisch
	M. extensor carpi ulnaris	Tenosynovitis	Ulnarer Längsschnitt parallel zur Sehne	0 = unauffällig 1 = pathologisch
Finger	MCP	Synovitis	Dorsaler und palmarer Längsschnitt	0 = normal 1 = Kapsel unterhalb Caput Os metacarpale 2 = Kapsel in Höhe des Caput 3 = Kapsel oberhalb des Caput
	PIP	Synovitis	Dorsaler und palmarer Längsschnitt	0 = normal 1 = Kapsel unterhalb Caput Phalanx proximalis 2 = Kapsel in Höhe des Caput 3 = Kapsel oberhalb des Caput
	DIP	Synovitis	Dorsaler und palmarer Längsschnitt	0 = normal 1 = mild 2 = mäßig 3 = schwer
	MCP, PIP, DIP	Tenosynovitis	Dorsaler und palmarer Längsschnitt	0 = unauffällig 1 = pathologisch

IP: Interphalangealgelenk, PIP: proximales Interphalangealgelenk, DIP: distales Interphalangealgelenk MCP: Metacarpophalangealgelenk, MTP: Metatarsophalangealgelenke

Die untere Extremität wurde am liegenden Patienten untersucht.

Beim Knie wurde ein Längs- und Querschnitt von suprapatellar in Neutralstellung unter Anspannung des Quadrizepsmuskels durchgeführt, außerdem von infrapatellar, medial und lateral.

Pathologische Veränderungen des Sprunggelenkes und der umgebenden Strukturen wurden sonographisch durch einen anterioren, perimalleolaren lateralen und medialen Longitudinal- und Transversalschnitt bei angewinkelten Beinen mit fest auf die Unterla-

ge gestellten Füßen erkannt. Für die Untersuchung der Achillessehnen sollte sich der Fuß im rechten Winkel zum Unterschenkel befinden. Mit dem Schallkopf wurde die Sehne längs vom Calcaneus nach proximal abgefahren, für den Transversalschnitt wurde die Sonde um 90° gedreht.

Die Zehengelenke MTP und PIP wurden im anterioren Längsschnitt sonographiert. Da die plantare Darstellung aus anatomischen Gründen sehr schwierig ist, wurde darauf verzichtet.

Tabelle 5: Arthrosonographie untere Extremität

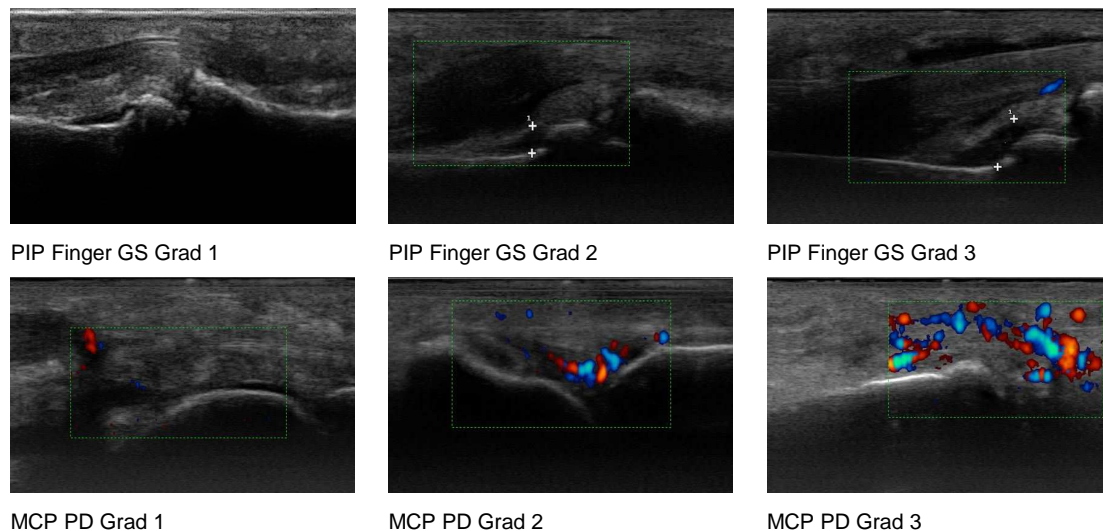
Region	Ebene	Pathologie	Einstellung	Graduierung GS
Knie	suprapatellar	Synovitis	Suprapatellarer Längs- und Querschnitt in Neutralposition	0 = normal 1 = geringe parallele Kapselanhebung 2 = geradlinig angehoben 3 = konvex angehoben
	Medial/lateral	Synovitis	Längsschnitt	0 = normal 1 = Kapsel parallel zum Knochen 2 = Kapsel in Gelenkspalthöhe geradlinig angehoben 3 = Kapsel konvex angehoben
	Quadrizepssehne	Enthesitis	Suprapatellarer Querschnitt	0 = unauffällig 1 = pathologisch
	Ligamentum patellae	Enthesitis	Infrapatellarer Querschnitt	0 = unauffällig 1 = pathologisch
Sprunggelenk	Oberes und unteres Sprunggelenk	Synovitis	Anteriorer Längs- und Querschnitt	0 = normal 1 = mild 2 = mäßig 3 = schwer
	M. tibialis anterior/posterior M. peroneus longus/brevis	Tenosynovitis	Perimalleolarer lateraler/medialer Längs- und Querschnitt	0 = unauffällig 1 = pathologisch
	Achillessehne	Enthesitis	Posteriorer Längs- und Querschnitt	0 = unauffällig 1 = pathologisch
Zehen	MTP, PIP	Synovitis	Dorsaler Längsschnitt	0 = normal 1 = mild 2 = mäßig 3 = schwer

IP: Interphalangealgelenk, PIP: proximales Interphalangealgelenk, DIP: distales Interphalangealgelenk MCP: Metacarpophalangealgelenk, MTP: Metatarsophalangealgelenke

Für die semiquantitative Graduierung der Synovitis im GS gilt 0=nicht vorhanden, 1=mild, schmaler echoarmer oder echofreier Saum in der Gelenkkapsel, 2=moderat, parallel zum Gelenk abgehobene Kapsel, 3= stark, deutlich erweiterte Gelenkkapsel.

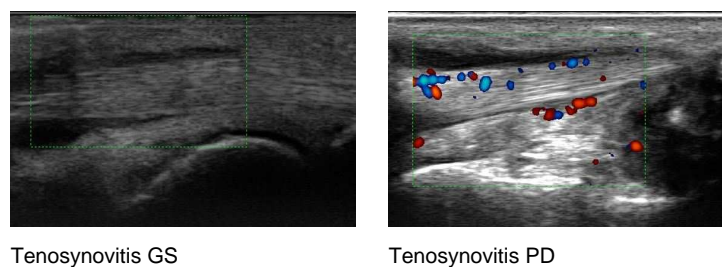
Die PD-Ergebnisse zur Synovitis wurden ebenfalls semiquantitativ beurteilt. Grad 0=kein Dopplersignal, Grad 1=einzelne Signale, Grad 2=mehrere konfluierende Signale, Grad 3=konfluierende Signale in >50% des Synoviums [48].

Abbildung 1: Graduierung der Synovitis im GS und PD



Die Enthesitis und Tenosynovitis wurden im GS und PD eingeteilt in 0=nicht vorhanden und 1=vorhanden.

Abbildung 2: Tenosynovitis GS und PD



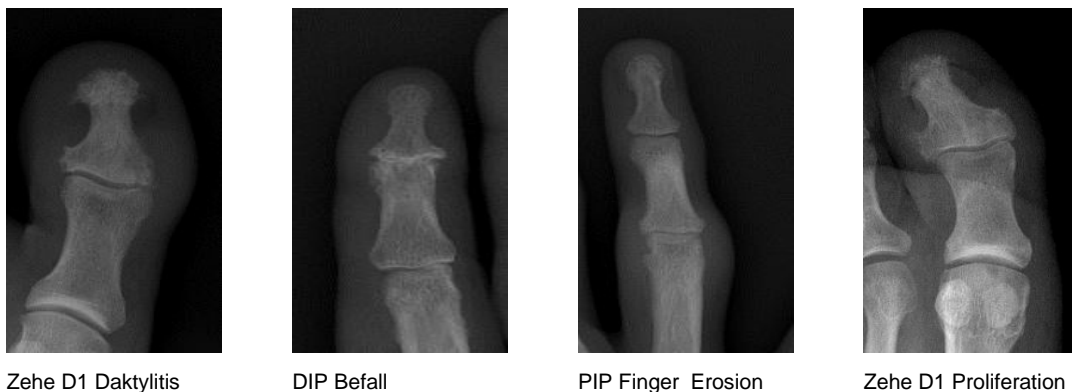
Aus diesen Werten wurde durch Addition der Gradeinteilungen jeweils ein Synovitis-, Enthesitis- und Tenosynovitis-Score gebildet. Für den semiquantitativen Synovitis-Score wurden die Graduierungen der Gelenkentzündungen im GS- und PD-Modus summiert, ebenso wurde für die Tenosynovitis verfahren, woraus sich der Tenosynovitis-Score ergab. Für die Entzündung der Sehnenansätze wurde ein Enthesitis-Score berechnet. Die Summation der drei Scores wurde als Gesamtscore definiert.

2.4.6 Röntgen

Bei der ersten Visite und nach 12 Monaten wurde ein in Anlehnung an die Empfehlung der Kommission Bildgebende Verfahren der DGRh standardisiertes Röntgenbild der

Hände und Vorfüße im dorsovolaren bzw. dorsoplantaren Strahlengang aufgenommen. Die dabei erfassten Gelenke (Handgelenk, Fingergelenke mit MCP, PIP/IP, DIP, Fußgelenke MTP, PIP/IP, DIP) wurden durch einen erfahrenen und für klinische sowie sonographische Befunde verblindeten Rheumatologen auf vorhandene erosive und proliferative Vorgänge am Knochen beurteilt. Als Erosion wurde eine Unterbrechung der Grenzlamelle gewertet.

Abbildung 3: Röntgen Erosionen und Proliferationen



Für den Vergleich der unterschiedlichen Methoden klinische Untersuchung, Sonographie und Röntgen auf Einzelgelenkebene wurden die radiologisch aufgenommenen Gelenke nach 0=nicht vorhandene Pathologien und 1=sichtbare arthritische Veränderung bewertet.

2.4.7 Fragebögen

Der Selbstbeurteilungsfragebogen HAQ erfasst bei den Patienten standardisiert Einschränkungen im Alltag. Die Patienten wurden alle 3 Monate befragt.

Der HAQ dient der Erfassung der Behinderung durch eine rheumatische Erkrankung. Er wurde 1980 zum ersten Mal publiziert und seitdem kontinuierlich modifiziert [78]. Angesprochen werden die praktischen Fähigkeiten des täglichen Lebens in 8 Bereichen wie Ankleiden/Körperpflege, Mobilität, Nahrungsaufnahme und Hausarbeit. Der Patient beurteilt von 0 bis 3, inwiefern er die Verrichtungen ohne Schwierigkeiten, mit einigen, mit großen Schwierigkeiten erledigen kann oder gar nicht dazu in der Lage ist. Auch gibt er an, ob er Hilfe oder Hilfsmittel dazu benötigt. Aus den vergebenen Punkten wird mittels einer Formel der Index berechnet, der den Schweregrad der Behinderung angibt, dabei korreliert der Schweregrad mit der Höhe des Wertes. Es sind Werte zwischen 0 und 3 möglich. Dieses Messinstrument wird bei jedem Besuch eingesetzt und spiegelt so die subjektive Beeinträchtigung im Krankheitsverlauf und die Verände-

rungen unter der Therapie ab. Als klinisch signifikante Verbesserung gilt eine Abnahme des HAQ um mindestens 0,22 Einheiten.

2.4.8 Klinisches Ansprechen

Um die Krankheitsaktivität und den Therapieerfolg besser beurteilen zu können bieten sich verschiedene Kriterien an. Weit verbreitet sind in der Rheumatologie neben den American College of Rheumatology ACR-Kriterien die EULAR-Response-Kriterien [71, 79]. Speziell für die Psoriasisarthritis wurden die minimal disease activity Kriterien MDA entwickelt [80]. Aufgrund der heterogenen Manifestation finden bei der MDA verschiedene Aspekte Berücksichtigung: Zum einen der klinische Gelenkstatus als TJC68 bzw. SJC66, des Weiteren die Aktivität der Schuppenflechte im PASI oder BAS (body surface area), ein Enthesitis Count und zudem die subjektive Einschätzung des Patienten auf der VAS und im HAQ-Fragebogen. 5 von 7 Punkten müssen erreicht werden, damit die Kriterien als erfüllt gelten.

Tabelle 6: Minimal disease activity Kriterien

TJC	≤ 1
SJC	≤ 1
PASI	≤ 1
Patient pain VAS (mm)	≤ 15
Patient global activity VAS (mm)	≤ 20
HAQ	$\leq 0,5$
Tender enthesal points	≤ 1

Dabei wird nicht die Veränderung zu vorhergehenden Erhebungen gewertet, sondern der jetzige Status.

Die individuelle Behandlung der Patienten wurde nach Maßgabe des behandelnden Rheumatologen auf Grundlage gängiger Empfehlungen durchgeführt. Für jede Follow-up Visite erfolgte eine Kategorisierung des klinischen Ansprechens nach EULAR-Response-Kriterien und der für die Psoriasisarthritis validierten MDA-Kriterien. Die daraus gebildeten Kategorien wurden unter verschiedenen Gesichtspunkten verglichen.

2.4.9 Statistik

Die erhobenen Befunde aus Anamnese, laborchemischer und klinischer Untersuchung sowie der bildgebenden Verfahren wurden in einer Datenbank in Excel Version 2010 gesammelt. Es wurde unterschieden nach epidemiologischen Daten, die sich im Laufe der Studie nicht verändern wie Geschlecht, Vorerkrankungen sowie den Informationen, die bei jeder Visite neu erhoben wurden wie Therapie und sonographische Befunde. Daraus konnten Aggregatdaten gewonnen werden. Zusätzlich wurde mit einem binären Code der Untersuchungsbefund aus der körperlichen Untersuchung, der Sonographie und Radiologie zu jedem einzelnen Gelenk dokumentiert. Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm IBM SPSS statistics Version 21. Die erhobenen Daten wurden sowohl deskriptiv als auch inferentiell ausgewertet und graphisch dargestellt. Für die quantitativen Parameter wurde der Median mit der Standardabweichung ermittelt. Zur Beschreibung von Zusammenhängen der Variablen dient die Korrelationsanalyse, für die der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet wurde. Die Überprüfung der Signifikanz erfolgte mit dem t-Test. Für die Irrtumswahrscheinlichkeit p wurde das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt. Zur Darstellung der Stärke eines Zusammenhangs von zwei Merkmalen wurde die Odds Ratio (OR) berechnet, dabei bedeutet eine OR von 1, dass es keinen Unterschied in den Odds gibt, >1 , dass die Odds der ersten Gruppe größer sind, <1 , dass die Odds der ersten Gruppe kleiner sind. Zum Vergleich zweier Messverfahren diente Kappa. Die Interpretation erfolgte nach Landis und Koch Kappa $< 0,20$ keine, $0,21-0,40$ schwache, $0,41-0,60$ mittlere, $0,61-0,8$ hohe und $0,81-1$ sehr hohe Übereinstimmung.

Der Eigenanteil an der Studiendurchführung beinhaltet neben der Erfassung der Daten die statistische Auswertung dieser. Außerdem erfolgte die Mitarbeit und eigenhändige Erstellung von Kongressbeiträgen.

3 Ergebnisse

Die prospektive Studie wurde von Oktober 2010 bis Juli 2013 durchgeführt. Die Patientendaten wurden standardisiert in dafür entwickelten Anamnese- und Sonographiebögen erfasst und anonymisiert in Excel-Tabellen gesammelt. Die statistische Auswertung fand mit dem Programm IBM SPSS statistics Version 21 statt.

3.1 Deskriptiver Teil

3.1.1 Baseline

3.1.1.1 Patienten

Es wurden 60 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon waren 36 männlichen und 24 weiblichen Geschlechts. Das mediane Durchschnittsalter lag bei 45 ($\pm 13,4$) Jahren.

Tabelle 7: Baseline demographische und anamnestische Merkmale

Merkmal	Resultat
Patientenanzahl	60
Geschlecht m/w	36/24
Alter (Jahre)	45 (± 13)
CASPAR ja/nein	43/17

Median (\pm Standardabweichung)

Eine Psoriasis bestand im Median seit 120 ($\pm 151,5$) Monaten. Entsprechend des klinischen Befundes lagen dabei folgende Subtypen der Psoriasis vor: Bei 52 (86,7%) der Patienten wurde eine Psoriasis vulgaris diagnostiziert, bei 4 (6,7%) eine Psoriasis pustulosa, bei 18 (30%) eine Psoriasis inversa. Eine Koexistenz verschiedener Manifestationen war möglich. Ein Befall der Kopfhaut sowie eine Nagelpsoriasis sind in der Literatur mit einer erhöhten Assoziation mit der Psoriasisarthritis beschrieben: Im vorliegenden Patientenkollektiv wiesen 42 (70%) einen Befall der Kopfhaut auf, bei 34 Patienten (56,7%) lag eine Nagelbeteiligung vor. 29 der Patienten (48,3%) wiesen eine positive Familienanamnese auf. Vor der Diagnose der Psoriasisarthritis und Einschluss in die Studie erhielten 56 Teilnehmer (93,3%) eine topische Therapie der Psoriasis mit steroidhaltigen Externa oder Vitamin-D-Derivaten, 5 Patienten (8,3%) eine systemische Therapie, aber keine Biologicals.

Die in der Anamnese angegebene Dauer der Arthritis-assoziierten Beschwerden vor Studieneinschluss betrug im Median 12 (\pm 17,1) Monate. Anamnestisch lag bei 48 Patienten (80,0%) eine Polyarthrititis mit Befall von 4 oder mehr Gelenken vor, bei 10 (16,7%) eine Oligoarthrititis. Über eine Daktylitis berichteten 24 Probanden (40,0%), 20 Patienten (33,3%) über die Mitbeteiligung der distalen Interphalangealgelenke, 15 Patienten (25,0%) über Enthesitis und 18 Patienten (30,0%) erfüllten die Kriterien für einen entzündlichen Rückenschmerz als möglichen Hinweis für eine axiale Spondylarthrititis bei Psoriasis. Wie für die Psoriasisarthrititis üblich zeigten die meisten Patienten eine Kombination von verschiedenen Manifestationen der Erkrankung. 11 der Patienten (18,3%) wiesen eine positive Familienanamnese für die Psoriasisarthrititis auf, bei 10 Patienten war die Familienanamnese diesbezüglich nicht bekannt. 32 Patienten waren mit NSAR vorbehandelt. Alle Patienten waren therapienaiv für Biologika (TNF-Inhibitoren und Ustekinumab).

Tabelle 8: Baseline Manifestation Psoriasis/Psoriasisarthrititis

Merkmal	Resultat
Familienanamnese Psoriasis positiv/negativ	29/22
Erkrankungsdauer Psoriasis (Monate)	120 (\pm 151,1)
Psoriasistyp	
- vulgaris	52
- inversa	18
- capitis	42
- Nagelbefall	34
- pustulosa	4
- guttata	0
Familienanamnese Psoriasisarthrititis positiv/negativ	11/39 (10 unbekannt)
Erkrankungsdauer Psoriasisarthrititis (Monate)	12 (\pm 17,1)
Psoriasisarthritismanifestation	
- Polyarthrititis	48
- Oligoarthrititis	10
- Daktylitis	24
- DIP-Befall	20
- Enthesitis	15
- entzündlicher Rückenschmerz	18

Median (\pm Standardabweichung)

35 Patienten (75,0%) wiesen mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor auf; arterielle Hypertonie bei 20 Patienten (33,3%), Dyslipidämie bei 27 Patienten (45,0%), Diabetes mellitus bei 7 Patienten (11,7%), Nikotinabusus bei 20 Patienten (33,3%), Adipositas bei 34 Patienten (56,7%), wobei es bei 4 Teilnehmern (6,7%) vor der Studie zu einem kardiovaskulären Ereignis gekommen war. Diese vier Probanden waren im Me-

dian älter mit 56,5 ($\pm 5,5$) Jahren und länger an Psoriasis ($378 \pm 168,9$ Monate) und Psoriasisarthritis ($18 \pm 17,7$ Monate) erkrankt als die restliche Gruppe; der DAS28 lag im Median bei 2,9 ($\pm 1,0$).

Tabelle 9: Baseline Vorerkrankungen

Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren	Resultat (Patientenanzahl)
- Adipositas	34
- Dyslipidämie	27
- Arterielle Hypertonie	20
- Diabetes mellitus	7
- Kardiovaskuläre Ereignisse	4
- Nikotinabusus	20

Median (\pm Standardabweichung)

3.1.1.2 Klinische Untersuchung

Von den untersuchten Patienten hatten 5 (8,3%) zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses nur anamnestisch Arthralgien angegeben und zeigten in der klinischen Untersuchung keine druckschmerzhaften oder geschwollenen Gelenke. Bei den anderen Teilnehmern waren von 68 (TJC68) bzw. 66 (SJC66) Gelenken im Median 4,5 ($\pm 5,8$) druckschmerzhaft bzw. 1,0 ($\pm 1,7$) Gelenke geschwollen. Der auf 28 Gelenke reduzierte Joint Count, der für die Berechnung des DAS28 eingesetzt wird, ergab 2,0 ($\pm 4,3$) druckschmerzhafte Gelenke und 0 ($\pm 1,1$) geschwollene Gelenke.

Insgesamt waren bei allen Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses 360 Gelenke klinisch auffällig, davon waren 279 Gelenke nur druckschmerzhaft, 5 nur geschwollen und 76 sowohl druckschmerzhaft als auch geschwollen. Zur Beurteilung des Verteilungsmusters erfolgte eine Kategorisierung in neun Gelenkregionen: Handgelenke, MCP-Gelenke, Interphalangealgelenke der Daumen, PIP-Gelenke der Finger, DIP-Gelenke der Finger, MTP-Gelenke, Interphalangealgelenke der Großzehen, PIP-Gelenke der Zehen, Großgelenke (Ellenbogen, Knie, Sprunggelenke). Bezogen auf die Gesamtanzahl der jeweiligen Gelenke dieser Region war das Handgelenk mit 22,5% am häufigsten in der klinischen Untersuchung auffällig, gefolgt von den Interphalangealgelenken der Großzehen (20,0%) und der Daumen (15,8%).

Tabelle 10: Baseline Verteilungsmuster TJC68, Sonographie, Röntgen

Gelenkregion	Gelenk	TJC68		Sonographie		Röntgen	
		Anzahl (%)	rechts/links	Anzahl (%)	rechts/links	Anzahl (%)	rechts/links

Handgelenk (n=120)	Handgelenk	27 (22,5%)	15/12	42 (35%)	21/21	3 (2,5%)	3/0
MCP (n=600)	MCP	63 (10,5%)	31/32	67 (11,2%)	31/36	11 (1,8%)	5/6
	MCP1	19	8/11	15	7/8	2	0/2
	MCP2	15	8/7	15	7/8	2	2/0
	MCP3	17	10/7	14	6/8	1	0/1
	MCP4	9	3/6	17	8/9	5	2/3
	MCP5	3	2/1	6	3/3	1	1/0
IP Finger (n=120)	IP Finger	19 (15,8%)	9/10	18 (15%)	9/9	0 (0%)	0
PIP Finger (n=480)	PIP	59 (12,3%)	36/22	101 (21%)	49/52	4 (0,8%)	0/4
	PIP2	18	10/7	24	14/10	1	0/1
	PIP3	19	13/6	29	13/16	1	0/1
	PIP4	14	8/6	24	12/12	2	0/2
	PIP5	8	5/3	24	10/14	0	0
DIP (n=480)	DIP	33 (6,9%)	15/18	60 (12,5%)	35/25	27 (5,6%)	15/12
	DIP2	7	4/3	17	11/6	8	3/5
	DIP3	12	6/6	23	11/12	6	3/3
	DIP4	8	3/5	14	10/4	6	4/2
	DIP5	6	2/4	6	3/3	7	5/2
MTP (n=600)	MTP	66 (11%)	35/31	130 (21,7%)	65/65	3 (0,5%)	2/1
	MTP1	22	13/9	38	20/18	1	0/1
	MTP2	10	6/4	40	18/22	0	0
	MTP3	17	8/9	26	15/11	0	0
	MTP4	13	5/8	22	10/12	1	1/0
	MTP5	4	3/1	4	2/2	1	1/0
IP Zehen (n=120)	IP Zehen	24 (20%)	10/14	32 (26,7%)	14/18	23 (19,2%)	11/12
PIP Zehen (n=480)	PIP	23 (4,8%)	13/10	24 (5%)	9/15	3 (0,63%)	0/3
	PIP2	9	6/3	7	2/5	0	0
	PIP3	6	3/3	7	3/4	0	0
	PIP4	4	2/2	6	2/4	2	0/2
	PIP5	4	2/2	4	2/2	1	0/1
Großgelenk (n=360)	Großgelenk	41 (11,4%)	18/23	32 (8,9%)	13/19		
	Ellenbogen	11	5/6	8	3/5		
	Sprunggelenk	14	5/9	8	3/5		
	Knie	16	8/8	16	7/9		

IP: Interphalangealgelenk, PIP: proximales Interphalangealgelenk, DIP: distales Interphalangealgelenk MCP: Metacarpophalangealgelenk, MTP: Metatarsophalangealgelenk

17 Patienten (28,3%) präsentierten bei Studieneinschluss in der klinischen Untersuchung eine Daktylitis an mindestens einem Finger oder Zeh, wobei der LDI im Median

bei den Patienten mit aktivierter Daktylitis 2,2 ($\pm 1,1$) betrug. Bezüglich der Enthesiopathien zeigten 25 Patienten (41,7%) in der klinischen Untersuchung druckschmerzhafte und/oder geschwollene Entesen, der MASES betrug im Median 0,0 ($\pm 4,4$).

9 der Probanden (15,0%) wiesen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses keine aktive Psoriasis auf, bei den anderen lag im Median ein PASI-Wert von 2,1 ($\pm 3,8$) vor.

Auf der visuellen Analogskala gaben Patienten und Untersucher ihre Einschätzung zur Krankheitsaktivität und Schmerzen an. Die Patienten bewerteten ihre Krankheitsaktivität (PGA) im Median mit 50/100 ($\pm 21,2$), auch die Schmerzen gaben sie mit 50/100 ($\pm 21,2$) an. Die Arzteinschätzung der Krankheitsaktivität (PhGA) lag im Median bei 42/100 ($\pm 18,0$). Die mittels HAQ gemessene Einschätzung der Patienten bezüglich ihrer funktionellen Einschränkung im alltäglichen Leben durch die Arthritis ergab einen Punktwert von 0,5 ($\pm 0,59$).

Das CRP wies mit einem Median von 2,2 mg/l ($\pm 7,8$) keinen pathologischen Wert auf. Bei 18 Patienten (30,0%) wurde eine abnormale Erhöhung des CRPs (> 5 mg/l) gemessen.

43 Patienten (71,6%) erfüllten bei Studieneinschluss die CASPAR-Kriterien.

Tabelle 11: Baseline klinische und laborchemische Merkmale

Merkmal	Resultat
TJC68	4,5 ($\pm 5,8$)
TJC28	2,0 ($\pm 4,3$)
SJC66	1,0 ($\pm 1,7$)
SJC28	0,0 ($\pm 1,1$)
PASI	2,1 ($\pm 3,8$)
HAQ	0,5 ($\pm 0,59$)
DAS28	3,2 ($\pm 0,9$)
PhGA Physician global VAS	42,0 ($\pm 18,0$)
PGA Patient global VAS	50,0 ($\pm 21,2$)
Patient pain VAS	50,0 ($\pm 21,2$)
LDI	0,0 ($\pm 1,1$)
MASES	0,0 ($\pm 4,4$)
CRP (mg/l)	2,2 ($\pm 7,8$)

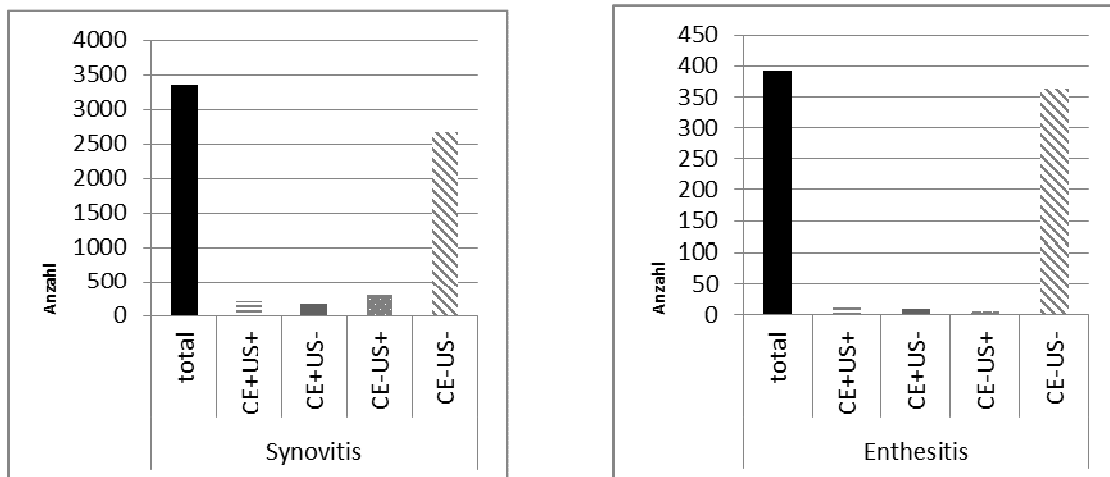
Median (\pm Standardabweichung)

3.1.1.3 Sonographie

Insgesamt wurden zum Studienbeginn bei 60 Patienten 3346 Gelenke und 393 Entesen sonographiert. Bei 508 Gelenken konnte nach der zuvor genannten Definition eine Synovitis detektiert werden, davon waren wiederum 212 auch klinisch auffällig (207 druckschmerzhaft und/oder 78 geschwollen). 296 Gelenke zeigten sich bei auffälliger sonographischer Untersuchung klinisch weder druckschmerzhaft noch geschwollen.

Die Veränderungen an diesen Gelenken wurden als subklinische Synovitis kategorisiert. Bei den Enthesen konnten in 19 Fällen sonographisch auffällige Veränderungen nachgewiesen werden, bei 14 Sehnenansätzen zeigte sich auch in der klinischen Untersuchung ein auffälliger Befund. 5 Enthesen waren sonographisch auffällig ohne Nachweis eines klinischen Korrelats, was als subklinische Enthesitis definiert wurde.

Abbildung 4: Baseline Vergleich Ultraschall und klinische Untersuchung



US: Ultraschall, CE: Klinische Untersuchung, +: auffällig, -: unauffällig

Die Synovitis wurde nach der Ausprägung im GS semiquantitativ von 0 bis 3 graduiert, im PD mit 0 und 1. Die Tenosynovitis und Enthesitis wurden im GS und PD als nicht nachweisbar (0) oder nachweisbar (1) kategorisiert. Aus diesen Punktwerten wurde mittels Addition jeweils ein Score für die Synovitis (Synovitis-Score), Tenosynovitis (Tenosynovitis-Score) und Enthesitis (Enthesitis-Score) und ein daraus zusammengesetzter Gesamtscore berechnet.

Im Median zeigten 7,0 ($\pm 5,4$) Gelenke im Ultraschall pathologische Veränderungen (US Count), 0,0 ($\pm 1,8$) der untersuchten Sehnen (Tenosynovitis Count) und 0,0 ($\pm 0,6$) der untersuchten Enthesen (Enthesitis Count). Die Addition der Einzelwerte des GS- und PD-Scores für alle untersuchten Gelenke ergab einen Synovitis-Score von 10,0 ($\pm 9,4$) mit einem medianen GS-Score von 8,0 ($\pm 8,2$) und einem PD-Score von 1,0 ($\pm 2,3$). Der Tenosynovitis-Score lag im Median bei 0,0 ($\pm 2,2$), Tenosynovitis-GS 0,0 ($\pm 1,8$), Tenosynovitis-PD 0,0 ($\pm 0,8$). Der Enthesitis-Score erreichte im Median einen Wert von 0,0 ($\pm 0,8$), wobei der Enthesitis-GS bei 0,0 ($\pm 0,6$) und der Enthesitis-PD bei 0,0 ($\pm 0,4$) lag. Daraus ergibt sich ein Gesamtscore von 11,5 ($\pm 9,9$).

Tabelle 12: Baseline Ultraschallbefunde

Merkmal	Resultat
US Count	7,0 ($\pm 5,4$)
GS-Score	8,0 ($\pm 8,2$)
PD-Score	1,0 ($\pm 2,3$)
Synovitis-Score	10,0 ($\pm 9,4$)
Tenosynovitis Count	0,0 ($\pm 1,8$)
Tenosynovitis-PD	0,0 ($\pm 0,8$)
Tenosynovitis-GS	0,0 ($\pm 1,8$)
Tenosynovitis-Score	0,0 ($\pm 2,2$)
Enthesitis Count	0,0 ($\pm 0,6$)
Enthesitis-PD	0,0 ($\pm 0,4$)
Enthesitis-GS	0,0 ($\pm 0,6$)
Enthesitis-Score	0,0 ($\pm 0,8$)
Gesamtscore	11,5 ($\pm 9,9$)
Small joints count	7,0 ($\pm 5,3$)
Large joints count	0,0 ($\pm 1,1$)
DIP Count	0,0 ($\pm 1,4$)

Median (\pm Standardabweichung)

Bezogen auf die Gesamtanzahl der jeweiligen Gelenke dieser Region ist das Handgelenk mit 35% am häufigsten betroffen, gefolgt von den Interphalangealgelenken der Großzehen (26,7%), MTP-Gelenken (21,7%) und PIP-Gelenken der Finger (21%). Am seltensten sind die PIP-Gelenke der Zehen (5%) auffällig (s. Tabelle 9).

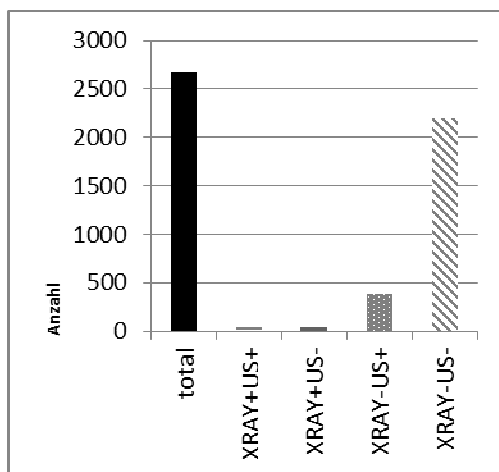
Von den 26 Patienten mit auffälligen DIP-Gelenken im Ultraschall zeigten 16 Patienten (61,5%) auch eine Veränderung der Nägel im Sinne einer Nagelpsoriasis.

3.1.1.4 Röntgen

Im Rahmen der üblichen Standarduntersuchung bei Erstdiagnose einer Psoriasisarthritis wurde bei den Patienten zu Beginn der Studie eine konventionelle Röntgenaufnahme von Händen und Füßen durchgeführt; 6 Patienten haben diese Untersuchung abgelehnt.

Bezogen auf die einzelnen Gelenke zeigten insgesamt 74 Gelenke von 2700 radiologisch untersuchten Gelenken ein pathologisches Röntgenbild. Hiervon waren 39 Gelenke (52,7%) sonographisch auffällig. Die größte Gruppe innerhalb der positiven Röntgenbilder bildeten die Interphalangealgelenke der Großzehen mit 19,2% der insgesamt radiologisch untersuchten Gelenke dieser Region. Am zweit-häufigsten waren die DIP-Gelenke (5,6%) betroffen, darauf folgten die Handgelenke mit 2,5%.

Abbildung 5: Baseline Vergleich Röntgen und Sonographie



US: Ultraschall, XRAY: Röntgen, +: auffällig, -: unauffällig

Tabelle 13: Baseline Vergleich Merkmale Röntgen un/auffällig

Merkmal zu Baseline	Röntgen unauffällig	Röntgen auffällig
Alter Jahre	50 ($\pm 12,4$)	50 ($\pm 13,4$)
Erkrankungsdauer Psoriasis Monate	120 ($\pm 131,4$)	204 ($\pm 167,0$)*
Erkrankungsdauer PsA Monate	9 ($\pm 19,4$)	18 ($\pm 15,6$)
TJC68	6 ($\pm 5,7$)	5 ($\pm 5,7$)
SJC66	1 ($\pm 1,2$)	2 ($\pm 2,0$)*
DAS28	3,2 ($\pm 1,0$)	3,1 ($\pm 0,9$)
CRP mg/l	1,9 ($\pm 5,5$)	4,5 ($\pm 10,4$)
HAQ	0,625 ($\pm 0,6$)	0,5 ($\pm 0,6$)
US Count	6 ($\pm 5,4$)	11 ($\pm 4,5$)*
Synovitis-Score	7 ($\pm 7,8$)	16 ($\pm 8,6$)*
Gesamtscore	8 ($\pm 9,0$)	17 ($\pm 8,6$)*

Median (\pm Standardabweichung), * Unterschied signifikant, ** Unterschied sehr signifikant

Bei 25 Patienten waren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses knöcherne Veränderungen im Sinne von Erosionen oder ossären Proliferationen an mindestens einem Gelenk nachweisbar, bei 29 Patienten zeigten sich keine Auffälligkeiten. Die Patienten mit radiologisch nachweisbaren Veränderungen unterschieden sich bezüglich folgender Parameter von den Patienten ohne auffällige Röntgenbefunde (s. Tabelle): Signifikant längere Erkrankungsdauer der Psoriasis mit 204 ($\pm 167,0$) Monaten im Gegensatz zu 120 ($\pm 131,4$) Monaten und der Arthritis mit 18 ($\pm 15,6$) Monaten zu 9 ($\pm 19,4$) Monaten. Das CRP war in der radiologisch positiven Gruppe normwertig, aber höher mit 4,5 ($\pm 10,4$) mg/l als bei den anderen Teilnehmern 1,9 ($\pm 5,5$) mg/l. Bei den im Röntgen auffälligen Patienten konnten auch im Ultraschall hoch signifikant mehr betroffene Gelenke detektiert werden (11 ($\pm 4,5$)), bei den anderen waren es 6 ($\pm 5,4$) Gelenke. Die erste Gruppe erreichte auch einen sehr signifikant höheren Gesamtscore mit einem Wert von 17 ($\pm 8,6$) im Gegensatz zu 8 ($\pm 9,0$).

Insgesamt erfüllten 43 Patienten (71,6%) die CASPAR Kriterien. Bei 3 Patienten (5%) war der radiologische Nachweis ossärer Proliferationen notwendig für die Erfüllung der Klassifikationskriterien. 6 Patienten waren CASPAR negativ, zeigten aber ein auffälliges Röntgenbild.

3.1.2 Follow up nach 3, 6 und 12 Monaten

3.1.2.1 Patienten

Von 35 Patienten liegen Follow up Daten nach 3 Monaten vor. An der Untersuchung nach 6 Monaten nahmen 32 Patienten teil. Die Folgeuntersuchung 12 Monate nach Studienbeginn haben 24 Patienten komplettiert.

Tabelle 14: Follow up 3, 6, 12 Monaten demographische Merkmale

	3 Monate	6 Monate	12 Monate
Patientenanzahl	35	32	24
Geschlecht m/w	22/13	21/11	12/12

3.1.2.2 Klinische Untersuchung

Tabelle 15: Follow up 3, 6, 12 Monaten klinische und laborchemische Merkmale

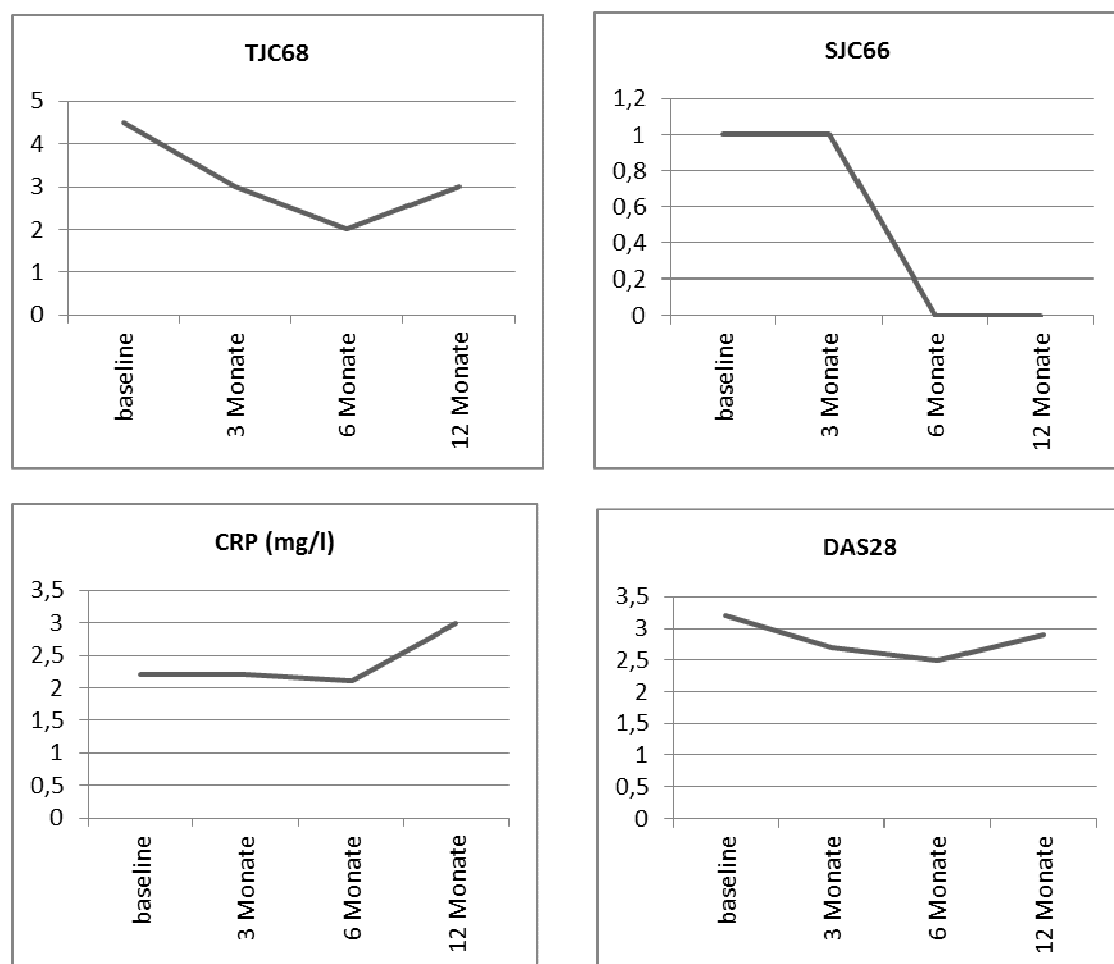
	3 Monate	6 Monate	12 Monate
TJC68	3,0 ($\pm 7,9$)	2,5 ($\pm 6,3$)	2,0 ($\pm 6,8$)
TJC28	1,0 ($\pm 4,6$)	1,0 ($\pm 4,9$)	1,0 ($\pm 4,8$)
SJC66	1,0 ($\pm 1,0$)	0,0 ($\pm 1,1$)**	0,0 ($\pm 1,4$)
SJC28	0,0 ($\pm 0,7$)	0,0 ($\pm 0,8$)	0,0 ($\pm 0,9$)
PASI	0,9 ($\pm 3,9$)	0,7 ($\pm 3,6$)	0,6 ($\pm 1,1$)
HAQ	0,5 ($\pm 0,6$)	0,3 ($\pm 0,6$)	0,6 ($\pm 0,7$)
DAS28	2,7 ($\pm 1,1$)	2,4 ($\pm 1,1$)	2,8 ($\pm 0,9$)
Physician global VAS	35,0 ($\pm 17,0$)	30,0 ($\pm 15,6$)	30,0 ($\pm 16,6$)
Patient global VAS	45,0 ($\pm 21,3$)	45,0 ($\pm 19,9$)	42,5 ($\pm 24,8$)
Patient pain VAS	40,0 ($\pm 22,7$)	40,0 ($\pm 20,6$)	35,0 ($\pm 22,7$)
LDI	0,0 ($\pm 1,1$)	0,0 ($\pm 1,0$)	0,0 ($\pm 0,0$)
MASES	0,0 ($\pm 8,2$)	0,0 ($\pm 4,4$)	0,0 ($\pm 3,1$)
CRP (mg/l)	2,2 ($\pm 2,1$)	2,0 ($\pm 2,8$)	2,5 ($\pm 6,0$)

Median (\pm Standardabweichung), * Unterschied signifikant, ** Unterschied sehr signifikant

Nach 3 Monaten waren im Median 3,0 ($\pm 7,9$) Gelenke im TJC68 druckschmerzhaft, ein Gelenk weniger als 3 Monate zuvor. Der Hautzustand der Patienten gemessen mit dem PASI verbesserte sich deutlich von 2,1 ($\pm 3,8$) auf 0,9 ($\pm 3,9$). Der DAS28 lag im Gegensatz zu 3,2 bei Studienbeginn nun bei 2,7 ($\pm 1,1$). Auch die Einschätzung des Patienten und des behandelnden Arztes zur Krankheitsaktivität und Schmerzen auf der visuellen Analogskala fielen besser aus. Der SJC66, HAQ, LDI, MASES, CRP blieben unverändert (s. Tabelle 14).

Im Verlauf der ersten 6 Monate veränderten sich die klinischen und laborchemischen Merkmale wie in Tabelle 14 dargestellt. Nach 12 Monaten lag der HAQ bei 0,6 ($\pm 0,7$) statt 0,3 ($\pm 0,6$), das CRP bei 2,0 ($\pm 2,8$), womit ein DAS28 von 2,8 ($\pm 0,9$) erreicht wurde (s. Abbildung 3).

Abbildung 6: Verlauf von TJC68, SJC66, CRP, DAS28



3.1.2.3 Sonographie

Im Ultraschall zeigten nach 3 Monaten 8 ($\pm 5,6$) Gelenke Pathologien, der GS-Score lag bei 10,0 ($\pm 7,0$), der PD-Score bei 0,0 ($\pm 1,3$), der Synovitis-Score bei 11,0 ($\pm 7,2$). Im

Gegensatz zu Baseline konnte nun im Median eine ($\pm 1,5$) Tenosynovitis detektiert werden, die im GS, aber nicht im PD auffällig war. Die Untersuchung der Enthesen ergab keinen pathologischen Befund. Der Gesamtscore lag nun bei 13,0 ($\pm 7,9$).

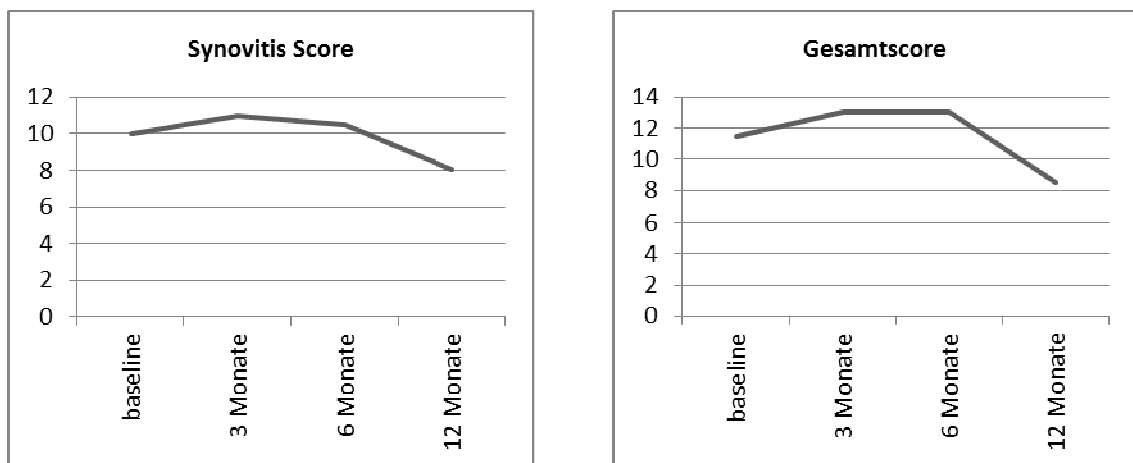
Im Verlauf der nächsten 9 Monate verbesserten sich die Ultraschallbefunde (s. Tabelle 15). Der Gesamtscore sank dabei um 34,6%.

Tabelle 16: Follow up 3, 6, 12 Monate Ultraschallbefunde

	3 Monate	6 Monate	12 Monate
US Count	8,0 ($\pm 5,6$)	7,0 ($\pm 5,3$)	7,5 ($\pm 5,0$)
GS-Score	10,0 ($\pm 7,0$)	9,5 ($\pm 7,0$)	8,0 ($\pm 5,5$)
PD-Score	0,0 ($\pm 1,3$)	0,0 ($\pm 1,2$)	0,0 ($\pm 1,4$)
Synovitis-Score	11,0 ($\pm 7,2$)	10,5 ($\pm 7,1$)	8,0 ($\pm 6,0$)
Tenosynovitis Count	1,0 ($\pm 1,5$)	0,0 ($\pm 1,5$)**	0,0 ($\pm 0,8$)
Tenosynovitis-PD	0,0 ($\pm 1,0$)	0,0 ($\pm 0,4$)	0,0 ($\pm 0,2$)
Tenosynovitis-GS	1,0 ($\pm 1,5$)	0,0 ($\pm 1,5$)**	0,0 ($\pm 0,8$)
Tenosynovitis-Score	1,0 ($\pm 2,1$)	0,0 ($\pm 1,6$)*	0,0 ($\pm 0,8$)
Total-Score	12,0 ($\pm 7,3$)	12,0 ($\pm 7,5$)	8,5 ($\pm 6,0$)
Enthesitis Count	0,0 ($\pm 0,6$)	0,0 ($\pm 0,5$)	0,0 ($\pm 0,5$)
Enthesitis-PD	0,0 ($\pm 0,5$)	0,0 ($\pm 0,5$)	0,0 ($\pm 0,3$)
Enthesitis-GS	0,0 ($\pm 0,5$)	0,0 ($\pm 0,5$)	0,0 ($\pm 0,5$)
Enthesitis-Score	0,0 ($\pm 0,9$)	0,0 ($\pm 1,0$)	0,0 ($\pm 0,7$)
Gesamtscore	13,0 ($\pm 7,9$)	13,0 ($\pm 7,6$)	8,5 ($\pm 5,9$)*
Small joints	8,0 ($\pm 5,3$)	7,0 ($\pm 5,1$)	7,5 ($\pm 4,7$)
Large joints	0,0 ($\pm 0,6$)	0,0 ($\pm 0,9$)	0,0 ($\pm 0,7$)
DIP	1,0 ($\pm 1,8$)	0,0 ($\pm 1,7$)*	0,0 ($\pm 2,1$)

Median (\pm Standardabweichung), * Unterschied signifikant, ** Unterschied sehr signifikant

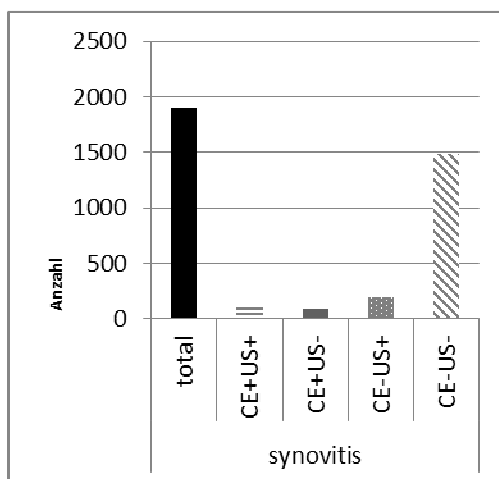
Abbildung 7: Follow up Verlauf Synovitis-Score und Gesamtscore



Die sonographischen Befunde wurden außerdem auf Einzelgelenkebene analysiert und mit den klinischen Befunden (Druckschmerz, Schwellung) verglichen.

In der Untersuchung nach 3 Monaten wurden insgesamt 1906 Gelenke sonographiert. 127 Gelenke waren sowohl klinisch als auch im Ultraschall und 94 Gelenke waren nur klinisch auffällig. 193 Gelenke (10,13%) zeigten auffällige sonographische Befunde ohne ein klinisches Korrelat, was als subklinische Synovitis definiert wurde.

Abbildung 8: Follow up 3 Monate Ultraschall und klinische Untersuchung

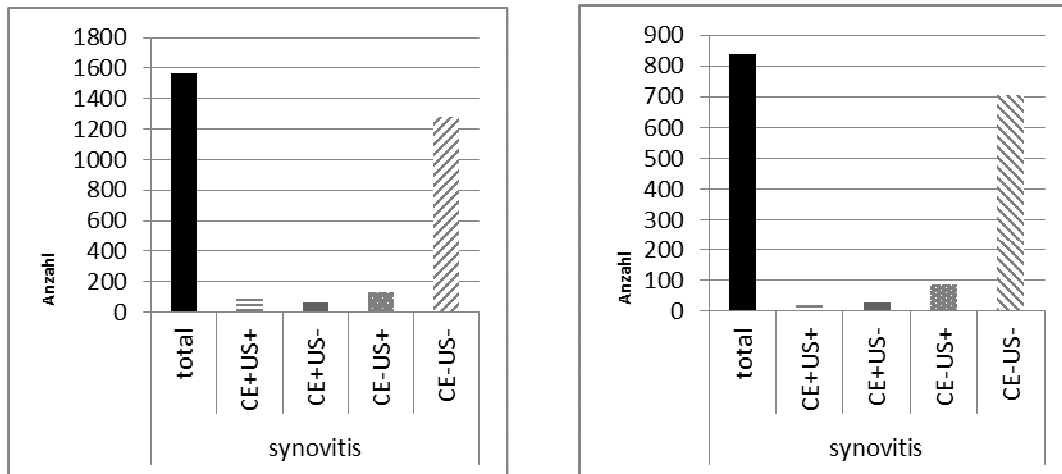


US: Ultraschall, CE: klinische Untersuchung, +: auffällig, -: unauffällig

Nach 6 Monaten wurden insgesamt 1568 Gelenke sonographisch und klinisch untersucht und verglichen. 1284 Gelenke waren unauffällig. 92 Gelenke zeigten sowohl im Ultraschall als auch bei der klinischen Untersuchung pathologische Veränderungen, 63 Gelenke nur klinische Auffälligkeiten. 129 Gelenke (8,2%) zeigten Veränderungen im Sinne einer subklinischen Synovitis.

Nach 12 Monaten waren 705 Gelenke von 840 unauffällig. 21 Gelenke wiesen einen sowohl klinisch als auch sonographisch auffälligen Befund auf, 27 Gelenke zeigten in der klinischen Untersuchung Veränderungen. Die Anzahl der als subklinisch definierten Gelenke lag bei 87 (10,4%).

Abbildung 9: Ultraschall nach 6 und 12 Monaten



3.1.2.4 Röntgen

Von 16 Patienten lagen nach 12 Monaten Röntgenbilder vor, bei 12 Patienten mit auffälligen Befunden. 4 Patienten wiesen keine radiologischen Veränderungen auf. Bei 4 Patienten sind die radiologischen Veränderungen im Verlauf neu aufgetreten, bei 5 Patienten nahmen die bereits zu Studienbeginn bestehenden radiologischen Veränderungen zu. Bei 3 Patienten zeigte sich ein unveränderter Status bzw. eine Reduktion der Anzahl der betroffenen Gelenke.

Die Patienten mit radiologischen Veränderungen nach 12 Monaten wiesen zu Studienbeginn einen signifikant höheren sonographischen Score auf als die Patienten ohne radiologische Veränderungen. Zwischen den Patienten mit und ohne radiologische Veränderungen zeigten sich bezüglich der klinischen Parameter wie TJC68, SJC66, DAS28, CRP und HAQ keine signifikanten Unterschiede; die Patienten ohne radiologische Veränderungen wiesen jedoch tendenziell eine höhere klinische Aktivität auf.

Tabelle 17: Vergleich der Parameter zu Baseline bei nach 12 Monaten un/auffälligen Röntgenbefund

Merkmal zu Baseline	Röntgen unauffällig (n=4)	Röntgen auffällig (n=12)
TJC68	9,5 ($\pm 10,7$)	9,0 ($\pm 4,6$)
SJC66	2,0 ($\pm 0,5$)	1,0 ($\pm 1,7$)
DAS28	3,9 ($\pm 1,0$)	3,5 ($\pm 0,7$)
CRP	3,0 ($\pm 2,3$)	1,9 ($\pm 3,1$)
HAQ	1,125 ($\pm 0,598$)	0,688 ($\pm 0,475$)
Synovitis-Score	8,5 ($\pm 4,0$)	17,0 ($\pm 6,2$)*

Median \pm Standardabweichung

Insgesamt erhöhte sich die Anzahl betroffener Gelenke von 25 auf 38. In der Gruppe (n=9), die mit Methotrexat behandelt wurde, trat bei 7 Gelenken eine neue radiologische Veränderung auf, in der Biologika-Gruppe (n=4) bei 5 Gelenken.

3.2 Korrelationen

3.2.1 Baseline

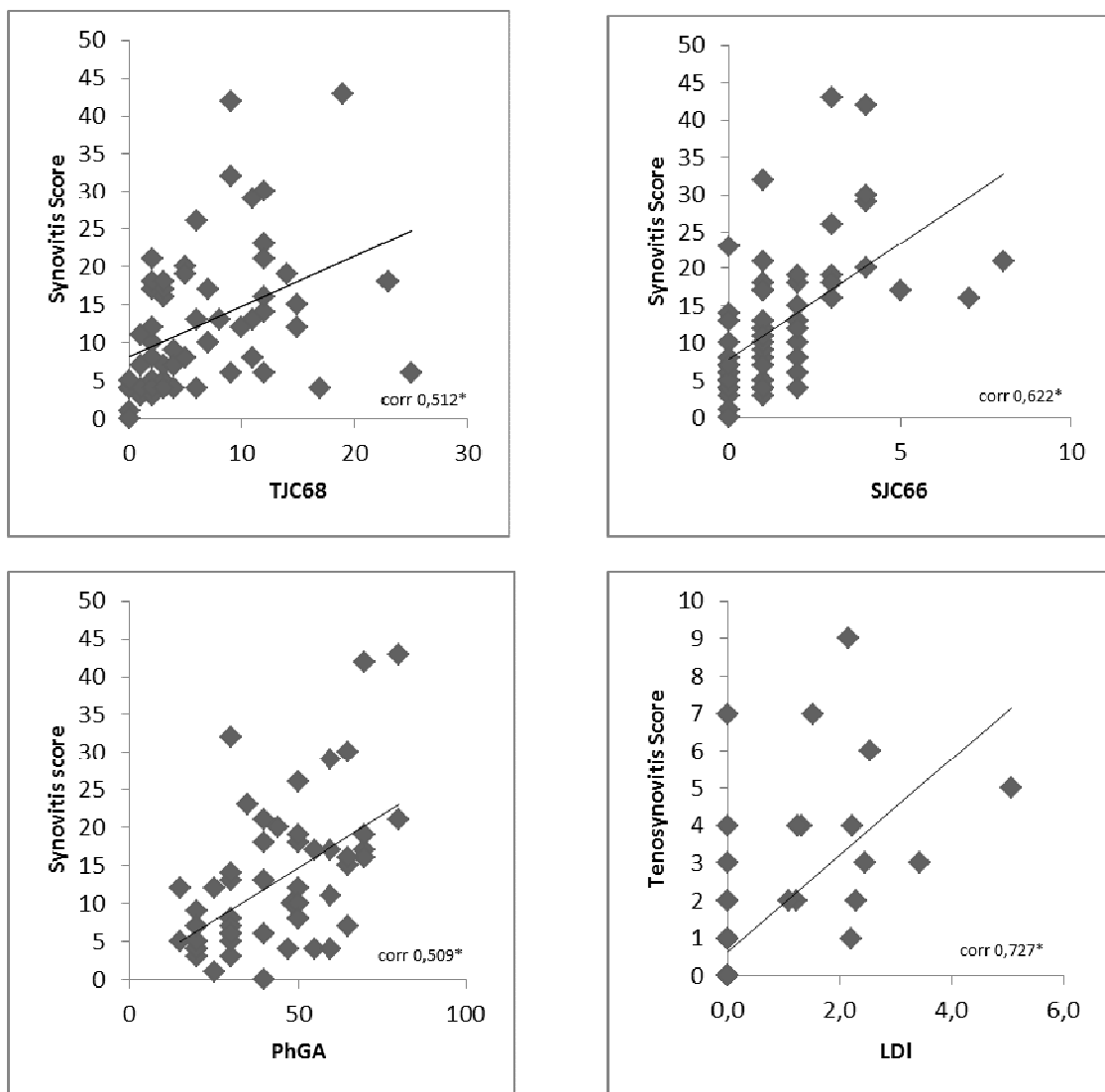
Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen klinischen Parametern und den Ultraschallbefunden. Mit dem Synovitis-Score korrelierten signifikant ($p=0,01$) SJC66 ($r=0,622$), TJC68 ($r=0,512$), Krankheitsaktivität nach Einschätzung des Arztes ($r=0,509$) und DAS28 ($r=0,484$). Kein Zusammenhang besteht jeweils zwischen PASI, VAS Krankheitsaktivität, VAS Schmerz, HAQ und dem Synovitis-Score. Außerdem besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem LDI und dem Tenosynovitis-Score ($r=0,727$; $p=0,01$).

Tabelle 18: Baseline Korrelation klinischer Parameter und Ultraschallbefunde

Synovitis-Score									TS - Score	ES - Score
TJC68	SJC66	PASI	PGA	pain	PhGA	HAQ	DAS28	CRP	LDI	MASES
0,512*	0,622*	0,197	0,120	0,230	0,509*	0,166	0,484*	0,257**	0,727*	0,284**

* Korrelation nach Spearman auf dem Niveau (p) 0,01 signifikant, **Korrelation auf dem Niveau (p) 0,05 signifikant, TS: Tenosynovitis, ES: Enthesitis

Abbildung 10: Baseline Zusammenhang klinischer und sonographischer Befunde



* Korrelation nach Spearman auf dem Niveau 0,01 signifikant

Die Abbildung 10 zeigt den Zusammenhang zwischen den klinischen Befunden (TJC68, SJC66, VAS PhGA, LDI) und den Ultraschallergebnissen (Synovitis-Score, Tenosynovitis-Score).

3.2.2 3 Monate

Nach 3 Monaten korrelierte der Synovitis-Score gut mit dem TJC68 ($r=0,636$, $p=0,01$) und mäßig mit der VAS pain ($r=0,357$, $p=0,05$), VAS PhGA ($r=0,462$, $p=0,05$), HAQ ($r=0,362$, $p=0,05$) und DAS28 ($r=0,372$, $p=0,05$). Ebenfalls eine gute Korrelation zeigte der Enthesitis-Score mit dem MASES ($r=0,514$, $p=0,01$).

Tabelle 19: Korrelation klinische Parameter und Ultraschallbefunde nach 3 Monaten

Synovitis-Score									TS - Score	ES - Score
TJC68	SJC66	PASI	PGA	pain	PhGA	HAQ	DAS28	CRP	LDI	MASES
0,636*	0,283	0,151	0,266	0,357**	0,462**	0,362**	0,372**	0,054	0,303	0,514*

* Korrelation nach Spearman auf dem Niveau (p) 0,01 signifikant **Korrelation auf dem Niveau (p) 0,05 signifikant, TS: Tenosynovitis, ES: Enthesitis

3.2.3 6 Monate

Nach 6 Monaten korrelierten weiterhin gut bis sehr gut mit dem Synovitis-Score der TJC68 ($r=0,639$, $p=0,01$) und der DAS28 ($r=0,367$, $p=0,05$), mit dem Tenosynovitis-Score der LDI ($r=0,363$, $p=0,05$) sowie mit dem Enthesitis-Score der MASES ($r=0,494$, $p=0,01$).

Tabelle 20: Korrelation klinische Parameter und Ultraschallbefunde nach 6 Monaten

Synovitis-Score-Total									TS - Score	ES - Score
TJC68	SJC66	PASI	PGA	pain	PhGA	HAQ	DAS28	CRP	LDI	MASES
0,639*	0,282	-0,062	0,127	0,088	0,260	0,270	0,367**	0,087	0,363**	0,494*

* Korrelation nach Spearman auf dem Niveau (p) 0,01 signifikant **Korrelation auf dem Niveau (p) 0,05 signifikant, TS: Tenosynovitis, ES: Enthesitis

3.2.4 12 Monate

Nach 12 Monaten bestand eine signifikante Korrelation zwischen dem Synovitis-Score und dem TJC68 ($r=0,654$, $p=0,01$) und dem HAQ ($r=0,568$, $p=0,01$). Zwischen den anderen klinischen Parametern und den Ultraschallbefunden kann kein deutlicher Zusammenhang dargestellt werden.

Tabelle 21: Korrelation klinische Parameter und Ultraschallbefunde nach 12 Monaten

Synovitis-Score									TS - Score	ES - Score
TJC68	SJC66	PASI	PGA	pain	PhGA	HAQ	DAS28	CRP	LDI	MASES
0,654*	0,184	0,162	0,181	0,251	0,173	0,568*	0,163	-0,121	-	-0,051

* Korrelation nach Spearman auf dem Niveau (p) 0,01 signifikant **Korrelation auf dem Niveau (p) 0,05 signifikant, TS: Tenosynovitis, ES: Enthesitis

3.3 Therapieansprechen nach MDA/EULAR

3.3.1 3 Monate

32 Patienten erhielten zwischen der Erstvorstellung und der Nachuntersuchung nach 3 Monaten eine Therapie (91,4%). 28 Patienten (80%) davon ein DMARD, 11 Patienten (31,4%) erhielten NSAR, bei 2 Patienten (5,7%) wurde eine einmalige intraartikuläre Glukokortikoid-Injektion durchgeführt, bei einem Patienten wurde mit einer Biologika-Therapie begonnen. Kombinationen von Therapien waren möglich, z.B. DMARD mit NSAR.

Nach den ersten 3 Monaten Therapie wurde das Ansprechen nach den EULAR-Response-Kriterien und den MDA-Kriterien bewertet.

9 Patienten (28,1%) erfüllten die MDA-Kriterien, 2 Patienten davon taten dies schon bei Einschluss in die Studie. Von den Patienten, die die Kriterien erfüllten, wurden zwischen Studienbeginn und dem 3 Monats-Follow-up 2 Patienten nur mit NSAR behandelt, ein Patient erhielt eine intraartikuläre Glukokortikoid-Injektion und 6 Patienten ein DMARD, davon 5 Patienten Methotrexat. Bei den Patienten, die die MDA-Kriterien nicht erfüllt haben, erhielten 21 ein DMARD, davon 15 Methotrexat zum Teil in Kombination mit einem NSAR, einem Patienten wurden nur NSAR verabreicht und ein Patient wurde mit einem TNF-Inhibitor behandelt.

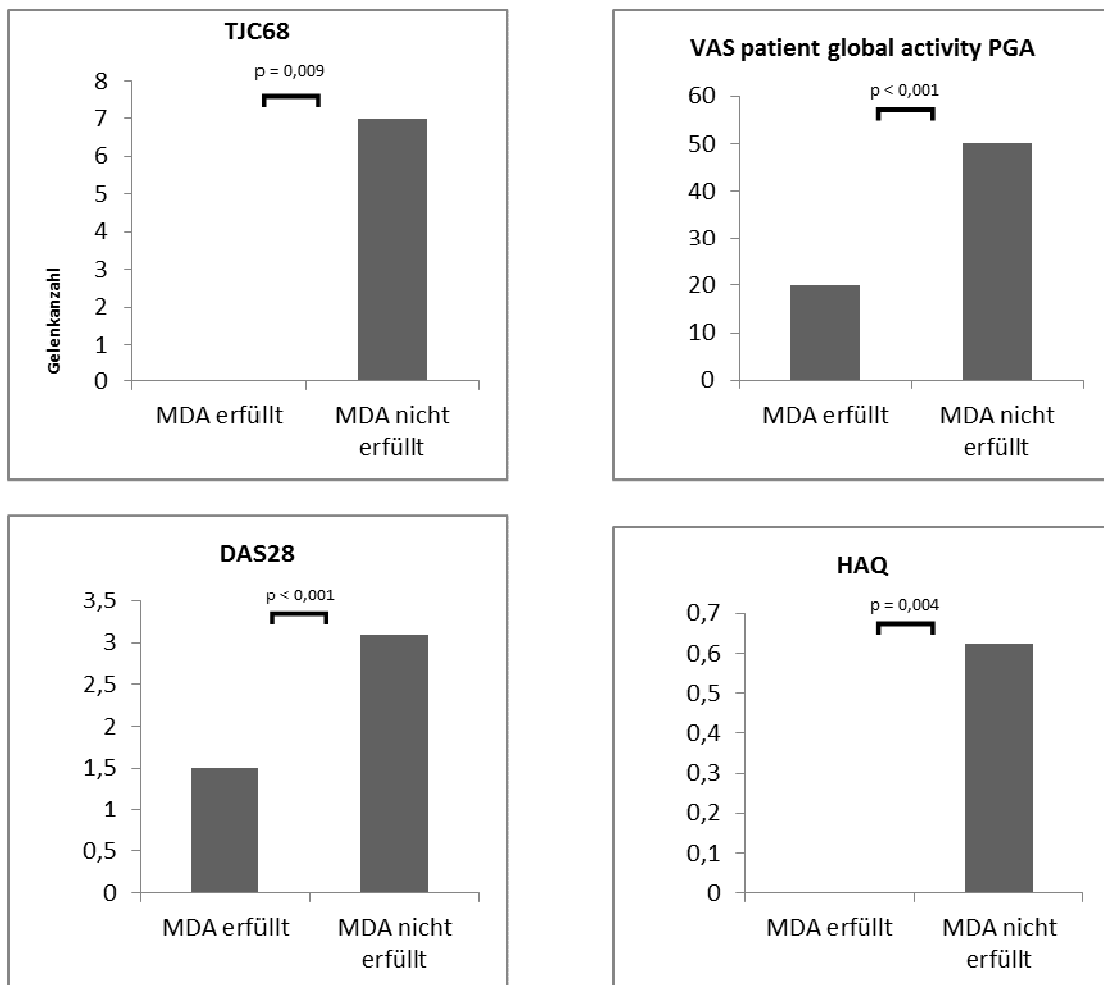
Tabelle 22: Klinische Befunde nach 3 Monaten im Vergleich zwischen Respondern und Nonrespondern definiert nach MDA

Merkmal	MDA erfüllt (n=9)	MDA nicht erfüllt (n=23)
TJC68	0 ($\pm 1,1$)	7 ($\pm 7,4$)*
SJC66	0 ($\pm 0,4$)	1 ($\pm 1,0$)*
Patient global VAS	20 ($\pm 19,0$)	50 ($\pm 17,9$)**
Patient pain VAS	15 ($\pm 14,8$)	60 ($\pm 17,3$)**
Physician global VAS	15 ($\pm 12,1$)	40 ($\pm 16,8$)**
LDI	0 ($\pm 0,7$)	0 ($\pm 1,2$)
MASES	0 ($\pm 0,0$)	0 ($\pm 9,6$)
PASI	0 ($\pm 0,5$)	1,1 ($\pm 4,6$)
DAS28	1,5 ($\pm 0,7$)	3,1 ($\pm 1,0$)**
CRP	1 ($\pm 3,3$)	2,8 ($\pm 1,6$)*
HAQ	0 ($\pm 0,1$)	0,625 ($\pm 0,6$)*

Median \pm Standardabweichung, * Unterschied signifikant, ** Unterschied sehr signifikant

Die klinischen Parameter unterschieden sich bei den beiden Gruppen deutlich. Die Gruppe, die die MDA-Kriterien nicht erfüllte, wies in den meisten klinischen Parametern eine höhere Aktivität auf als die Gruppe mit dem laut MDA besseren Therapieansprechen.

Abbildung 11: Klinische Parameter nach 3 Monaten



Auch bei den sonographischen Befunden zeigten sich deutliche Unterschiede nach 3 Monaten. Bei den MDA-Respondern fanden sich im Median 7 ($\pm 4,6$) anstatt 9 ($\pm 5,8$) pathologisch veränderte Gelenke. Der Gesamtscore war bei den klinischen Respondern um die Hälfte niedriger (9 ($\pm 5,4$)) als bei den Patienten, die die MDA-Kriterien nicht erfüllen ($p=0,004$).

Abbildung 12: Sonographische Parameter nach 3 Monaten

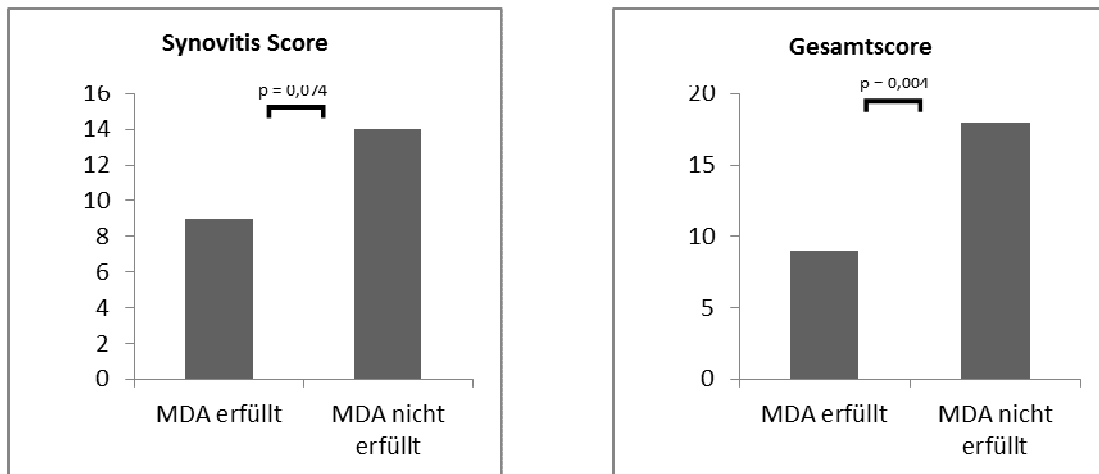


Tabelle 23: Ultraschallbefunde nach 3 Monaten im Vergleich zwischen Respondern und Nonrespondern definiert nach MDA

	MDA erfüllt (n=9)	MDA nicht erfüllt (n=23)
US Count	7 ($\pm 4,6$)	9 ($\pm 5,8$)
GS-Score	8 ($\pm 6,0$)	13 ($\pm 7,1$)
PD-Score	0 ($\pm 1,0$)	0 ($\pm 1,4$)
Synovitis-Score	9 ($\pm 5,9$)	14 ($\pm 7,2$)
Tenosynovitis Count	0 ($\pm 1,1$)	1 ($\pm 1,6$)
TS-GS	0 ($\pm 1,1$)	1 ($\pm 1,6$)
TS-PD	0 ($\pm 0,0$)	0 ($\pm 1,3$)
Tenosynovitis-Score	0 ($\pm 1,1$)	1 ($\pm 2,5$)
Total-Score	9 ($\pm 5,4$)	16 ($\pm 7,2$)*
Enthesitis Count	0 ($\pm 0,0$)	0 ($\pm 0,7$)
Enthesitis-GS	0 ($\pm 0,0$)	0 ($\pm 0,6$)
Enthesitis-PD	0 ($\pm 0,0$)	0 ($\pm 0,6$)
Enthesitis-Score	0 ($\pm 0,0$)	0 ($\pm 1,0$)
Gesamtscore	9 ($\pm 5,4$)	18 ($\pm 7,8$)**

Median \pm Standardabweichung, * Unterschied signifikant, ** Unterschied sehr signifikant

Bei 28 Patienten wurden die EULAR-Response-Kriterien bestimmt. Bei 16 Patienten (57,1%) konnte nach diesen Kriterien keine Verbesserung festgestellt werden (no

response), bei 9 (32,1%) ein mäßiges Ansprechen (moderate response) und bei 3 Patienten (10,7%) ein gutes Ansprechen (good response). Von den 16 Patienten ohne adäquates Therapieansprechen erhielten 2 Patienten NSAR, 13 ein DMARD, davon 9 Methotrexat, und ein Patient wurde mit einem TNF-Inhibitor therapiert. Von den 9 Patienten mit mäßigem Ansprechen wurden 8 mit einem DMARD, 6 davon mit Methotrexat behandelt und ein Patient erhielt eine Monotherapie mit NSAR. Die 3 Patienten mit gutem Therapieansprechen erhielten eine Therapie mit DMARD (Methotrexat).

Bezüglich der klinischen und laborchemischen Merkmale zeigte sich bei den Patienten mit gutem Ansprechen nach den EULAR-Response-Kriterien der Hinweis auf eine geringere Aktivität als in den anderen Gruppen (s. Tabelle 22).

Tabelle 24: Klinische Befunde nach 3 Monaten im Vergleich zwischen Therapierespondern und Nonrespondern nach EULAR

	Kein Ansprechen (n=16)	Mäßiges Ansprechen (n=9)	Gutes Ansprechen (n=3)
TJC68	3,5 ($\pm 8,6$)	5 ($\pm 4,1$)	0 ($\pm 1,2$)
SJC66	1 ($\pm 0,8$)	0 ($\pm 1,4$)*	0 ($\pm 0,0$)*
Patient global VAS	57,5 ($\pm 20,2$)	45 ($\pm 14,1$)	10 ($\pm 17,3$)**
Patient Pain VAS	60 ($\pm 19,5$)	50 ($\pm 16,9$)	0 ($\pm 5,8$)**
Physician global VAS	40 ($\pm 15,3$)	27,5 ($\pm 13,0$)	10 ($\pm 0,0$)**
LDI	0 ($\pm 1,2$)	0 ($\pm 1,4$)	0 ($\pm 0,0$)
MASES	1 ($\pm 11,3$)	0 ($\pm 1,8$)	0 ($\pm 0,0$)
PASI	0,9 ($\pm 5,6$)	1 ($\pm 2,4$)	0,5 ($\pm 0,6$)
DAS28	3,3 ($\pm 1,1$)	2,4 ($\pm 0,7$)*	1,4 ($\pm 0,1$)**
CRP	2,3 ($\pm 2,6$)	2,2 ($\pm 1,6$)	1 ($\pm 0,6$)
HAQ	0,375 ($\pm 0,7$)	0,625 ($\pm 0,5$)	0,125 ($\pm 0,1$)

Median \pm Standardabweichung, * Unterschied signifikant, ** Unterschied sehr signifikant

Die Patienten mit gutem Ansprechen nach EULAR-Response-Kriterien weisen niedrigere Werte in den Ultraschall-Scores als die anderen beiden Gruppen auf. Besonders deutlich wird das beim Gesamtscore 9 ($\pm 7,8$) im Gegensatz zu den Kategorien „mäßiges Ansprechen“ 18 ($\pm 6,8$) bzw. 13 ($\pm 9,1$) „kein Ansprechen“.

Tabelle 25: Ultraschallbefunde nach 3 Monaten im Vergleich bei Therapierespondern und Nonrespondern nach EULAR

	Kein Ansprechen (n=16)	Mäßiges Ansprechen (n=9)	Gutes Ansprechen (n=3)
US Count	7,5 ($\pm 6,6$)	8 ($\pm 5,2$)	8 ($\pm 6,5$)
GS-Score	9,5 ($\pm 8,4$)	13 ($\pm 5,6$)	9 ($\pm 9,1$)
PD-Score	1 ($\pm 1,4$)	1 ($\pm 1,3$)	0 ($\pm 0,0$)
Synovitis-Score	11 ($\pm 8,7$)	14 ($\pm 5,1$)	9 ($\pm 9,1$)
TS Count	1 ($\pm 1,5$)	1 ($\pm 1,9$)	0 ($\pm 1,7$)
TS-PD	0 ($\pm 0,0$)	0 ($\pm 2,0$)	0 ($\pm 0,0$)
TS-GS	1 ($\pm 1,5$)	1 ($\pm 1,9$)	0 ($\pm 1,7$)
TS-Score	1 ($\pm 1,5$)	1 ($\pm 3,5$)	0 ($\pm 1,7$)
Total-Score	12,5 ($\pm 8,4$)	16 ($\pm 6,1$)	9 ($\pm 7,8$)
Enthesen Count	0 ($\pm 0,7$)	1 ($\pm 0,5$)**	0 ($\pm 0,0$)
Enthesitis-PD	0 ($\pm 0,6$)	0 ($\pm 0,5$)	0 ($\pm 0,0$)
Enthesitis-GS	0 ($\pm 0,6$)	1 ($\pm 0,5$)**	0 ($\pm 0,0$)
Enthesitis-Score	0 ($\pm 1,0$)	1 ($\pm 1,0$)*	0 ($\pm 0,0$)
Gesamtscore	13 ($\pm 9,1$)	18 ($\pm 6,8$)	9 ($\pm 7,8$)

Median \pm Standardabweichung, * Unterschied signifikant, ** Unterschied sehr signifikant

3.3.2 6 Monate

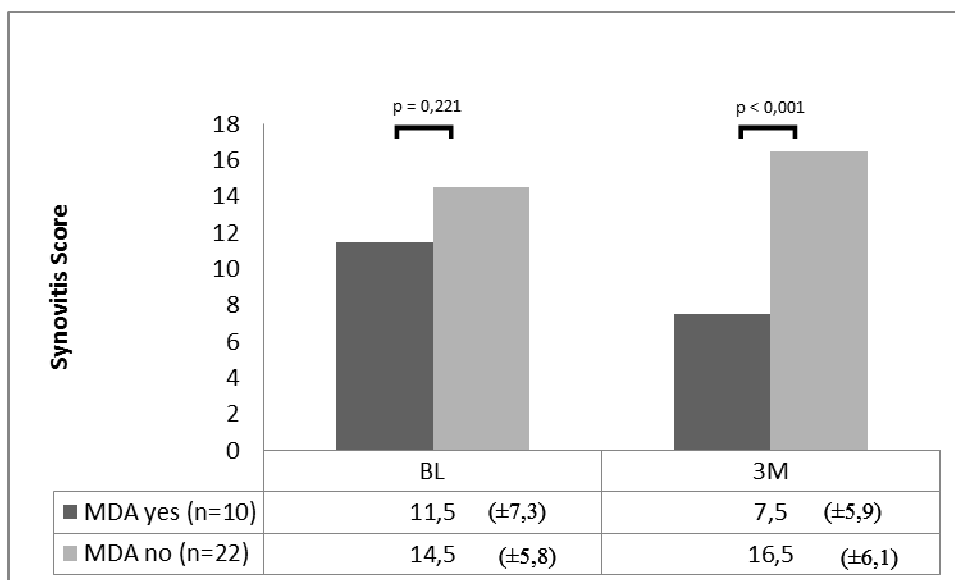
32 Patienten nahmen an der Follow up Untersuchung nach 6 Monaten teil. Von den 31 Patienten, die in diesem Zeitraum therapiert wurden, erhielten 3 eine intraartikuläre Glukokortikoid-Injektion (9,7%), 2 Patienten ein NSAR (6,5%), 20 Patienten ein DMARD (64,5%), und 6 Patienten (19,4%) waren auf ein Biologikum eingestellt worden.

31,3% der Patienten erreichten eine niedrige Krankheitsaktivität nach den MDA-Kriterien, 68,8% erfüllten diese Kriterien nicht. 19,4% erreichten ein gutes, 25,8% ein mäßiges und 51,6% kein Ansprechen nach den EULAR-Response-Kriterien.

Zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhanges zwischen der Veränderung einzelner Parameter und des Therapieansprechens im Verlauf, wurde die OR bestimmt. Sowohl eine Verbesserung des semiquantitativen Synovitis-Scores als auch der klinischen und laborchemischen Parameter nach 3monatiger Therapie ist assoziiert mit der Erfüllung der MDA-Kriterien zum Follow up nach 6 Monaten. Besonders hoch war die Wahrscheinlichkeit, die MDA-Kriterien zu erfüllen, wenn sich der Synovitis-Score in den ersten 3 Monaten verbessert hatte (OR=14,0). Für die Reduktion der an-

deren sonographischen Parameter wie US Count und Gesamtscore lag die bei $OR=2,1$ bzw. $OR=11$. Bei den klinischen Merkmalen war vor allem eine Verbesserung des TJC68 mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines guten Therapieansprechens assoziiert ($OR=4,7$), gefolgt von SJC66 ($OR=3,3$), HAQ ($OR=2,1$), CRP ($OR=1,7$) und DAS28 ($OR=0,8$). Die Patienten, die nach 6 Monaten die MDA Kriterien erfüllten, zeigten nach 3monatiger Therapie im Median einen um 34,8% niedrigeren Synovitis-Score als zu Baseline, während sich bei den Nonrespondern der Score im Mittel um 22,2% verschlechterte.

Abbildung 13: Vergleich Synovitis-Score zu Baseline und 3 Monaten bei MDA - Non/Respondern nach 6 Monaten



3.3.3 12 Monate

Für 24 Patienten liegen Daten für das 12 Monate Follow up vor. 22 Patienten erhielten eine Therapie über die letzte Follow up Periode (6 bis 12 Monate): Bei einem Patienten wurde eine i.a. Glukokortikoid-Injektion (4,5%) durchgeführt. 13 Patienten (59,1%) wurden mit einem DMARD therapiert, 12 davon mit Methotrexat. 7 Patienten (31,8%) erhielten eine Biologikum. Kombinationen waren möglich. Nach den EULAR-Response Kriterien erreichten 14 Patienten (58,3%) kein Ansprechen, 4 (16,7%) ein mäßiges und 3 (12,5%) ein gutes Ansprechen. 6 Patienten (25%) erfüllten die MDA-Kriterien, 75% der Patienten nicht.

3.4 Subklinische Synovitis

Entzündliche Veränderungen der Gelenke, die sonographisch auffällig waren ohne ein klinisches Korrelat, wurden als subklinische Synovitis definiert. Auf Einzelgelenkebene wurden die Veränderungen der zu Baseline subklinischen Gelenke im weiteren Krankheitsverlauf analysiert.

32 Patienten aus der 3 Monate Follow up Gruppe wiesen bei der ersten Untersuchung zu Studienbeginn subklinische sonographische Veränderungen an insgesamt 177 Gelenken auf. Nach 3 Monaten waren von den 177 subklinischen Gelenken 69 unverändert (40%), 90 Gelenke (50,8%) zeigten sowohl sonographisch als auch klinisch keine pathologischen Veränderungen, 16 Gelenke (9,0%) entwickelten ein klinisches Korrelat, 2 Gelenke (1,1%) wiesen sonographisch keine, allerdings eine neu aufgetretene klinische Veränderung auf (vgl. Tabelle 25).

Nach den ersten 3 Monaten Therapie wurde das Ansprechen nach den EULAR - Response-Kriterien und den MDA-Kriterien bewertet.

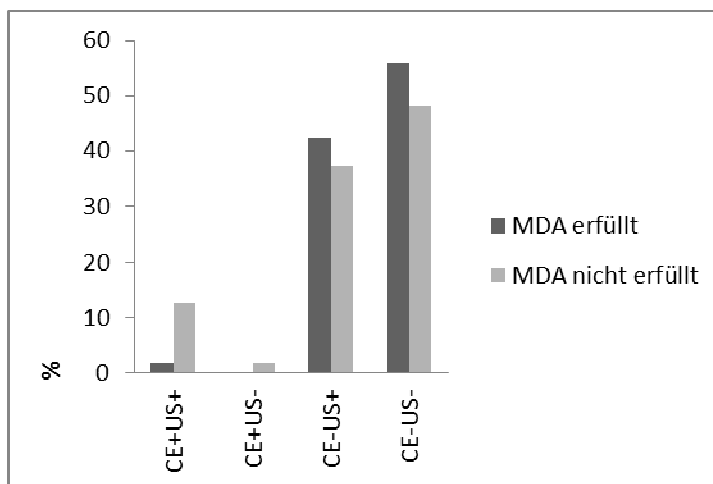
75% der Patienten erfüllten die MDA-Kriterien nicht. 25% der Patienten wiesen nach 3 Monaten eine geringere Krankheitsaktivität auf. Ein Vergleich der klinischen und sonographischen Befunde dieser beiden Gruppen zeigt, dass in der Gruppe der Responder nach MDA die Anzahl der sonographisch und klinisch unauffälligen Gelenke höher ist und weniger Gelenke klinisch manifest werden. Insgesamt geht die Anzahl der nach 3 Monaten weiterhin subklinischen Gelenke im Vergleich zu Baseline bei den Respondern deutlicher zurück als bei den Nonrespondern.

Tabelle 26: Verlauf der zu Baseline subklinischen Gelenke (n=177) nach 3 Monaten

	Insgesamt (n=177)	MDA erfüllt (n=59)	MDA nicht erfüllt (n=118)
CE+US+	16 (9,0%)	1 (1,7%)	15 (12,7%)
CE+US-	2 (1,1%)	0 (0%)	2 (1,7%)
CE-US+	69 (40%)	25 (42,4%)	44 (37,3%)
CE-US-	90 (50,8%)	33 (55,9%)	57 (48,3%)

US: Ultraschall, CE: Klinische Untersuchung, +: auffällig, -: unauffällig

Abbildung 14: Vergleich Ultraschall und klinische Untersuchung MDA nach 3 Monaten



US: Ultraschall, CE: Klinische Untersuchung, +: auffällig, -: unauffällig

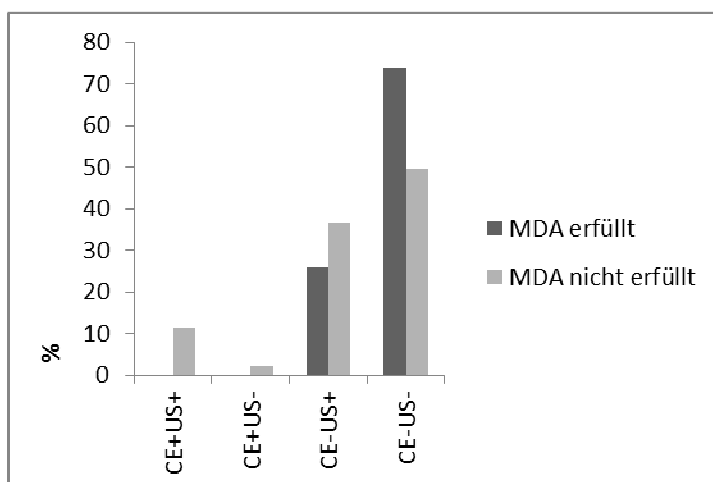
Von 26 Patienten, die Baseline mindestens an einem Gelenk eine subklinische Synovitis aufwiesen, lagen nach 6 Monaten Daten vor. 18 Patienten erfüllten die MDA-Kriterien. Insgesamt wurde der Verlauf von 145 Gelenken analysiert. Die Reduktion der initial subklinischen Gelenke war in der Gruppe der MDA-Responder deutlich ausgeprägter.

Tabelle 27: Verlauf der zu Baseline subklinischen Gelenke (n=145) nach 6 Monaten

	Insgesamt (n=145)	MDA erfüllt (n=50)	MDA nicht erfüllt (n=95)
CE+US+	11 (7,6%)	0 (0%)	11 (11,6%)
CE+US-	2 (1,4%)	0 (0%)	2 (2,1%)
CE-US+	48 (33,1%)	13 (26%)	35 (36,8%)
CE-US-	84 (57,9%)	37 (74%)	47 (49,5%)

US: Ultraschall, CE: Klinische Untersuchung, +: auffällig, -: unauffällig

Abbildung 15: Vergleich Ultraschall und klinische Untersuchung MDA nach 6 Monaten



US: Ultraschall, CE: Klinische Untersuchung, +: auffällig, -: nicht auffällig

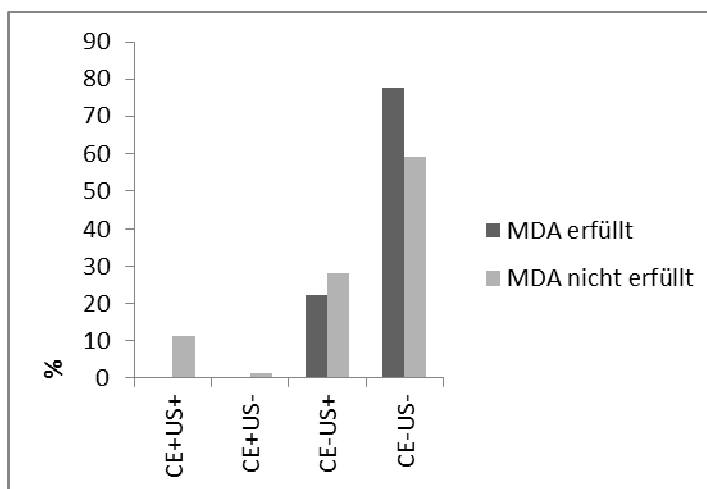
Zum 12 Monate Follow up lagen von 18 Patienten mit initial subklinischen Gelenken die sonographischen und klinischen Befunde vor. 5 Patienten erfüllten die MDA-Kriterien. Die Ergebnisse der MDA-Responder zeigen deutlich mehr sonographisch unauffällige Gelenke als in der Gruppe der Nonresponder nach MDA.

Tabelle 28: Prospektive Analyse der zu Baseline subklinischen Gelenke (n=116) nach 12 Monaten

	Insgesamt (n=116)	MDA erfüllt (n=45)	MDA nicht erfüllt (n=71)
CE+US+	8 (6,9%)	0 (0%)	8 (11,3%)
CE+US-	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (1,4%)
CE-US+	30 (25,9%)	10 (22,2%)	20 (28,2%)
CE-US-	77 (66,4%)	35 (77,8%)	42 (59,2%)

US: Ultraschall, CE: Klinische Untersuchung, +: auffällig, -: unauffällig

Abbildung 16: Vergleich Ultraschall und klinische Untersuchung MDA nach 12 Monaten



US: Ultraschall, CE: Klinische Untersuchung, +: auffällig, -: unauffällig

3.5 Übereinstimmung der Messverfahren

Die Übereinstimmung der verschiedenen klinischen und bildgebenden Messverfahren der Krankheitsaktivität wurde mit Cohen's Kappa κ bestimmt.

3.5.1 Baseline

Bezogen auf die einzelnen untersuchten Gelenke, zeigte sich in der ersten Untersuchung zu Studienbeginn keine Übereinstimmung zwischen den radiologischen und

klinischen Befunden ($\kappa = 0.1171$; 95%-KI [0.0252,0.209]) sowie zwischen der radiologischen und sonographischen Untersuchung ($\kappa = 0.1107$ 95%-KI [0.0339, 0.1875]).

Die klinischen und sonographischen Befunde wiesen eine schwache Übereinstimmung auf ($\kappa = 0.4079$; 95%-KI [0.3569,0.4589]), weiter differenziert allerdings zeigte sich zwischen geschwollen Gelenken und dem PD-Mode eine moderate Übereinstimmung ($\kappa = 0.589$; 95%-KI [0.4885,0.6895]).

Tabelle 29: Baseline Übereinstimmung der Messverfahren (Kappa) allgemein

Messverfahren	Kappa κ	95%-Konfidenzintervall KI
CE/US	0.4079	[0.3569,0.4589]
TJ/GS	0.3965	[0.3449,0.4481]
SJ/PD	0.589	[0.4885,0.6895]
CE/XRAY	0.1171	[0.0252,0.209]
US/XRAY	0.1107	[0.0339, 0.1875]

US: Ultraschall, CE: Klinische Untersuchung, XRAY: Röntgen, TJ: Tender joint, SJ: Swollen joint, GS: Greyscale, PD: Power Doppler

Tabelle 30: Baseline Übereinstimmung der Messverfahren (Kappa) kategorisiert nach Gelenkregionen

Messverfahren	Kappa κ	95%-Konfidenzintervall KI
CE/US Handgelenk	0.4824	[0.3065,0.6583]
CE/US MCP	0.3265	[0.1872,0.4658]
CE/US IP Finger	0.52	[0.2929,0.7471]
CE/US PIP Finger	0.2253	[0.0945,0.3561]
CE/US DIP Finger	0.3977	[0.2415,0.5539]
CE/US MTP	0.3392	[0.2282,0.4502]
CE/US IP Zehe	0.6759	[0.5164,0.8354]
CE/US PIP Zehe	0.5302	[0.3337,0.7267]
CE/US Großgelenk	0.5972	[0.4513,0.7431]

US: Ultraschall, CE: Klinische Untersuchung, MCP: Metacarpophalangealgelenk, IP: Interphalangealgelenk, PIP: Proximales Interphalangealgelenk, DIP: Distales Interphalangealgelenk, MTP: Metatarsophalangealgelenk

Tabelle 30 stellt die Übereinstimmung zwischen klinischer und sonographischer Untersuchung für verschiedene Gelenkregionen dar. Die höchste Übereinstimmung zeigten dabei die Befunde der Interphalangealgelenke der Großzehen ($\kappa = 0.6759$; 95%-KI [0.5164,0.8354]). Eine mittlere Güte der Übereinstimmung erreichten die Großgelenke, PIP-Gelenke der Zehen, Interphalangealgelenke der Daumen und die Handgelenke. Eine schwache Übereinstimmung lag bei den DIP-Gelenken der Finger und den MTP-Gelenke der Zehen vor, die geringste Übereinstimmung zeigten die MCP- und die PIP-Gelenke der Finger.

4 Diskussion

Der Krankheitsverlauf der Psoriasisarthritis ist sehr variabel. Die Arthritis selbst kann zu starken körperlichen und seelischen Beeinträchtigungen führen, aber auch die Komorbiditäten stellen ein erhöhtes Risiko in Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Mortalität der Patienten dar [28, 29]. Durch die Einführung zielgerichteter Therapiestrategien sowie neuer Medikamente, insbesondere der Biologika, ist es heute möglich, den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen und irreversible destruierende Prozesse und bleibende funktionelle Störungen möglicherweise aufzuhalten oder sogar zu verhindern [57, 81, 82]. Diese Therapien wirken sich zudem positiv auf bestimmte Komorbiditäten, insbesondere das erhöhte kardiovaskuläre Risiko, aus [83]. Der Erfolg dieser Therapien setzt allerdings eine frühzeitige Diagnosestellung und einen rechtzeitigen Therapiebeginn voraus. Bisher gestaltete sich die Frühdiagnostik der Psoriasisarthritis allerdings aufgrund des im Vergleich zu anderen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis sehr heterogenen Krankheitsbildes, dem Fehlen von krankheitsspezifischen Laborparametern und der insbesondere in der Frühphase geringen Sensitivität der radiologischen und klinischen Untersuchung als schwierig. Neben der frühzeitigen Diagnosestellung ist für das Management der rheumatischen Erkrankungen zudem eine standardisierte Überwachung der Krankheitsaktivität und Beurteilung des Therapieerfolgs essentiell, insbesondere vor dem Hintergrund der hohen Kosten der modernen Therapien und der zunehmenden Verfügbarkeit mehrerer Therapieoptionen. Neben der klinischen Untersuchung sowie sogenannten patient reported outcomes wie der visuellen Analogskala oder des HAQ können dabei die modernen bildgebenden Verfahren zu einer validen Beurteilung beitragen.

Die Röntgendiagnostik gilt in der Rheumatologie als Referenzstandard für die Beurteilung knöcherner Veränderungen [31]. Mit dem Röntgenbild von Händen und Füßen können gleichzeitig mehrere Gelenke dargestellt und so das typische Verteilungsmuster erfasst werden. Charakteristisch für die Psoriasisarthritis im Vergleich zur rheumatoiden Arthritis ist die Koexistenz von osteodestruktiven und -proliferativen Veränderungen.

Zeigt die radiologische Untersuchung die höchste Ortsauflösung für knöcherne Strukturen, ist sie doch bei der Darstellung der umgebenden Weichteile den anderen modernen bildgebenden Verfahren unterlegen. Eine Vielzahl von Studien zur rheumatoiden Arthritis und einzelne Studien zur Psoriasisarthritis zeigen eine erhöhte Sensitivität für

Ultraschall und MRT im Vergleich zum Röntgen bei der Detektion entzündlicher und destruktiver Pathologien auf. Die Sensitivität für Knochenproliferation war sowohl im Ultraschall als auch im Röntgen hoch [46].

Auch in der vorliegenden Studie zeigt sich das konventionelle Röntgenbild im Vergleich zur klinischen Untersuchung und Sonographie nicht geeignet zur Beurteilung des aktuellen Ausmaßes der Erkrankung. Lediglich 9,3% der Gelenke mit sonographisch nachgewiesenen entzündlichen Veränderungen zeigten auch im Röntgenbild pathologische Veränderungen. Von den 60 eingeschlossenen Patienten hatten 25 (41,6%) schon zu Beginn der Studie radiologisch nachweisbare knöcherne Veränderungen im Sinne von Erosionen und Proliferationen. Die Patienten mit radiologisch nachweisbaren Veränderungen unterschieden sich von den Patienten ohne auffällige Röntgenbefunde vor allem durch signifikant längere Erkrankungsdauer der Psoriasis mit 204 ($\pm 167,0$) Monaten im Gegensatz zu 120 ($\pm 131,4$) Monaten und die längere Erkrankungsdauer der Arthritis mit 18 ($\pm 15,6$) Monaten zu 9 ($\pm 19,4$) Monaten. Das unterstützt die in der Literatur vertretene Hypothese, dass radiologische Veränderungen erst nach einer längeren Krankheitsdauer nachweisbar sind.

Der radiologische Befund ist ein Kriterium der Klassifikation nach CASPAR. Zu prüfen ist, ob dies auch im Rahmen der Früherkennung gelten kann oder andere bildgebende Verfahren dazu herangezogen werden sollten. Die CASPAR Klassifikationskriterien wurden an einem Patientenkollektiv mit einer Erkrankungsdauer von im Mittel 12,5 Jahren validiert [30]. Die osteodestruktiven und -proliferativen Veränderungen als Spätfolgen eines langsam fortschreitenden Entzündungsprozesses sind allerdings in den ersten zwei Jahren häufig noch nicht radiologisch nachweisbar [26]. In der Studie von Chandran et al. zur Sensitivität der CASPAR Kriterien im Rahmen der frühen Psoriasisarthritis erfüllten 95% der Patienten die Kriterien auf Grund einer bestehenden Psoriasis und einem negativen Rheumafaktor. Für die juxtaartikulären Knochenneubildungen war die Prävalenz bei den Patienten mit längerer Erkrankungsdauer höher [84].

Auch in der vorliegenden Studie spielten die radiologischen Befunde eine untergeordnete Rolle, jedoch bei 3 Patienten (5%) war der Nachweis einer ossären Proliferation notwendig für die Erfüllung der Klassifikationskriterien.

In der vorliegenden prospektiven Studie zeigte sich nach 12 Monaten im Vergleich zur Baseline Untersuchung eine erhöhte Anzahl radiologisch auffälliger Gelenke (38 gegenüber 25). In der Untergruppe (n=9 Patienten), die mit Methotrexat behandelt wurde, trat bei 7 Gelenken eine neue radiologische Veränderung auf, in der Biologika-Gruppe (n=4 Patienten) bei 5 Gelenken.

Auf Grund der geringen Gesamtzahl der radiologisch auffälligen Gelenke war eine weitere Differenzierung nach Therapie statistisch nicht sinnvoll. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit TNF-Inhibitoren nicht nur zu einer klinischen Verbesserung der Psoriasisarthritis führte, sondern auch der radiologische Progress gehemmt werden konnte [57, 81, 82].

In den letzten Jahren wurde der Einsatz der Arthrosonographie in der Rheumatologie vor allem für die rheumatoide Arthritis etabliert und validiert [21]. Sie Sonographie spielt dabei nicht nur in der Diagnostik, sondern auch in der Therapieverlaufskontrolle und therapeutischen Intervention eine wichtige Rolle.

Durch die deutlichen Unterschiede der rheumatoiden Arthritis und der Psoriasisarthritis in Bezug auf den Krankheitsverlauf, das Befallsmuster und die Pathomorphologie können Studienergebnisse nicht direkt übertragen werden. Zudem liegen bislang keine systematischen prospektiven Untersuchungen zur Wertigkeit der Arthrosonographie bei der Psoriasisarthritis vor.

Mit Hilfe des Ultraschallbildes lassen sich entzündliche Weichteil- bzw. Knochenprozesse und zusätzlich die Entzündungsaktivität darstellen. Dies ist schon im frühen Krankheitsstadium möglich. Klinische Studien zur rheumatoiden Arthritis bestätigten, dass die Sonographie sensativer als die Röntgendiagnostik und die klinische Untersuchung ist [43-46]. Daraus ergibt sich ein hoher diagnostischer Stellenwert. Zudem zeigten mehrere Studien die Relevanz der Arthrosonographie für die Beurteilung des Therapieansprechens und der sonographischen Veränderungen als prädiktiven Wert für das klinische und radiologische Outcome der rheumatoiden Arthritis. Dies gilt insbesondere für die PD-Befunde [47, 49, 85]. Eine Studie von Schmidt et al. ergab eine Assoziation der PD-Aktivität mit der klinischen und laborchemischen (CRP, BSG) Krankheitsaktivität, der Histologie und den MRT Befunden [47]. In zwei Studien von Naredo et al. zur rheumatoiden Arthritis konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion der PD-Aktivität das Therapieansprechen widerspiegelt und sich die diese als prädiktiver Wert für das weitere Outcome eignet. Die PD-Aktivität kann somit als ein wichtiges Kriterium in der Therapieentscheidung gelten [49, 85].

60 Patienten mit unterschiedlichen arthritischen Gelenkerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, der Psoriasisarthritis, Polyarthritis bei Kollagenose und der undifferenzierten Oligoarthritis wurden klinisch und mittels konventioneller Röntgendiagnostik, Drei-Phasen-Skelett-Szintigraphie, Sonographie und dynamischer MRT untersucht. In der Früharthritisgruppe unterlag die konventionelle Röntgendiagnostik im Nachweis sowohl der Weichteil- als auch der Gelenkprozesse den anderen Untersuchungsmethoden. Bei der Gruppe mit chronischer Arthritis zeigte sich die MRT sensativer als die

Röntgendiagnostik. In beiden Gruppen wurden mehr Erosionen durch MRT und Sonographie als im Röntgenbild nachgewiesen. In 20% der Fingergelenke konnten sonographisch Synovitiszeichen bei unauffälliger Klinik festgestellt werden [45].

In einer Verlaufsstudie wurde nochmals ein Teil der Patienten zwei Jahre später auf den Erosionsverlauf unter Therapie mit DMARDs untersucht. Es kam unter klinischer Besserung zu vermehrten osteodestruktiven Läsionen. In der Sonographie können Erosionen eher dargestellt werden als im Röntgenbild, allerdings nicht im selben Ausmaß wie in der MRT [86].

Eine andere prospektive Studie zur rheumatoiden Arthritis verglich die initialen Befunde mit denen nach sieben Jahren. In allen bildgebenden Verfahren konnte eine Zunahme der Knochenläsionen beobachtet werden. Mehr als ein Drittel der zu Beginn nur im MRT sichtbaren Erosionen war nach sieben Jahren auch radiologisch nachweisbar. Dagegen konnten die klinischen Verbesserungen und die Regression der Synovitis nur im Ultraschall und MRT nachvollzogen werden [87].

Anhand mehrerer klinischer Studien konnte für die rheumatoide Arthritis der Vorteil einer frühen Diagnosestellung und einer dadurch ermöglichten rechtzeitigen Therapie erarbeitet werden. Darauf basierend wurde die frühe Intervention und Remissionsinduktion als Therapieziel bei rheumatoider Arthritis formuliert [88, 89].

Vergleichbare Untersuchungen liegen bisher für die Psoriasisarthritis nicht vor [10]. In mehreren Studien zur Bildgebung bei der Psoriasisarthritis konnte die hohe Sensitivität der Sonographie im Rahmen der Diagnosestellung herausgearbeitet werden. Weiterhin besteht allerdings ein Bedarf an Studien, die die Wertigkeit der Sonographie im Krankheitsverlauf und der Therapieüberwachung evaluieren.

2005 konnte in einer Studie mit 36 Patienten, die an einer Psoriasisarthritis litten, gezeigt werden, dass sich die GS- und PD-Sonographie von Händen und Handgelenken besser zur Darstellung pathologischer Veränderungen eignet als die klinische Untersuchung. Bei 89% der Patienten konnte mindestens eine Auffälligkeit in Form einer Synoviaproliferation, einer Tenosynovitis oder eines Gelenkergusses nachgewiesen werden. In der gesunden Kontrollgruppe fiel dagegen nur bei einem von zehn Probanden sonographisch eine leichte Tenosynovitis auf. Das Verteilungsmuster zeigt bilateral auftretende Pathologien. Die MCPs waren am häufigsten betroffen und Veränderungen an PIPs und DIPs traten nur auf, wenn auch das MCP Gelenk auffällig war. Die angewendeten sonographischen Scores korrelierten signifikant mit der Anzahl der geschwollenen Gelenke, aber nicht mit anderen klinischen oder laborchemischen Parametern. Dies wurde in Studien zur rheumatoiden Arthritis vorbeschrieben [90, 91]. Das Ergebnis unterstützt die Theorie, dass die klinische Untersuchung wenig geeignet ist,

das tatsächliche Ausmaß der Krankheitsaktivität abzubilden, wogegen die Sonographie als ein objektives und sensitives Instrument dienen kann [92].

2007 untersuchte Wiell et al. den Einsatz der Sonographie zur Detektion von entzündlichen und destruktiven Veränderungen an Finger- und Zehengelenken, Sehnen und Enthesen im Rahmen der Psoriasisarthritis im Vergleich zu MRT, konventionellem Röntgen und klinischer Untersuchung. 15 Patienten mit Psoriasisarthritis, 5 mit rheumatoider Arthritis und 5 gesunde Probanden als Kontrollgruppe nahmen teil. Ultraschall und MRT waren sensitiver als das konventionelle Röntgen und die klinische Untersuchung. Sonographisch waren die DIP-Gelenke häufiger auffällig bei den Psoriasisarthritis Patienten als bei den Patienten mit rheumatoider Arthritis. Knöcherne Veränderungen wurden ausschließlich bei der Psoriasisarthritis gefunden. Proliferationen waren häufiger bei der Psoriasisarthritis und Tenosynovitiden kamen eher bei der rheumatoiden Arthritis vor. Für andere Pathologien konnte kein Unterschied festgestellt werden [46].

Eine weitere Studie zur Sonographie bei der Psoriasisarthritis kam zu dem Ergebnis, dass die Sensitivität des Ultraschalls zwar abhängig von der Gelenkregion und geringer als bei der MRT ist, aber auf Grund seiner anderen Vorzüge, wie z.B. den geringen Kosten, in der Praxis gut einsetzbar ist. Im Vergleich zur MRT erreicht die B-Bild Sonographie eine niedrigere Sensitivität, aber eine hohe Spezifität. Die Autoren erklären sich das durch die Pathomorphologie der Psoriasisarthritis, bei der es im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis zu geringeren Gelenkergüssen und Synoviaproliferationen kommt, die durch die Kontrastmittelaufnahme in der MRT besser detektiert werden können als im B-Bild Modus des Ultraschalls. Die Befunde der Karpalregion, MCP/MTP I, II und V stimmten besser überein als die der MCP/MTP III, IV, PIP und DIP Gelenke. Ein Grund mag zumindest für die MCP/MTP III und IV die anatomisch schlechtere Zugänglichkeit radial- und ulnarseitig mit der Sonde sein [93]. In der rheumatoiden Arthritis wurde häufig mittels MRT die Synovitis radiallyseitig in den MCP Regionen nachgewiesen, vor allem in MCP III und IV [94].

Der Vergleich der PD- Befunde bei 25 Fingern von Patienten mit rheumatoider Arthritis und derselben Anzahl an Fingern bei Patienten mit Psoriasisarthritis legt nahe, dass sich dieses Verfahren für die Unterscheidung zwischen beiden Erkrankungen eignet. In beiden Gruppen traten erosive Synovitis und Tenosynovitis auf, dagegen präsentierten sich extrasynoviale Veränderungen wie Enthesitis, Enthesiophyten, juxtaartikuläre periosteale Reaktionen nur bei den Fällen von Psoriasisarthritis [95].

In der vorliegenden Studie konnten mit Hilfe der Sonographie mehr entzündliche Gelenke detektiert werden als mit dem konventionellen Röntgen oder der klinischen Un-

tersuchung. In 41,7% der sonographisch auffälligen Gelenke stimmten die sonographischen Befunde mit den klinischen überein. 58,3% wurden als subklinische Synovitis definiert, d.h. die Gelenke zeigten im Ultraschall auffällige Befunde, jedoch ohne ein Korrelat in der klinischen Untersuchung. Der Synovitis-Score (Summation der Graduierungen der Gelenkentzündungen im GS- und PD-Modus) korrelierte signifikant mit den klinischen Parametern wie TJC68, SJC66, VAS physician und DAS28. Allein auf Grund der klinischen Untersuchung könnte die Krankheitsaktivität aber unterschätzt werden. So fielen lediglich 1,0 ($\pm 1,7$) Gelenke bei Erstuntersuchung als geschwollen auf. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass bei der Psoriasisarthritis initial eher eine Entesitis, Periostitis oder Capsulitis zugrunde liegt und nicht primär eine exsudative Synovitis wie bei der rheumatoiden Arthritis [10]. Die Arthrosonographie stellte sich als ein geeignetes Instrument zur Abbildung aktueller entzündlicher Aktivität heraus, allerdings sind die pathophysiologische Bedeutung sowie die klinische Relevanz der klinisch nicht manifesten Veränderungen bislang nicht geklärt. In der Literatur finden sich bisher wenige Angaben zur Wertigkeit der Sonographie im Krankheitsverlauf der Psoriasisarthritis.

Für die rheumatoide Arthritis wurde die Sonographie zur Überwachung der Krankheitsaktivität bereits in einer Vielzahl von Studien validiert. Backhaus et al. entwickelten einen sonographischen Aktivitätsscore (US7-Score) zur Beurteilung der Krankheitsaktivität. In dieser Studie mit 120 Patienten (91% mit rheumatoider Arthritis und 9% mit Psoriasisarthritis) korrelierten die Änderungen der sonographischen Synovitis Befunde mit denen des DAS28, so dass der US7-Score laut Interpretation der Autoren ein geeignetes Instrument zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs unter Therapie darstellt [48].

Der Synovitis-Score-Total, Summe der semiquantitativen Graduierungen der Synovitis im GS- und PD-Modus, korreliert im gesamten Verlauf der vorliegenden Studie signifikant mit dem TJC68. Zudem korreliert der sonographische Score zu Baseline, nach 3 und 6 Monaten mit dem DAS28. Die Korrelation mit den anderen klinischen Parametern ist nicht signifikant bzw. nicht konstant über den Verlauf von 12 Monaten. Die Arthrosonographie zeigte sich hier änderungssensibel und kann somit als geeignetes Instrument für die objektive Beurteilung des Krankheitsverlaufs gewertet werden. Da die Sonographie bei der Psoriasisarthritis in hohem Maße mit der Druckschmerzhaftigkeit der Gelenke korreliert, wird damit auch der Stellenwert der klinischen Untersuchung auf druckdolente Gelenke deutlich und zeigt damit auf, dass das Ausmaß der entzündlichen Veränderungen allein durch die klinische Beurteilung der Gelenkschwellung unterschätzt werden würde.

Um die Sensitivität der Sonographie im Krankheitsverlauf unter Therapie weiter zu untersuchen, wurden die Patienten nach erhaltener Therapie in Gruppen eingeteilt und das klinische Ansprechen nach EULAR-Response-Kriterien und der für die Psoriasisarthritis validierten MDA-Kriterien kategorisiert. Sowohl die Einleitung als auch die Anpassung der Therapie im Verlauf erfolgte individuell nach Maßgabe des behandelnden Rheumatologen auf Grundlage gängiger Empfehlungen und unter Berücksichtigung der Form und des Ausmaßes unterschiedlicher Krankheitsmanifestationen [96].

Für jede Follow up Visite erfolgte eine Kategorisierung des klinischen Ansprechens nach EULAR-Response-Kriterien und der für die Psoriasisarthritis validierten MDA-Kriterien.

Nach 3 Monaten erfüllten 71,9% der Patienten die MDA-Kriterien nicht. Der Vergleich der klinischen und sonographischen Parameter zwischen den Respondern und Nonrespondern ergab einen relevanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Nonresponder zeigten wie durch die Definition der MDA zu erwarten eine höhere Krankheitsaktivität gemessen an den klinischen Parametern. Zudem ließ sich auch sonographisch eine deutlich höhere Aktivität bei Nonrespondern gegenüber MDA-Respondern nachweisen.

57,1% der Patienten erreichten nach 3 Monaten nicht das Ziel der EULAR-Response-Kriterien. Bei 32,1% war das Ansprechen mäßig und bei 10,7% gut. Wie bei der Kategorisierung nach dem MDA konnte auch hier einen Unterschied der klinischen und sonographischen Merkmale festgestellt werden. Die Werte der klinischen Responder waren insgesamt besser als die der zwei anderen Gruppen, allerdings waren die Ergebnisse der anderen Gruppen nicht so eindeutig und zum Teil schnitt die Gruppe mit mäßigem Ansprechen schlechter ab als die Gruppe ohne Therapieerfolg, was auch auf die niedrigen Zahlen pro Gruppe zurückzuführen sein könnte.

In der vorliegenden Studie wurde des Weiteren die Wertigkeit der Arthrosonographie im Krankheitsverlauf untersucht. Sowohl eine Verbesserung des semiquantitativen Synovitis-Scores als auch der klinischen und laborchemischen Parameter nach 3monatiger Therapie war assoziiert mit der Erfüllung der MDA-Kriterien zum Follow up nach 6 Monaten. Besonders hoch war die Wahrscheinlichkeit die MDA-Kriterien zu erfüllen, wenn sich der Synovitis-Score-Total in den ersten 3 Monaten verbessert hatte (OR=14,0). Die anderen sonographischen Parameter wie US total (Anzahl der sonographisch auffälligen Gelenke) und Gesamtscore (Summe der semiquantitativen Ultraschall-Scores von Synovitis, Tenosynovitis und Enthesitis) lagen bei OR=2,1 und OR=11. Bei den klinischen Merkmalen waren vor allem eine Verbesserung des TJC68 mit einer erhöhten Chance auf ein Therapieansprechen assoziiert (OR=4,7), gefolgt

von SJC66, HAQ, CRP und DAS28. Die Patienten, die nach 6 Monaten die MDA-Kriterien erfüllten, zeigten nach 3monatiger Therapie im Mittel einen um 34,8% niedrigeren US-Synovitis-Score als zu Baseline, während sich bei den Nonrespondern der Score im Mittel um 22,2% verschlechterte.

Der vorgestellte semiquantitative Ultraschall-Score ermöglicht somit eine Differenzierung zwischen klinischen Respondern und Nonrespondern. Die Veränderungen der im Ultraschall gemessenen Aktivität im frühen Krankheitsverlauf stellen möglicherweise einen Prädiktor für das klinische Langzeit-Outcome dar und könnten dabei helfen, Patienten mit ungünstiger Prognose zu identifizieren.

Für die sinnvolle Beurteilung der Krankheitsaktivität und des Therapieansprechens müssen klare Zielkriterien definiert sein. Bisher orientieren sich die Ziele für die Psoriasisarthritis weitestgehend an denen der rheumatoiden Arthritis. Es bestehen zum einen allgemeine Therapieziele wie die Reduktion der klinischen Krankheitsaktivität, Verbesserung der Funktion und Lebensqualität sowie Hemmung der Progression, andererseits müssen krankheitsspezifische Kriterien berücksichtigt werden [97].

Es gibt etliche Messinstrumente zum Assessment der Psoriasisarthritis, die vorwiegend für wissenschaftliche Studien etabliert wurden und bisher vor allem aufgrund der Komplexität und Heterogenität der Erkrankung nicht in standardisierter Form in den klinischen Alltag implementiert wurden. In einem Übersichtsartikel stellen Palominos et al. fest, dass in 58 Studien zur Psoriasisarthritis zwischen 2006 und 2010 84 verschiedene Instrumente zur Beurteilung der Krankheitsaktivität verwendet wurden. Nur in 10,3% der Studien wurden alle 6 Punkte des Core Sets der OMERACT Gruppe beachtet, welches als Standard für die Anwendung in klinischen Studien zur Psoriasisarthritis empfohlen wird und folgende Parameter beinhaltet: Gelenkstatus, Hautstatus, Patienteneinschätzung zu Schmerz und globaler Krankheitsaktivität, Funktion und Lebensqualität [98]. In einem Konsensus vom OMERACT und der Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) wurden außerdem Enthesitis, Daktylitis, axialer Befall, Fatigue, Nagelbefall, Arzteinschätzung zur Krankheitsaktivität, Entzündungsparameter und Röntgenbild aufgenommen [99, 100]. Uneinheitlich sind nicht nur die Auswahl der Zielkriterien, sondern auch die zur Evaluation ausgesuchten Messinstrumente. So wurden in den 58 von Palominos untersuchten Studien 12 Methoden zur Erhebung des Gelenkstatus und der Enthesitis herangezogen, 7 für die Daktylitis und einzig die globale Einschätzung wurde einheitlich durch die visuelle Analogskala erhoben [101]. Es bedarf somit einer besseren Abstimmung wie das Assessment der Psoriasisarthritis sowohl in Studien als auch in der klinischen Praxis standardisiert werden kann, gerade in Hinblick auf die Prinzipien der zielgerichteten Anpassung der Therapie („treat to target“).

In einer Vielzahl von Studien wird das klinische Ansprechen durch die EULAR-Response-Kriterien definiert [71]. Sie wurden für die rheumatoide Arthritis entwickelt, werden aber auch bei der Psoriasisarthritis verwendet. Die Ansprechraten definieren sich nach der aktuellen Krankheitsaktivität, gemessen am DAS oder DAS28, und der absoluten Veränderung zur vorherigen Einschätzung. Der DAS hat sich auch in Studien zur Psoriasisarthritis als änderungssensitiv und diskriminativ zwischen Placebo und Verum erwiesen [102]. Allerdings muss beachtet werden, dass neben den Gelenken andere muskuloskelettale Manifestationen wie die Enthesitis, die axiale Beteiligung, der Befall der DIP-Gelenke und auch die Psoriasis nicht berücksichtigt werden. Daraus ergibt sich eine eingeschränkte Anwendbarkeit der EULAR-Response-Kriterien für die Psoriasisarthritis.

In den 1996 erstmals veröffentlichten Psoriatic Arthritis Response Criteria PSARC wird der übliche Gelenkstatus von 68 druckschmerzhaften und 66 geschwollenen Gelenken durch die distalen interphalangealen Gelenke der Füße und der Handgelenke auf insgesamt 78 bzw. 76 Gelenke erweitert [103]. Das trägt dem Befall der DIPs der unteren Extremität Rechnung, lässt aber immer noch andere Subtypen der Psoriasisarthritis außer Acht.

Speziell für die Psoriasisarthritis wurden die MDA-Kriterien entwickelt [80]. Aufgrund der heterogenen Manifestation finden bei der MDA verschiedene Aspekte Berücksichtigung: zum einen der klinische Gelenkstatus als TJC68 bzw. SJC66, des Weiteren die Aktivität der Schuppenflechte im PASI oder BAS, ein Enthesitis Count und zudem die subjektive Einschätzung des Patienten auf der VAS und im HAQ-Fragebogen. Die MDA Kriterien wurden in einer Studie zur Therapie mit Infliximab validiert. Die Erfüllung der MDA Kriterien war assoziiert mit signifikant niedrigerem CRP, einer deutlich besseren Arzteinschätzung der Krankheitsaktivität auf der VAS und einem reduzierten radiologischen Score (modifizierter Sharp/van der Heijde Score). Die MDA-Kriterien können so laut Coates et al. ein objektives Therapieziel darstellen [104, 105].

Wünschenswert ist die Entwicklung eines reduzierten Ultraschall-Scores für die Psoriasisarthritis ähnlich dem US7 für die rheumatoide Arthritis. Er sollte mit einem praxistauglichen Zeitaufwand die typischen Pathologien und wichtigsten Lokalisationen erfassen, gleichzeitig mit den klinischen Parametern korrelieren und somit die Krankheitsaktivität valide widerspiegeln.

Im US7-Score werden 7 Gelenke (Handgelenk, MCP2, MCP3, PIP2, PIP3, MTP2 und MTP5) der klinisch dominierenden Seite im GS und PD untersucht. Die Befunde werden semiquantitativ graduiert und zu einem Score zusammengefasst, dieser erlaubt die Beurteilung der sonographischen Krankheitsaktivität. Unter immunsuppressiver Thera-

pie kommt es ebenso zu einer Reduktion des US7-Scores wie des DAS28 und der Entzündungswerte [48].

Vor dem US7 gab es bereits andere Studien, die sich mit der Entwicklung einer zeitsparenden Ultraschalluntersuchung beschäftigten, der US7 ist allerdings der erste, der sowohl Weichteil- als auch Knochenveränderungen berücksichtigt.

Eine Studie zur Synovitis in den Fingergelenken bei Patienten mit rheumatoider Arthritis kam zu dem Ergebnis, dass die PIP-Gelenke signifikant häufiger betroffen waren als die MCP-Gelenke. Innerhalb der Gelenkgruppe (Digitus II-V) gab es keinen signifikanten Unterschied. Die Gelenkentzündung konnte am besten von palmar dargestellt werden [106].

Naredo et al. verglichen unterschiedlich ausführliche Ultraschall-Scores von 6 bis 60 Gelenken miteinander. Beurteilt wurden Gelenkerguss, Synovitis und PD-Aktivität. Der Score mit 12 Gelenken (beidseits Handgelenke, MCP2, MCP3, PIP2 und PIP3 der Hände, Knie) korrelierte gut mit dem 60 Gelenke-Score und ähnlich mit klinischen und laborchemischen Parametern [50].

Eine andere Studie beschäftigte sich mit einem Ultraschall-Scores für erosive Veränderungen. Sonographiert wurden MCP2, MCP3, MCP5 sowie MTP2, MTP3 und MTP5. Die Befunde korrelierten gut mit dem Sharp-Score. Die am häufigsten betroffenen Gelenke sind in absteigender Reihenfolge MTP5, dann MCP2, MCP5, MTP2, MCP3 und MTP3 [107].

Die Entwicklung eines sonographischen Scores für die Psoriasisarthritis dürfte sich auf Grund der Heterogenität der Manifestationen ungleich schwerer gestalten.

In der Studie von Milosavljevic kamen bei 78% der Psoriasisarthritis Patienten die sonographisch detektierbaren Veränderungen an den Händen beidseits vor. Am häufigsten waren pathologische Befunde an den MCP-Gelenken lokalisiert, gefolgt von den Handgelenken, Beugesehnen, PIP, Strecksehnen und DIP [92].

In der vorliegenden Studie stellt sich die Verteilung wie folgt dar: Am häufigsten sind die Handgelenke betroffen, gefolgt von den Interphalangealgelenken der Großzehen, MTP-Gelenken der Zehen und PIP-Gelenken der Finger.

Ein interessanter Punkt in der Bildgebung der Psoriasisarthritis ist das häufige Vorkommen subklinischer Veränderungen, das heißt die Gelenke sind in der klinischen Untersuchung weder druckschmerzhaft noch geschwollen, zeigen aber entzündliche Veränderungen in der Sonographie oder anderen bildgebenden Verfahren wie der Szintigraphie, MRT oder PET/CT (Positronen-Emissions-

Tomographie/Computertomographie). Dieses Phänomen ist für mehrere bildgebende Verfahren in der Literatur bereits vorbeschrieben und wirft die Frage auf, ob es sich dabei um methodisch bzw. anatomisch bedingte oder tatsächlich klinisch relevante entzündliche Veränderungen handelt.

Dies ist insbesondere dann von Relevanz, wenn die sonographisch detektierte Aktivität bei der Diagnosestellung und der Verlaufskontrolle herangezogen wird und somit auch subklinische Veränderungen in die Beurteilung einbezogen werden.

In der schon erwähnten Studie von Milosavljevic et al. zu Ultraschall und Power-Doppler Untersuchung der Hände bei Psoriasisarthritis Patienten war ein großer Teil der sonographisch für Veränderungen positiven Gelenke klinisch unauffällig. Bei 1080 untersuchten Gelenken hatten 275 ein PD-Signal, von denen 135 klinisch normal waren. Von den 805 Gelenken ohne Auffälligkeiten im PD waren 128 klinisch geschwollen und/oder schmerzhaft. Aus der Abwesenheit solcher Veränderungen in der gesunden Kontrollgruppe wurde geschlossen, dass die Befunde in der Bildgebung eine pathologische Relevanz haben [92].

Zur Abklärung der möglichen Pathologie der subklinischen Gelenke wurde Synovialgewebe histologisch untersucht. Eine Studie zeigte histologisch eine Mitbeteiligung der Knie in Form einer Hyperplasie und mononukleären Infiltration der Synovia bei klinisch unauffälligen Gelenken im Rahmen einer etablierten unbehandelten rheumatoiden Arthritis [108]. Eine andere Arbeitsgruppe untersuchte die Synovia bei früher Arthritis und kam zu ähnlichen Ergebnissen, in 55% der klinisch nicht betroffenen Kniegelenke konnte histologisch eine Entzündung nachgewiesen werden. Eine subklinische Synovitis trat nur bei Patienten mit rheumatoider und undifferenzierter Arthritis auf. Die Biopsien der klinisch unauffälligen Knie waren bei Patienten mit reaktiver Arthritis normal [109].

Auch bei Patienten mit Psoriasis ohne klinische Arthritis können subklinische Gelenkbeteiligungen nachgewiesen werden. In einer Studie wurden die Hände von 25 Psoriasis-Patienten mittels MRT und konventionellem Röntgen untersucht. 68% hatten positive Arthritis-Zeichen im MRT und 32% im Röntgen. Dies bestätigt nochmals, dass die MRT sensitiver als das konventionelle Röntgen ist [110].

Auch eine Studie, die die Bildgebung mittels FDG-PET/CT (Fluorodeoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie) untersucht hat, zeigt ein relevantes Ausmaß subklinischer Synovitiden in Patienten mit Psoriasisarthritis und/oder einer Psoriasis ohne klinische Gelenkmanifestation. Es wurden 6 Patienten mit einer Psoriasisarthritis und 5 Patienten mit einer Psoriasis im PET/CT vor TNF-Inhibitor Therapie untersucht. Außerdem 20 gesunde Kontrollprobanden. Bei allen Pso-

riasisarthritispatienten waren die symptomatischen und bei der Hälfte auch asymptomatische Gelenke in der Bildgebung auffällig. Ebenso wurden bei 3 von 5 Psoriasis Patienten subklinische Veränderungen aufgedeckt. Die Kontrollgruppe zeigte keine erhöhte Aufnahme des FDGs. Die Sensitivität von PET/CT und MRT sind dabei vergleichbar. Auch in der Knochenszintigraphie waren die symptomatischen Gelenke positiv, allerdings erlaubt die diffuse Aufnahme des Technetiums keine Unterscheidung zwischen Synovitis und Enthesitis. Im Follow up nach 3 Monaten TNF-Inhibitor-Therapie präsentierten die Psoriasisarthritispatienten eine Besserung sowohl der Hautläsionen als auch der Arthritis. Im FDG-PET/CT konnte eine verringerte Aufnahme des FDGs in klinischen wie auch subklinischen Gelenken verzeichnet werden. Das lässt den Schluss zu, dass die Methode ein geeigneter Indikator für die Evaluierung subklinischer Mitbeteiligung bei Psoriasis ist. Es verdeutlicht aber auch das Potential der Therapie einem klinischen Progress vorzubeugen [111].

Freeston et al. verglichen die klinischen und sonographischen Befunde von 40 Psoriasisarthritis Patienten mit einer medianen Krankheitsdauer von 10 Monaten. Bei 68% der Gelenke stimmten die klinischen und sonographischen Ergebnisse überein. 22% der klinisch stummen Gelenke zeigten ein auffälliges Bild im Ultraschall. 88% der auf Daktylitis untersuchten Finger hatten einen konsistenten Befund. Bei 13% präsentierte sich im Ultraschall eine Flexortenosynovitis ohne klinisches Korrelat. Die Autoren postulieren, dass durch die klinische Untersuchung die Krankheitsaktivität unterschätzt wird und von einem relevanten Ausmaß subklinischer sonographischer Veränderungen bei der früheren Psoriasisarthritis ausgegangen werden kann [112].

Naredo et al. stellten die hohe Prävalenz der sonographischen Synovitis und Enthesiopathie bei Patienten mit Psoriasis ohne bekannte Psoriasisarthritis fest. Über die Hälfte der Psoriasis Patienten zeigte ein Synovitis und/oder Enthesiopathie im Ultraschall, während es in der Kontrollgruppe nur ungefähr ein Drittel war. Auch eine gesteigerte PD-Aktivität wurde häufiger bei Psoriasis-Patienten beobachtet, im Fall der Enthesiopathie sogar ausschließlich. In beiden Gruppen war die häufigste Lokalisation das Kniegelenk und die Achillessehne [113].

Auch mittels der Knochenszintigraphie können subklinische Gelenke bei Psoriasispatienten detektiert werden. In einer Studie hatten 70% der Patienten mit einer Psoriasis und asymptomatischen Gelenken eine szintigraphisch nachweisbare Gelenkbeteiligung [114].

In der vorliegenden Studie weisen Patienten mit früher Psoriasisarthritis in der sonographischen Untersuchung einen auffällig hohen Anteil an Gelenken mit subklinischen sonographischen Veränderungen auf. Die subklinischen sonographischen Veränderungen dieser Gelenke bilden sich unter immunsuppressiver Therapie zum Teil zurück,

deutlicher ausgeprägt bei klinischen Respondern im Vergleich zu Nonrespondern. Ein geringer Anteil der initial subklinischen Gelenke wird im Verlauf klinisch manifest, in höherem Maße bei klinischen Nonrespondern. Die dargestellten Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass die sonographisch detektierten subklinischen Befunde möglicherweise als frühe pathologisch relevante entzündliche Veränderungen im Rahmen der Psoriasisarthritis einzuordnen sind.

5 Zusammenfassung und Ausblick

In der modernen Rheumatologie gilt heute das Erreichen der Remission und damit die Vermeidung irreversibler Schäden und anhaltender funktioneller Defizite als realistisches Ziel bei der Behandlung chronisch-progredient verlaufender Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, der Psoriasisarthritis oder der axialen Spondylarthritiden. Diese Ziele lassen sich idealerweise durch eine frühe Diagnosestellung, einen frühzeitigen Therapiebeginn, eine engmaschige Überwachung des Therapieerfolgs und eine gezielte Anpassung der Therapie bei unzureichendem Ansprechen erreichen. Als kritisches Element gilt insbesondere die frühzeitige Identifizierung von Patienten mit ungünstigen prognostischen Parametern und von Patienten, die auf ihre bisherige Behandlung nicht ausreichend ansprechen.

Anliegen dieser prospektiven Studie war es, den Stellenwert der Arthrosonographie im Rahmen der Frühdiagnostik der Psoriasisarthritis und im Krankheitsverlauf unter Therapie zu erarbeiten. 60 therapienaive Patienten im Frühstadium der Erkrankung wurden in die Studie eingeschlossen. Die klinischen, sonographischen sowie radiologischen Befunde wurden in 3monatigen Abständen bis zu 12 Monaten erhoben und die sonographischen Befunde mit denen der klinischen Untersuchung auf Ebene einzelner Gelenke verglichen. Die individuelle Behandlung der Patienten erfolgte nach Maßgabe des behandelnden Rheumatologen auf Grundlage gängiger Empfehlungen. Für jede Visite erfolgte eine Kategorisierung des klinischen Ansprechens nach EULAR-Response-Kriterien und der für die Psoriasisarthritis validierten MDA-Kriterien.

Es konnte gezeigt werden, dass sich die Arthrosonographie als valides Instrument zur Beurteilung des Therapieansprechens sowie zur Prognoseabschätzung bei früher Psoriasisarthritis eignet.

Durch den Einsatz sensitiver bildgebender Verfahren wie der Arthrosonographie kann die Diagnosesicherung und die Beurteilung der Krankheitsaktivität insbesondere in der Frühphase wesentlich verbessert werden. In der Folge kann bei Patienten bereits deutlich früher eine an das Krankheitsstadium und die Krankheitsaktivität sowie eine an die Manifestationen der Erkrankung angepasste zielgerichtete Therapie eingeleitet und somit im Idealfall eine Verbesserung der Prognose der Erkrankung erreicht werden.

Von einer verbesserten Frühdiagnostik der Erkrankung könnten somit in Zukunft viele Patienten mit Psoriasisarthritis profitieren.

Durch die Entwicklung eines Ultraschall-Scores und eines standardisierten Untersuchungsablaufs kann ein valides Instrumentarium zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der Psoriasisarthritis in der klinischen Routinediagnostik etabliert werden.

6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Psoriasisarthritis nach Moll und Wright.....	2
Tabelle 2: CASPAR Kriterien 2005.....	14
Tabelle 3: EULAR-Response-Kriterien	18
Tabelle 4: Arthrosonographie obere Extremität	20
Tabelle 5: Arthrosonographie untere Extremität	21
Tabelle 6: Minimal disease activity Kriterien	24
Tabelle 7: Baseline demographische und anamnestische Merkmale.....	26
Tabelle 8: Baseline Manifestation Psoriasis/Psoriasisarthritis.....	27
Tabelle 9: Baseline Vorerkrankungen.....	28
Tabelle 10: Baseline Verteilungsmuster TJC68, Sonographie, Röntgen.....	28
Tabelle 11: Baseline klinische und laborchemische Merkmale	30
Tabelle 12: Baseline Ultraschallbefunde.....	32
Tabelle 13: Baseline Vergleich Merkmale Röntgen un/auffällig	33
Tabelle 14: Follow up 3, 6, 12 Monaten demographische Merkmale	34
Tabelle 15: Follow up 3, 6, 12 Monaten klinische und laborchemische Merkmale	34
Tabelle 16: Follow up 3, 6, 12 Monate Ultraschallbefunde.....	36
Tabelle 17: Vergleich der Parameter zu Baseline bei nach 12 Monaten un/auffälligen Röntgenbefund	39
Tabelle 18: Baseline Korrelation klinischer Parameter und Ultraschallbefunde.....	39
Tabelle 19: Korrelation klinische Parameter und Ultraschallbefunde nach 3 Monaten.....	41
Tabelle 20: Korrelation klinische Parameter und Ultraschallbefunde nach 6 Monaten.....	41
Tabelle 21: Korrelation klinische Parameter und Ultraschallbefunde nach 12 Monaten.....	41
Tabelle 22: Klinische Befunde nach 3 Monaten im Vergleich zwischen Respondern und Nonrespondern definiert nach MDA	42
Tabelle 23: Ultraschallbefunde nach 3 Monaten im Vergleich zwischen Respondern und Nonrespondern definiert nach MDA	44
Tabelle 24: Klinische Befunde nach 3 Monaten im Vergleich zwischen Therapierespondern und Nonrespondern nach EULAR	45
Tabelle 25: Ultraschallbefunde nach 3 Monaten im Vergleich bei Therapierespondern und Nonrespondern nach EULAR	46
Tabelle 26: Verlauf der zu Baseline subklinischen Gelenke (n=177) nach 3 Monaten.....	48
Tabelle 27: Verlauf der zu Baseline subklinischen Gelenke (n=145) nach 6 Monaten.....	49
Tabelle 28: Prospektive Analyse der zu Baseline subklinischen Gelenke (n=116) nach 12 Monaten	50
Tabelle 29: Baseline Übereinstimmung der Messverfahren (Kappa) allgemein	51
Tabelle 30: Baseline Übereinstimmung der Messverfahren (Kappa) kategorisiert nach Gelenkregionen.....	51

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Graduierung der Synovitis im GS und PD	22
Abbildung 2: Tenosynovitis GS und PD	22
Abbildung 3: Röntgen Erosionen und Proliferationen	23
Abbildung 4: Baseline Vergleich Ultraschall und klinische Untersuchung	31
Abbildung 5: Baseline Vergleich Röntgen und Sonographie	33
Abbildung 6: Verlauf von TJC68, SJC66, CRP, DAS28	35
Abbildung 7: Follow up Verlauf Synovitis-Score und Gesamtscore	37
Abbildung 8: Follow up 3 Monate Ultraschall und klinische Untersuchung	37
Abbildung 9: Ultraschall nach 6 und 12 Monaten	38
Abbildung 10: Baseline Zusammenhang klinischer und sonographischer Befunde	40
Abbildung 11: Klinische Parameter nach 3 Monaten	43
Abbildung 12: Sonographische Parameter nach 3 Monaten	44
Abbildung 13: Vergleich Synovitis-Score zu Baseline und 3 Monaten bei MDA - Non/Respondern nach 6 Monaten	47
Abbildung 14: Vergleich Ultraschall und klinische Untersuchung MDA nach 3 Monaten	49
Abbildung 15: Vergleich Ultraschall und klinische Untersuchung MDA nach 6 Monaten	49
Abbildung 16: Vergleich Ultraschall und klinische Untersuchung MDA nach 12 Monaten	50

7 Abkürzungsverzeichnis

ANA	Antinukleäre Antikörper
ACR	American College of Rheumatology
BAS	Body Surface Area
B-Bild	Brightness-mode/Grey-Scale
BL	Baseline
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CASPAR	Classification criteria for the diagnosis of Psoriatic Arthritis
CE	Clinical Examination
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DAS	Disease Activity Score
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DIP	Distale interphalangeale Gelenke
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug
ES	Enthesitis
EULAR	European League Against Rheumatism
FDG	Fluorodeoxyglucose
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
GS	Grey-Scale
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HLA	Humanes Leukozytenantigen
IL	Interleukin
IP	Interphalangealgelenk
LDI	Leeds Dactylitis Index
m	Männlich
MASES	Maastrich Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MDA	Minimal Disease Activity

MRT	Magnetresonanztomographie
MTP	Metatarsophalangealgelenk
MTX	Methotrexat
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials
OR	Odds Ratio
PASI	Psoriasis area and severity index
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PIP	Proximales Interphalangeal
PhGA	Physician Global Activity
PD	Power Doppler
PGA	Patient Global Activity
PsA	Psoriasisarthritis
PsAMRIS	Psoriatic arthritis magnetic resonance image scoring system
PsARC	Arthritis Response Criteria
SD	Standardabweichung
SJC	Swollen joint count
Th	T-Helferzellen
TJC	Tender joint count
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TS	Tenosynovitis
US	Ultraschall
VAS	Visuelle Analogskala
w	Weiblich

8 Literaturverzeichnis

1. Braun-Falco, O., Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl. ed. 2005, Heidelberg: Springer. XVI, 1582 S.
2. Alibert, J.L., Précis théorique et pratique sur les maladies de la peau. 1818, Paris: Barrois.
3. Reich, K., et al., Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*, 2009. 160(5): p. 1040-7.
4. Schon, M.P. and W.H. Boehncke, Psoriasis. *N Engl J Med*, 2005. 352(18): p. 1899-912.
5. Taylor, W.J., Epidemiology of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2002. 14(2): p. 98-103.
6. Gutierrez, M., et al., A sonographic spectrum of psoriatic arthritis: "the five targets". *Clin Rheumatol*, 2010. 29(2): p. 133-42.
7. Espinoza, L.R., et al., Insights into the pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Am J Med Sci*, 1998. 316(4): p. 271-6.
8. Sieper, J., [Spondyloarthritis]. *Z Rheumatol*, 2004. 63(3): p. 185-6.
9. Moll, J.M. and V. Wright, Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 1973. 3(1): p. 55-78.
10. Kohm, M. and F. Behrens, [Diagnosis and therapy of early psoriatic arthritis]. *Z Rheumatol*, 2012. 71(1): p. 46-52.
11. Fitzgerald, O. and R. Winchester, Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. *Arthritis Res Ther*, 2009. 11(1): p. 214.
12. Rahman, P. and J.T. Elder, Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2005. 64 Suppl 2: p. ii37-9; discussion ii40-1.
13. Martin, M.P., et al., Cutting edge: susceptibility to psoriatic arthritis: influence of activating killer Ig-like receptor genes in the absence of specific HLA-C alleles. *J Immunol*, 2002. 169(6): p. 2818-22.
14. Rahman, P., et al., CARD15: a pleiotropic autoimmune gene that confers susceptibility to psoriatic arthritis. *Am J Hum Genet*, 2003. 73(3): p. 677-81.
15. Hueber, A.J. and B. Manger, [New aspects on the pathogenesis of psoriatic arthritis]. *Z Rheumatol*, 2013. 72(8): p. 758-63.
16. Leipe, J., et al., Role of Th17 cells in human autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum*, 2010. 62(10): p. 2876-85.
17. Pattison, E., et al., Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis*, 2008. 67(5): p. 672-6.
18. Rahman, M.U., et al., High levels of antipeptidoglycan antibodies in psoriatic and other seronegative arthritides. *J Rheumatol*, 1990. 17(5): p. 621-5.

19. Braun, J. and S. Wassenberg, [Outcome parameters for use in psoriatic arthritis]. *Z Rheumatol*, 2006. 65(2): p. 110, 112-8, 120-3.
20. Coates, L.C., et al., Imaging in psoriasis and psoriatic arthritis: GRAPPA 2008. *J Rheumatol*, 2010. 37(2): p. 448-52.
21. Tamborrini, G., et al., [Ultrasound and arthritis]. *Z Rheumatol*, 2010. 69(10): p. 889-901; quiz 902.
22. Herold, G., *Innere Medizin*. 2010, Köln: -G. Herold.
23. *Harrisons Innere Medizin/2*. 17. Aufl., dt. Ausg. ed. 2009. X S., S. 1687 - 3419.
24. Buskila, D., et al., Patients with rheumatoid arthritis are more tender than those with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*, 1992. 19(7): p. 1115-9.
25. Tan, A.L., et al., The relationship between the extensor tendon enthesis and the nail in distal interphalangeal joint disease in psoriatic arthritis--a high-resolution MRI and histological study. *Rheumatology (Oxford)*, 2007. 46(2): p. 253-6.
26. Kane, D., et al., A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)*, 2003. 42(12): p. 1460-8.
27. Cohen, M.R., D.J. Reda, and D.O. Clegg, Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis: analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Seronegative Spondyloarthropathies. *J Rheumatol*, 1999. 26(8): p. 1752-6.
28. Mallbris, L., C.T. Ritchlin, and M. Stahle, Metabolic disorders in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*, 2006. 8(5): p. 355-63.
29. Gladman, D.D., et al., Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum*, 1998. 41(6): p. 1103-10.
30. Taylor, W., et al., Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*, 2006. 54(8): p. 2665-73.
31. *Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie*. 2007, Steinkopff Verlag Darmstadt.
32. Wassenberg, S., et al., A method to score radiographic change in psoriatic arthritis. *Z Rheumatol*, 2001. 60(3): p. 156-66.
33. Rahman, P., et al., Comparison of radiological severity in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2001. 28(5): p. 1041-4.
34. Finzel, S. and M. Englbrecht, [Psoriatic arthritis - a permanent challenge for rheumatologists and patients: part 2: imaging diagnostics, classification and therapy]. *Z Rheumatol*, 2011. 70(9): p. 775-89.
35. Sharp, J.T., et al., Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. Correlation of radiologic, clinical and laboratory abnormalities. *Arthritis Rheum*, 1971. 14(6): p. 706-20.
36. van der Heijde, D., How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol*, 2000. 27(1): p. 261-3.
37. McQueen, F.M., et al., Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis*, 1998. 57(6): p. 350-6.

38. Klarlund, M., et al., Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. The TIRA Group. *Ann Rheum Dis*, 2000. 59(7): p. 521-8.
39. Ostergaard, M., B. Ejbjerg, and M. Szkudlarek, Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2005. 19(1): p. 91-116.
40. McQueen, F.M., et al., Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals progression of erosions despite clinical improvement. *Ann Rheum Dis*, 1999. 58(3): p. 156-63.
41. Ostergaard, M., et al., The OMERACT psoriatic arthritis magnetic resonance imaging scoring system (PsAMRIS): definitions of key pathologies, suggested MRI sequences, and preliminary scoring system for PsA Hands. *J Rheumatol*, 2009. 36(8): p. 1816-24.
42. Baraliakos, X., et al., Assessment of acute spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis by magnetic resonance imaging: a comparison between contrast enhanced T1 and short tau inversion recovery (STIR) sequences. *Ann Rheum Dis*, 2005. 64(8): p. 1141-4.
43. Szkudlarek, M., et al., Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum*, 2004. 50(7): p. 2103-12.
44. Kane, D., P.V. Balint, and R.D. Sturrock, Ultrasonography is superior to clinical examination in the detection and localization of knee joint effusion in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2003. 30(5): p. 966-71.
45. Backhaus, M., et al., Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*, 1999. 42(6): p. 1232-45.
46. Wiell, C., et al., Ultrasonography, magnetic resonance imaging, radiography, and clinical assessment of inflammatory and destructive changes in fingers and toes of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2007. 9(6): p. R119.
47. Schmidt, W.A., Value of sonography in diagnosis of rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2001. 357(9262): p. 1056-7.
48. Backhaus, M., et al., Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum*, 2009. 61(9): p. 1194-201.
49. Naredo, E., et al., Power Doppler ultrasonographic monitoring of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2008. 58(8): p. 2248-56.
50. Naredo, E., et al., Ultrasonographic assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: comparison of extended versus reduced joint evaluation. *Clin Exp Rheumatol*, 2005. 23(6): p. 881-4.
51. Scarpa, R., et al., Early psoriatic arthritis: the clinical spectrum. *J Rheumatol*, 2008. 35(1): p. 137-41.
52. Namey, T.C. and L. Rosenthal, Periarticular uptake of 99mtechnetium diphosphonate in psoriatics: correlation with cutaneous activity. *Arthritis Rheum*, 1976. 19(3): p. 607-12.

53. Johnson, S.R., C.T. Schentag, and D.D. Gladman, Autoantibodies in biological agent naive patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2005. 64(5): p. 770-2.
54. Ravindran, V., D.L. Scott, and E.H. Choy, A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2008. 67(6): p. 855-9.
55. Kyle, S., et al., Guideline for anti-TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2005. 44(3): p. 390-7.
56. Manger, B., [Revised recommendations of the Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie on therapy with tumor necrosis factor-inhibiting active substances on inflammatory diseases]. *Z Rheumatol*, 2002. 61(6): p. 694-7.
57. Mease, P.J., et al., Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*, 2004. 50(7): p. 2264-72.
58. McKeage, K., Ustekinumab: a review of its use in psoriatic arthritis. *Drugs*, 2014. 74(9): p. 1029-39.
59. Olivieri, I., et al., The challenge of early diagnosis of psoriatic arthritis. *J Rheumatol*, 2008. 35(1): p. 3-5.
60. Smolen, J.S., et al., Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum*, 1995. 38(1): p. 38-43.
61. Prevoo, M.L., et al., Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1995. 38(1): p. 44-8.
62. Wells, G., et al., Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis*, 2009. 68(6): p. 954-60.
63. Skogh, T., et al., Twenty eight joint count disease activity score in recent onset rheumatoid arthritis using C reactive protein instead of erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis*, 2003. 62(7): p. 681-2.
64. Heuft-Dorenbosch, L., et al., Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2003. 62(2): p. 127-32.
65. Healy, P.J. and P.S. Helliwell, Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*, 2008. 59(5): p. 686-91.
66. Healy, P.J. and P.S. Helliwell, Measuring dactylitis in clinical trials: which is the best instrument to use? *J Rheumatol*, 2007. 34(6): p. 1302-6.
67. Helliwell, P.S., et al., Development of an assessment tool for dactylitis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*, 2005. 32(9): p. 1745-50.
68. Langley, R.G. and C.N. Ellis, Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol*, 2004. 51(4): p. 563-9.
69. Schmitt, J. and G. Wozel, The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology*, 2005. 210(3): p. 194-9.
70. Tony, H.-P., *Langzeittherapie der Rheumatoiden Arthritis*. 2010, Bremen: UNI-MED Verlag AG.

71. van Gestel, A.M., et al., Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum*, 1996. 39(1): p. 34-40.
72. Backhaus, M., et al., Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis*, 2001. 60(7): p. 641-9.
73. Wakefield, R.J., et al., Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*, 2005. 32(12): p. 2485-7.
74. Backhaus, M., et al., [Technique and diagnostic value of musculoskeletal ultrasonography in rheumatology. Part 6: ultrasonography of the wrist/hand]. *Z Rheumatol*, 2002. 61(6): p. 674-87.
75. Backhaus, M., et al., [Technical aspects and value of arthrosonography in rheumatologic diagnosis. 4: Ultrasound of the elbow]. *Z Rheumatol*, 2002. 61(4): p. 415-25.
76. Hauer, R.W., et al., [Technique and value of arthrosonography in rheumatologic diagnosis. 1: Ultrasound diagnosis of the knee joint]. *Z Rheumatol*, 2001. 60(3): p. 139-47.
77. Schmidt, W.A., et al., [Technique and value of arthrosonography in rheumatologic diagnosis--3: Ultrasound diagnosis of the ankle joint, foot and toes]. *Z Rheumatol*, 2002. 61(3): p. 279-90.
78. Bruce, B. and J.F. Fries, The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes*, 2003. 1: p. 20.
79. Felson, D.T., et al., American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1995. 38(6): p. 727-35.
80. Coates, L.C., J. Fransen, and P.S. Helliwell, Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis*, 2010. 69(1): p. 48-53.
81. Mease, P.J., et al., Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2005. 52(10): p. 3279-89.
82. Kavanaugh, A., et al., The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis*, 2006. 65(8): p. 1038-43.
83. Vena, G.A., M. Vestita, and N. Cassano, Can early treatment with biologicals modify the natural history of comorbidities? *Dermatol Ther*, 2010. 23(2): p. 181-93.
84. Chandran, V., C.T. Schentag, and D.D. Gladman, Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*, 2007. 57(8): p. 1560-3.
85. Naredo, E., et al., Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis: predictive value in disease activity and radiologic progression. *Arthritis Rheum*, 2007. 57(1): p. 116-24.
86. Backhaus, M., et al., Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints. *Ann Rheum Dis*, 2002. 61(10): p. 895-904.

87. Scheel, A.K., et al., Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis*, 2006. 65(5): p. 595-600.
88. Emery, P., Evidence supporting the benefit of early intervention in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl*, 2002. 66: p. 3-8.
89. Smolen, J.S., Treat-to-target: rationale and strategies. *Clin Exp Rheumatol*, 2012. 30(4 Suppl 73): p. S2-6.
90. Spiegel, T.M., et al., Measuring disease activity: comparison of joint tenderness, swelling, and ultrasonography in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1987. 30(11): p. 1283-8.
91. Szkudlarek, M., et al., Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with dynamic magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*, 2001. 44(9): p. 2018-23.
92. Milosavljevic, J., U. Lindqvist, and A. Elvin, Ultrasound and power Doppler evaluation of the hand and wrist in patients with psoriatic arthritis. *Acta Radiol*, 2005. 46(4): p. 374-85.
93. Weiner, S.M., et al., Ultrasonography in the assessment of peripheral joint involvement in psoriatic arthritis : a comparison with radiography, MRI and scintigraphy. *Clin Rheumatol*, 2008. 27(8): p. 983-9.
94. Tan, A.L., et al., Role of metacarpophalangeal joint anatomic factors in the distribution of synovitis and bone erosion in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2003. 48(5): p. 1214-22.
95. Fournie, B., et al., Extrasynovial ultrasound abnormalities in the psoriatic finger. Prospective comparative power-doppler study versus rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 2006. 73(5): p. 527-31.
96. Ritchlin, C.T., et al., Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2009. 68(9): p. 1387-94.
97. Marker-Hermann, E. and F. Behrens, [Psoriatic arthritis. Treatment outcome parameters]. *Z Rheumatol*, 2009. 68(1): p. 16-22.
98. Gladman, D.D., et al., Consensus on a core set of domains for psoriatic arthritis. *J Rheumatol*, 2007. 34(5): p. 1167-70.
99. Mease, P.J., et al., Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis*, 2005. 64 Suppl 2: p. ii49-54.
100. Mease, P.J., 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 Res (Hoboken)*, 2011. 63 Suppl 11: p. S64-85.
101. Palominos, P.E., et al., Clinical outcomes in psoriatic arthritis: A systematic literature review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012. 64(3): p. 397-406.

102. Antoni, C.E., et al., Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum*, 2005. 52(4): p. 1227-36.
103. Clegg, D.O., et al., Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum*, 1996. 39(12): p. 2013-20.
104. Coates, L.C. and P.S. Helliwell, Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010. 62(7): p. 965-9.
105. Coates, L.C., et al., Frequency, predictors, and prognosis of sustained minimal disease activity in an observational psoriatic arthritis cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010. 62(7): p. 970-6.
106. Scheel, A.K., et al., A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2005. 52(3): p. 733-43.
107. Chary-Valckenaere I, S.J., Michel-Batot C, Sauliere N, and H.-C.V. Rat AC, et al., Erosion and joint space narrowing in RA: proposition for a new semiquantitative score (ScuSST: Scoring by UltraSound Structural Total) [abstract]. *Arthritis Rheum*, 2006. 54 Suppl p. 139.
108. Soden, M., et al., Immunohistological features in the synovium obtained from clinically uninvolved knee joints of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*, 1989. 28(4): p. 287-92.
109. Pando, J.A., et al., Synovitis occurs in some clinically normal and asymptomatic joints in patients with early arthritis. *J Rheumatol*, 2000. 27(8): p. 1848-54.
110. Offidani, A., et al., Subclinical joint involvement in psoriasis: magnetic resonance imaging and X-ray findings. *Acta Derm Venereol*, 1998. 78(6): p. 463-5.
111. Takata, T., et al., (18)FDG PET/CT is a powerful tool for detecting subclinical arthritis in patients with psoriatic arthritis and/or psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci*, 2011. 64(2): p. 144-7.
112. Freeston, J.E., et al., Is there subclinical enthesitis in early psoriatic arthritis? A clinical comparison with power doppler ultrasound. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012. 64(10): p. 1617-21.
113. Naredo, E., et al., High prevalence of ultrasonographic synovitis and enthesopathy in patients with psoriasis without psoriatic arthritis: a prospective case-control study. *Rheumatology (Oxford)*, 2011. 50(10): p. 1838-48.
114. Raza, N., A. Hameed, and M.K. Ali, Detection of subclinical joint involvement in psoriasis with bone scintigraphy and its response to oral methotrexate. *Clin Exp Dermatol*, 2008. 33(1): p. 70-3.

Eidesstattliche Versicherung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Promotionsarbeit selbständig angefertigt habe. Es wurden nur die in der Arbeit ausdrücklich benannten Quellen und Hilfsmittel benutzt. Wörtlich oder sinngemäß übernommenes Gedankengut habe ich als solches kenntlich gemacht.

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Hendrik Schulze-Koops für die Überlassung des Promotionsthemas und die Möglichkeit diese Arbeit in der Rheumaeinheit der LMU München durchzuführen bedanken. Ebenso möchte ich mich bei Dr. med. Mathias Grünke bedanken. Mein ausdrücklicher Dank gilt meinem Betreuer Dr. med. Axel Nigg für die umfassende Begleitung und Unterstützung. Abschließend möchte ich meinen Eltern danken, die mich immer unterstützt und mir diesen Weg ermöglicht haben.