

Aus der Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Schneider

**Evaluation verkürzter MRT-Scores bei Patienten mit Rheumatoider
Arthritis (Rheumatoid Arthritis MR Imaging Score (RAMRIS)) und
Psoriasis-Arthritis (Psoriatic Arthritis MR Imaging Score (PsAMRIS))**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Christine Eva Goertz

2020

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Benedikt Ostendorf

Zweitgutachter: PD Dr. med. Stephan Meller

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Frenken M, Schleich C, Brinks R, Abrar DB, **Goertz C**, Schneider M, Ostendorf B, Sewerin P (2019) The value of the simplified RAMRIS-5 in early RA patients under methotrexate therapy using high-field MRI
Arthritis Research & Therapy 2019 Jan 14; 21(1): 21

Abrar DB, Schleich C, Brinks R, **Goertz C**, Nebelung S, Sewerin P, Schneider M (2020) Differentiating Rheumatoid and Psoriatic Arthritis: A Systematic Analysis of High-Resolution Magnetic Resonance Imaging Features- Preliminary Findings
Skeletal Radiology 2021 Mar; 50(3): 531-541

Abrar DB, Schleich C, Brinks R, **Goertz C**, Frenken M, Schneider M, Nebelung S, Sewerin P (2020) Introduction of a Simplified Psoriatic Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (sPsAMRIS): A Potential Tool for Treatment Monitoring in Peripheral Psoriatic Arthritis
Diagnostic (Basel) 2020 Dec 15; 10(12): 1093

Zusammenfassung

Die rheumatoide Arthritis (RA) und die Psoriasis-Arthritis (PsA) zählen zu den häufigsten chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen in Deutschland und können langfristig durch Gelenkdestruktionen sowie extraartikuläre Manifestationen zu Funktionseinschränkungen und erhöhter Morbidität und Mortalität führen. Durch neue Medikamente (u.a. Biologika, *small molecules*) und Therapiestrategien („*treat-to-target*“ mit dem Ziel der Krankheitsremission) kann dies immer häufiger verhindert werden. Es erfordert allerdings eine frühe Diagnosestellung im Sinne einer frühen Therapieeinleitung.

Die MRT unterstützt diese Anforderung und bietet als strahlungsfreie Bildgebungsmethode die Möglichkeit, gleichzeitig entzündliche Weichteilveränderungen und destruktive ossäre Prozesse abzubilden und gewinnt daher insbesondere in der Frühdiagnostik von entzündlichen Arthritiden an Bedeutung. Da die MRT als Schnittbildtechnik unter Einsatz unterschiedlichster Sequenzprotokolle viele morphologische Parameter gleichzeitig erfasst, ist die Interpretation und Befundung von MRT-Bildern aufwendig und verlangt eine umfassende Expertise. Für MRT-Studien werden daher semiquantitative Scores genutzt, welche funktionelle (u.a. Synovialitis, Kochenmarködem u.a.) und statische, ergo konstante Parameter (u.a. Erosion, Syndesmophyten u.a.) erfassen (RAMRIS, PSAMRIS u.a.).

Ziel dieser Studie war die Evaluation innovativer, verkürzter und somit praktikabler MRT-Scores zum Therapiemonitoring bei Patienten mit RA und PsA durch systematische Auswertung von Hochfeld(HF)-MRT-Aufnahmen aus der RA-Kohorte „ArthroMark“ und der PsA-Kohorte „ADAM“.

28 Patienten mit früher, seropositiver RA wurden vor, sowie 3 und 6 Monate nach Einleiten einer antirheumatischen Basistherapie mit Methotrexat (MTX) mittels klinischer Untersuchung (Disease Activity Score 28 (DAS-28), C-reaktives-Protein (CRP)) und HF-MRT der klinisch dominanten Hand untersucht. Zu allen drei Zeitpunkten erfolgte die Auswertung der MRT-Bilder anhand RA-MRT-Score (RAMRIS) und RAMRIS-5, einer von unserer Arbeitsgruppe 2015 entwickelten auf 5 Gelenke der Hand verkürzten Variante des herkömmlichen RAMRIS. Es zeigte sich eine starke Korrelation von RAMRIS und RAMRIS-5 (t_0 $r=0,84^{**}$; t_1 $r=0,88^{**}$; t_2 $r=0,90^{**}$) bei deutlicher Zeitersparnis (Erhebung von RAMRIS/RAMRIS-5 durchschnittlich 271,7/38,8 Sekunden), weshalb der RAMRIS-5 als ressourcenschonende Variante des RAMRIS im Rahmen von Diagnostik und Therapiemonitoring in *Follow-up*-Untersuchungen eingesetzt werden kann.

Des Weiteren wurden 17 Patienten mit etablierter PsA vor und 6 Monate nach Einleiten einer TNF- α -Inhibitor-Therapie mittels HF-MRT der klinisch dominanten Hand sowie DAS-28 und CRP untersucht. Die Auswertung der MRT-Bilder erfolgte mittels PsA-MRT-Score (PsAMRIS). Wir entwickelten einen auf 6 Gelenke verkürzten PsAMRIS-6. Dieser zeigte eine starke Korrelation mit dem PsAMRIS zu beiden Untersuchungszeitpunkten (t_0 $r = 0,87^{**}$; t_1 $r = 0,89^{**}$) bei deutlicher Zeitersparnis (PsAMRIS/PsAMRIS-6 durchschnittlich 313,7/116,5 Sekunden), weshalb auch der PsAMRIS als ressourcensparendes Werkzeug zur semiquantitativen Bewertung von Gelenkschäden bei PsA in Diagnostik und Therapiemonitoring dienen kann.

In beiden Kohorten kam es im 6-monatigen Beobachtungszeitraum zu einer Abnahme der klinischen und serologischen Parameter bei gleichzeitiger leichter Zunahme der Bildgebungsscores als möglicher Hinweis auf eine subklinische Inflammation (*silent progression*).

Die HF-MRT stellt dank ihrer hohen Sensitivität in der Darstellung struktureller Veränderungen bei RA und PsA eine sinnvolle Ergänzung zu klinischer und serologischer Untersuchung zur abschließenden Bewertung des Therapieansprechens dar, da weniger Krankheitsprogressen übersehen werden. Die verkürzten Scores RAMRIS-5 und PsAMRIS-6 sind zeit- und ressourcenschonende Alternativen der herkömmlichen MRT-Scores und eignen sich zur Diagnostik und zum Therapiemonitoring bei RA bzw. PsA. Sie können die Implementierung der MRT in Therapiestudien und im klinischen Alltag vereinfachen und dadurch letztlich zu einer besseren Versorgung der Patienten beitragen.

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) and psoriatic arthritis (PsA) are among the most common chronic inflammatory joint diseases in Germany and can lead to long-term functional restrictions and increased morbidity and mortality due to joint destruction and extra-articular manifestations. This can increasingly be prevented by new drugs (including biologicals, small molecules) and therapeutic strategies ("treat-to-target" with the aim of disease remission). However, it requires an early diagnosis in the sense of an early initiation of therapy.

MRI supports this requirement and, as a radiation-free imaging method, offers the possibility of imaging both inflammatory soft tissue changes and destructive osseous processes at the same time and is therefore gaining in importance, particularly in the early diagnosis of inflammatory arthritis. However, the interpretation and appraisal of MRI images is complex and requires comprehensive expertise, as MRI is a sectional imaging technique, recording many morphological parameters simultaneously using a wide variety of sequence protocols. Hence, in the context of MRI-studies semi-quantitative scores are used, which record functional (e.g. synovialitis, bone marrow edema, etc.) and static, constant parameters (e.g. erosion, syndesmophytes, etc.) (RAMRIS, PSAMRIS, etc.)

The aim of this study was the evaluation of innovative, shortened and thus practicable MRI scores for therapy monitoring in patients with RA and PsA by systematic evaluation of High-Field (HF) MRI images from the RA cohort "ArthroMark" and the PsA cohort "ADAM".

28 patients with early, seropositive RA were examined before as well as 3 and 6 months after initiation of basic antirheumatic therapy with methotrexate (MTX) by clinical examination (Disease Activity Score 28 (DAS-28), C-reactive protein (CRP)) and HF-MRI of the clinically dominant hand. At all three points in time, the MRI images were evaluated using the RA-MRI score (RAMRIS) and RAMRIS-5, a variant of the conventional RAMRIS shortened to 5 joints of the hand developed by our working group in 2015. A strong correlation between RAMRIS and RAMRIS-5 was found (t0 $r=0.84^{**}$; t1 $r=0.88^{**}$; t2 $r=0.90^{**}$) with significant time saving (RAMRIS/RAMRIS-5 averaged 271.7/38.8 seconds). This is why RAMRIS-5 can be used as a resource-saving variant of RAMRIS within the framework of diagnostics and therapy monitoring.

In addition, 17 patients with established PsA before and 6 months after initiation of TNF- α inhibitor therapy were examined by means of HF-MRI of the clinically dominant hand as well as DAS-28 and CRP. The evaluation of the MRI images was performed by means of PsA-MRI-Score (PsAMRIS). We developed a PsAMRIS-6 shortened to 6 joints. It showed a strong correlation with the PsAMRIS at both examination times (t0 $r = 0.87^{**}$; t1 $r = 0.89^{**}$) with significant time saving (PsAMRIS/PsAMRIS-6 averaged 313.7/116.5 seconds), which is why the PsAMRIS can also be used as a resource-saving tool for the semi-quantitative evaluation of joint damage in PsA in diagnostics and therapy monitoring.

In both cohorts a decrease of clinical and serological parameters was observed in the 6-month observation period with a simultaneous slight increase in imaging scores as a possible indication of subclinical inflammation (silent progression).

Because of its high sensitivity in the visualization of structural changes in RA and PsA, HF-MRI is a useful supplement to clinical and serological investigations for the final evaluation of the response to therapy, since fewer disease progressions are being missed. The shortened RAMRIS-5 and PsAMRIS-6 scores are time- and resource-saving alternatives to conventional MRI scores and are suitable for diagnosis and therapy monitoring in RA and PsA respectively. They can simplify the implementation of MRI in therapy studies and in everyday clinical practice and thus ultimately contribute to better patient care.

Abkürzungsverzeichnis

ACPA	<i>anti-cyclic-citrullinated-antibodies</i>
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ADAM	<i>Analysis of the DActylitic Melange</i>
CASPAR	<i>CLASsification criteria for Psoriatic ARthritis</i>
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CDAI	<i>Clinical Disease Activity Index</i>
CRP	C-reaktives Protein
DAS-28	<i>Disease Activity Score 28</i>
DIP-Gelenk	Distales Interphalangealgelenk
DMARD	<i>disease modifying antirheumatic drugs</i>
<i>bDMARD</i>	<i>biological DMARD</i>
csDMARD	<i>conventional synthetic DMARD</i>
tsDMARD	<i>targeted synthetic DMARD</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
GRAPPA	<i>Group for Research and Assessment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis</i>
HF-MRT	Hochfeld-MRT
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient
IL	Interleukin
i.v.	intravenös
min.	mindestens
Min	Minuten
max.	maximal
ml/kg	Mililiter pro Kilogramm
ml/min	Mililiter pro Minute
MCP-Gelenk	Metacarpophalangealgelenk
MTP-Gelenk	Metatarsophalangealgelenk
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
NF-MRT	Niederfeld-MRT
NSAR	Nicht Steroidale Antirheumatika
OMERACT	<i>Outcome MEasures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials</i>
OR	Odds Ratio
PD	Protonendichte
PIP-Gelenk	proximales Interphalangealgelenk
PsA	Psoriasis-Arthritis
PsAMRIS	<i>Psoriatic Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score</i>
PsC	Psoriasis cutanea
RA	Rheumatoide Arthritis
RAMRIS	<i>Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score</i>
RF	Rheumafaktor
SAMIS	<i>Simplified Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score</i>
SE	<i>spin echo</i>
SDAI	<i>Simplified Disease Activity Index</i>
SRM	<i>Standardized Response Mean</i>
STIR	<i>Short Tau Inversion Recovery</i>
T	Tesla
TSE	<i>turbo spin echo</i>
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
US	Ultraschall

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	<i>Rheumatoide Arthritis</i>	1
1.1.1	Definition	1
1.1.2	Epidemiologie	1
1.1.3	Ätiologie	1
1.1.4	Pathophysiologie	2
1.1.5	Klinik und Stadien	3
1.1.6	Klinische Diagnostik	4
1.1.7	Laborchemische Diagnostik	7
1.1.8	Bildgebende Diagnostik	8
1.1.9	Therapie	8
1.2	<i>Psoriasis-Arthritis</i>	10
1.2.1	Definition	10
1.2.2	Epidemiologie	11
1.2.3	Ätiologie	11
1.2.4	Pathophysiologie	12
1.2.5	Klinik	13
1.2.6	Klassifikationskriterien und Diagnostik	15
1.2.7	Differentialdiagnose Psoriasis-Arthritis und rheumatoide Arthritis	17
1.2.8	Therapieempfehlungen und Ziele	18
1.3	<i>Bildgebende Diagnostik in der Rheumatologie</i>	20
1.3.1	Röntgen	20
1.3.2	Sonografie	21
1.3.3	Szintigraphie	22
1.3.4	Magnetresonanztomographie	23
1.4	<i>Ziele der Arbeit</i>	34
2	Material und Methoden	35
2.1	<i>ArthroMark</i>	35
2.1.1	Studiendesign	35
2.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien	36
2.1.3	MRT-Untersuchungsprotokoll	37
2.1.4	Bildauswertung	38
2.2	<i>ADAM</i>	38
2.2.1	Studiendesign	38
2.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	39

2.2.3	MRT-Untersuchungsprotokoll	40
2.2.4	Bildauswertung.....	41
2.3	<i>Statistische Analyse</i>	42
3	Ergebnisse	43
3.1	<i>ArthroMark</i>	43
3.1.1	Klinische Parameter.....	43
3.1.2	RAMRIS und RAMRIS-5	44
3.1.3	RAMRIS und RAMRIS-5 Subscores	46
3.1.4	Korrelation von RAMRIS, RAMRIS-5 und klinischen Parametern.....	48
3.1.5	Zeitvergleichende Analyse von RAMRIS und RAMRIS-5	49
3.1.6	Interrater-Reliabilität	50
3.2	<i>ADAM</i>	51
3.2.1	Klinische Parameter.....	51
3.2.2	PsAMRIS-6.....	52
3.2.3	Korrelation von PsAMRIS, PsAMRIS-6 und klinischen Parameteren	54
3.2.4	PsAMRIS und PsAMRIS-6 im zeitlichen Verlauf	56
3.2.5	Subscores von PsAMRIS und PsAMRIS-6.....	57
3.2.6	Zeitvergleichende Analyse von PsAMRIS und PsAMRIS-6	59
4	Diskussion.....	60
4.1	<i>Reevaluation des RAMRIS-5: ist der RAMRIS-5 ein geeignetes Tool zum Therapiemonitoring bei früher RA?</i>	60
4.2	<i>Evaluation des PsAMRIS-6: ist der verkürzte PsAMRIS ein geeignetes Tool zum Therapiemonitoring bei etablierter PsA?</i>	63
4.3	<i>Eignet sich das MRT zur Kontrolle des Therapieverlaufs?</i>	67
4.4	<i>Korrelation der radiologischen, klinischen und laborchemischen Parameter – ist subklinische Inflammation darstellbar?</i>	70
4.5	<i>Limitationen</i>	74
4.6	<i>Schlussfolgerungen</i>	76
5	Literaturverzeichnis.....	78
6	Anhang.....	121
7	Danksagung.....	0

1 Einleitung

1.1 Rheumatoide Arthritis

1.1.1 DEFINITION

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine entzündlich-rheumatische Systemerkrankung, die primär periphere Gelenke betrifft. Sie verläuft meist chronisch progredient und führt unbehandelt zu Gelenkdestruktionen. Die RA kann dabei nicht nur den Bewegungsapparat (Gelenke, Sehnen, Sehenscheiden, Schleimbeutel), sondern auch die Gefäße und innere Organe wie z.B. die Lunge befallen. Dadurch ergeben sich heterogene Krankheitsverläufe (Catrina et al., 2017).

1.1.2 EPIDEMIOLOGIE

In Deutschland leiden mehr als eine Million Patienten an entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, davon macht die RA etwa 500.000 Patienten aus. Die Prävalenz der RA in der erwachsenen Bevölkerung wird mit bis zu 1% angegeben, was die RA zur häufigsten chronisch entzündlichen Gelenkerkrankung in Deutschland macht (Hense et al., 2016; Silman and Pearson, 2002).

Es kann in jedem Lebensalter zur Erstmanifestation einer RA kommen, wobei die Inzidenz mit steigendem Alter zunimmt und das Erkrankungsalter bei Erstdiagnose häufig bei über 35 Jahren liegt. Für Frauen liegt der Erkrankungsgipfel bei 55-64 Jahren, für Männer bei 65 bis 75 Jahren (Hense et al., 2016). Frauen erkranken dabei nicht nur in einem jüngeren Lebensalter, sondern auch insgesamt häufiger als Männer: die Inzidenz liegt für Frauen bei 50-60/100.000 Einwohner pro Jahr und ist damit mindestens doppelt so hoch wie die der Männer mit 25-30/100.000 Einwohner pro Jahr (Wiles et al., 1999; Zink and Albrecht, 2016).

1.1.3 ÄTIOLOGIE

Die genaue Ätiologie der RA ist nicht abschließend geklärt und Gegenstand aktueller Forschung. Zunehmend zeigt sich ein multifaktorielles Geschehen aus genetischer Prädisposition und Triggerfaktoren aus der Umwelt als ursächlich.

Anhand familiärer Häufungen, insbesondere seropositiver RA, lässt sich heute unter anderem auf eine genetische Disposition schließen. Zwillingsstudien konnten aufzeigen, dass über 50% des Erkrankungsrisikos auf genetische Variabilität zurückzuführen ist (MacGregor et al., 2000; Thorsby, 1997). In der Folge konnte durch zahlreiche genetische Analysen eine Hauptassoziation auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 identifiziert werden, wo die Gene des HLA-Systems kodiert sind (Hettenkofer et al., 2015).

Hierunter konnte für das HLA-DRβ1 die größte Assoziation mit der Ausbildung einer RA gezeigt werden (Raychaudhuri u. a. 2012; Derksen, Huizinga, und van der Woude 2017; Gregersen,

Silver, und Winchester 1987, Silman und Pearson 2002). Auf diesem liegt das sogenannte „*shared epitope*“, eine bestimmte Sequenz aus 5 Aminosäuren, dessen Vorliegen mit einer Odds Ratio (OR) von 4,4 bei einfacher Kopie bzw. einer OR von 11,8 bei zwei Kopien für die Ausbildung einer *anti-cyclic-citrullinated-antibodies*(ACPA)-positiven RA einhergeht (Huizinga et al., 2005). Die Variante HLA-DRβ1*04, kurz HLA-DR4, findet sich bei etwa 70-80% der RA-Patienten, im Vergleich zu 25-45% der Normalbevölkerung und ist zusätzlich prädiktiv für einen schweren, destruktiven Krankheitsverlauf (Firestein and McInnes, 2017; Smolen et al., 2016a; Stastny, 1978; Weyand et al., 1992; Wordsworth et al., 1989).

Neben der HLA-Region sind zahlreiche weitere Genregionen mit der RA assoziiert, zum Beispiel multiple *single nucleotide polymorphisms*, von denen das PTPN22-Gen als zweitstärkster Risikofaktor für die RA identifiziert wurde (Begovich et al., 2004; Deane et al., 2017).

Bei genetischer Disposition können Triggermechanismen aus der Umwelt eine Autoimmunerkrankung induzieren. Tabakrauchen gilt als bekanntester Risikofaktor, es korreliert mit einem häufigeren Auftreten des Rheumafaktors im Serum und einer höheren RA-Erkrankungsrate (Arnsen et al., 2010; Klareskog et al., 2006). Bei HLA-DRβ1-Trägern verstärkt sich der Effekt des Rauchens auf die Entwicklung einer RA (Källberg et al., 2007). Weiterhin werden virale (Epstein-Barr-Virus, Parvovirus B19) und insbesondere bakterielle Antigene (*Prophyromonas gingivalis*) als Triggerfaktoren diskutiert (Laugisch et al., 2016; Lundberg et al., 2010; Oğuz et al., 2002; Sherina et al., 2017; Wegner et al., 2010).

Da 2/3 der RA-Patienten weiblich sind, scheint es weitere geschlechtsbezogene Risikofaktoren zu geben. Nach aktueller Studienlage ergibt sich ein komplexer Zusammenhang von Geschlecht und RA, der noch nicht abschließend geklärt ist (Deane et al., 2017; Silman and Pearson, 2002). Weitere bedeutsame Umweltfaktoren sind Adipositas, Diabetes mellitus, Alkoholkonsum (ein moderater Alkoholkonsum wirkt präventiv) und ein geringer Konsum an Omega-3-Fettsäuren (Hettenkofer et al., 2015; Karlson et al., 2013).

1.1.4 PATHOPHYSIOLOGIE

Pathophysiologisch steht die Entzündung der Gelenkschleimhaut (Synovialis) bei der Entwicklung einer RA im Vordergrund. Diese wird mit autoreaktiven Zellen (bzw. Zellen, die durch ein bisher unbekanntes Antigen aktiviert wurden) des erworbenen (T-Helferlymphozyten, B-Lymphozyten) und des angeborenen Immunsystems (Makrophagen, Natürliche Killerzellen, dendritische Zellen) infiltriert. Durch die Interaktion von Lymphozyten und Monozyten kommt es zur Produktion proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin(IL)-1, IL-6 und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α). Diese stehen selbst am Anfang einer Entzündungskaskade und führen zu einer systemischen Reaktion mit Zellproliferation, Exkretion weiterer Entzündungsmediatoren und Erhöhung von Akute-Phase-Proteinen (Choy, 2012; Chu et al., 1992). Fibroblasten der synovialen Deckschicht werden aktiviert, die daraufhin vermehrt matrixabbauende Enzyme wie zum Beispiel

Metalloproteinasen, Kollagenasen und Elastasen produzieren. Bei Chronifizierung der Synovialitis kommt es weiterhin zur Angiogeneese, die den lokalen Entzündungsprozess unterhält (Choy, 2012). Die Synovialis wird von Osteoklasten infiltriert, was zu Pannusbildung und enzymatischem Knorpel- und Knochenabbau führt. Dabei tritt initial bei noch erhaltener Trabekelstruktur Wasser nach extrazellulär, was sich als Knochenmarksödem manifestiert. Im Verlauf bilden sich dann in diesen Ödmezonen („Osteitis“) fokale Knochenerosionen aus (McQueen and Ostendorf, 2006).

Dieser entzündliche Prozess beginnt bereits Jahre vor der klinischen Erstmanifestation einer RA. Das lässt sich an der Bildung von Autoantikörpern wie dem Rheumafaktor und der ACPA erkennen, die häufig schon lange vor Auftreten von Symptomen nachweisbar sind (Nielen et al., 2004; Rantapää-Dahlqvist et al., 2003).

1.1.5 KLINIK UND STADIEN

Eine RA kann sich heterogen manifestieren, im Folgenden soll ein typischer Verlauf skizziert werden (s. hierzu auch (Hettenkofer et al., 2015; Schneider et al., 2011)):

Initial zeigt sich häufig ein Prodromalstadium, in dem uncharakteristische Allgemeinsymptome wie Krankheitsgefühl, nächtliches Schwitzen und kurzfristige, selbstlimitierende Schwellungen, Schmerzen und Steifigkeit einzelner Gelenke auftreten können.

Der Übergang in eine erste klinisch apparente Synovialitis ist fließend. Diese manifestiert sich zu Beginn meist an Fingergrund- und -mittelgelenken (Metacarpophalangeal-(MCP) und proximalen Interphalangeal-(PIP)gelenken). Typisch ist eine bilaterale Symmetrie. Es kommt zu Druckschmerz, Gelenksteifigkeit und Kraftverlust, üblicherweise mit einem Maximum am frühen Morgen mit einer Morgensteifigkeit von über 60 Minuten (Grassi et al., 1998). Eine spontane Totalremission kann in diesem ersten Krankheitsstadium noch beobachtet werden, ist aber selten (Huijzinga and van der Helm-van Mil, 2011; van der Woude et al., 2009). Es ist allerdings bekannt, dass diese Patienten mit einer im Vergleich sehr hohen Wahrscheinlichkeit eine manifeste RA entwickeln können, sodass für diese Patientengruppe der Begriff der klinisch suspekten Arthralgie (*clinically suspect arthralgia*; CSA) geprägt wurde (van Steenbergen et al., 2017).

Im weiteren Verlauf kommt es unter einer Chronifizierung der Entzündung zu Bindegewebsproliferation im Gelenk mit, bei unzureichender Behandlung, daraus resultierender, fortschreitender Funktionseinschränkung. Die Entzündungsreaktion kann nicht nur das Gelenk selbst sondern auch die Sehnenscheiden betreffen.

Durch die konsequente Anwendung einer antirheumatischen Basistherapie (DMARD = *disease modifying antirheumatic drug*) kann heute das Fortschreiten der Erkrankung meist aufgehalten werden, sodass es nur noch selten zum Endstadium der Erkrankung mit Ausbildung von Gelenkdeformierungen wie z.B. der Knopfloch- oder Schwanenhalsdeformität, Versteifung und als Maximalvariante zu Ankylosen kommt.

Selbst ohne Erreichen dieses destruktiven Stadium erleiden die Patienten durch Schmerzen und Bewegungseinschränkungen einen massiven Verlust von Selbständigkeit, Arbeitsfähigkeit und letztendlich Lebensqualität (Albrecht et al., 2019; Gerhold et al., 2015). Nicht zu unterschätzen sind die weitreichenden sozialmedizinischen Konsequenzen der Erkrankung: neben hohen direkte Kosten durch Medikamente, z.B. hochpreisige Biologika, stationäre Aufenthalte und Operationen entstehen massive indirekte Kosten durch Arbeitsunfähigkeit und frühzeitige Berentung (Huscher et al., 2015, 2006; Pisetsky, 2017; Rat and Boissier, 2004).

Extraartikuläre Manifestationen der RA treten bei etwa 40% der RA-Erkrankten unabhängig vom Krankheitsstadium auf (Turesson et al., 2003). Typische Manifestationen finden sich in Lunge (Pleuritis, interstitielle Lungenerkrankungen), Herz (Perikarditis, Herzklappenveränderungen), Augen (sekundäres Sjögren-Syndrom) und Haut (Rheumaknoten, Palmarerythem), sowie in Form der Leber-, Nieren- und Gefäßbeteiligung. Bedeutsam ist insbesondere die im Rahmen aller entzündlicher Erkrankungen auftretende beschleunigte Atherosklerose mit ihren cerebro- und kardiovaskulären Konsequenzen (Hettenkofer et al., 2015). Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die Haupttodesursache bei RA-Patienten dar (Choy et al., 2014). Noch 2004 lag die Lebenserwartung bei RA-Erkrankten ca. 10 Jahre unter derjenigen der Normalbevölkerung (Minaur et al., 2004), wobei diese heute deutlich verbessert werden konnte (Lacaille et al., 2017; Myasoe-dova et al., 2017; van den Hoek et al., 2017).

1.1.6 KLINISCHE DIAGNOSTIK

1.1.6.1 ACR- und EULAR-Klassifikationskriterien

1987 definierte das *American College of Rheumatology* (ACR) die Klassifikationskriterien für die RA (Arnett et al., 1988). Diese wurden anhand von Kohorten von Patienten mit etablierter RA entwickelt, weshalb sie wenig sensitiv in der Frühdiagnostik sind. Vielmehr sollten sie der Anwendung in klinischen Studien zur Unterscheidung zwischen Patienten mit manifester RA und Patienten mit anderer entzündlich rheumatischer Erkrankung dienen. Durch eine immer frühere Diagnosestellung, bedingt durch Initiativen zur Früherkennung (Schneider et al., 2011; Endler et al., 2012; Simons et al., 2018), sensitivere Bildgebung (Grassi et al., 2015) und neuere Biomarker (Kolarz et al., 2018; Atzeni et al., 2017; Verheul et al., 2018) mussten die Klassifikationskriterien angepasst werden, gerade um auch Patienten mit früher RA in klinischen Studien einordnen und untersuchen zu können.

2010 hat das ACR zusammen mit der *European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR) neue Klassifikationskriterien veröffentlicht, die unter anderem an einem Kollektiv von Patienten mit früher Arthritis definiert wurden, und sich daher besser für die Frühdiagnostik eignen (Ale-taha et al., 2010). Die neuen Kriterien klassifizieren eine RA bis zu 5 Jahre früher als die alten Kriterien von 1987 (Humphreys et al., 2013). Sie unterstützen daher den Paradigmenwechsel für

eine frühe Diagnosestellung im Sinne eines frühen Therapiebeginns im sogenannten „*window of opportunity*“ (Nies et al., 2014). Die Kriterien sind in Tabelle 1 zusammengefasst, eine Punktzahl ab 6 Punkten klassifiziert demnach eine RA.

<u>Voraussetzung:</u>	
klinisch gesicherte Synovialitis an mindestens einem Gelenk aufweisen, die länger als 6 Wochen besteht und durch keine andere Ursache (z.B. Trauma, Infektion) erklärbar ist.	
<u>Kriterien:</u>	
• Gelenkbeteiligung (Anzahl geschwollener/schmerzhafter Gelenke)*:	
○ ≤1 großes Gelenk	0 Punkte
○ 2-10 (mittel)große Gelenke	1 Punkt
○ 1-3 kleine Gelenke	2 Punkte
○ 4-10 kleine Gelenke	3 Punkte
○ >10 Gelenke, min. 1 kleines	5 Punkte
• Serologie:	
○ RF und ACPA negativ	0 Punkte
○ RF und ACPA niedrig positiv	1 Punkt
○ RF und ACPA hoch positiv	2 Punkte
• Entzündungsparameter im Blut:	
○ CRP und BSG normal	0 Punkte
○ CRP und BSG erhöht	1 Punkt
• Symptombdauer:	
○ < 6 Wochen	0 Punkte
○ > 6 Wochen	1 Punkt
* Zur Abgrenzung der RA von einer Arthrose werden hierbei die Daumensattelgelenke, DIP-Gelenke und das MTP-Gelenk 1 bewusst nicht berücksichtigt.	

Tabelle 1: ACR-Klassifikationskriterien für Rheumatoide Arthritis von 2010 (Aletaha et al., 2010)

1.1.6.2 Scoring-Instrumente

Grundlegend für die Beurteilung der Krankheitsaktivität bei der RA ist die Dokumentation der druckschmerzhaften (*tender*) und geschwollenen (*swollen*) Gelenke. Wurde dies initial noch als rein numerischer Score addiert, im sogenannten *66/68 Joint Count* (Deandrade and Casagrande, 1965), so wurden im Verlauf auch die serologische Entzündungsaktivität

(Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) oder CRP) sowie ein globales Arzt- und Patientenurteil der Aktivität der Grunderkrankung in einem Composit-Score zusammengeführt.

Der *Disease Activity Score 28* (DAS28) ist der von den deutschen Leitlinien empfohlene Score zur klinischen Quantifizierung der Krankheitsaktivität (Schneider et al., 2019). Dieser von der EULAR entwickelte Score erfasst die Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke aus 28 definierten Gelenken (MCP-, PIP-, Hand-, Ellenbogen-, Schulter- und Kniegelenke), die BSG oder das CRP und die Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten unter Verwendung einer visuellen Analogskala von 0 bis 100 Punkten (Prevoo et al., 1995). Die Formel zur Berechnung des DAS28 stellt sich wie folgt dar:

$$DAS28 = 0,56 \cdot \sqrt{\text{druckschmerzhaft e Gelenke}} + 0,28 \cdot \sqrt{\text{geschwollene Gelenke}} + 0,7 \cdot \ln(BSG) + 0,014 \cdot \text{Gesundheitszustand}$$

Anhand einer alternativen Formel kann der DAS28 auch mit dem CRP-Wert statt der BSG berechnet werden.

Der DAS28 kann Werte zwischen 0 und 10 Punkten annehmen. Die Ergebnisse werden wie folgt interpretiert:

≤2,6 Punkte	Remission (fehlende bis geringe Krankheitsaktivität)
2,7 – 3,2 Punkte	niedrige Krankheitsaktivität
3,3 - 5,0 Punkte	mittlere Krankheitsaktivität
≥5,1 Punkte	hohe Krankheitsaktivität

Neben dem DAS-28 sollen noch die etablierten Scoringsysteme *Clinical Disease Activity Index* (CDAI), der auf laborchemische Veränderungen verzichtet, und *Simplified Disease Activity Index* (SDAI) erwähnt werden, die beide zusätzlich die Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt einbeziehen, welche aber in dieser Arbeit nicht berücksichtigt wurden (Aletaha and Smolen, 2005; Smolen et al., 2003).

Um das Therapieansprechen einzelner Patienten quantifizierbar zu machen, haben EULAR und ACR *Response* Kriterien entworfen, die insbesondere im Rahmen klinischer Studien zum Einsatz gekommen sind.

Die EULAR *Response* Kriterien nutzen den DAS-28 um das Therapieansprechen als nicht, mäßig oder gut zu klassifizieren, indem das Ausmaß der Veränderung des Scores einerseits und das Niveau der erreichten Krankheitsaktivität andererseits berücksichtigt werden (van Gestel et al., 1996).

Die vom ACR vorgeschlagenen *Response* Kriterien berücksichtigen den Verlauf der druck-schmerzhaften/geschwollenen Gelenke quantitativ in ihrer Anzahl und qualitativ in Bezug auf die Gesamtbeurteilung durch Patient und Arzt, Schmerzskala, Funktionalität/Behinderung und Akute-Phase-Reaktion (Felson et al., 1995).

1.1.7 LABORCHEMISCHE DIAGNOSTIK

Patienten mit RA leiden an einer chronischen systemischen Entzündungsreaktion, weshalb sie meist serologische Entzündungszeichen aufweisen. Die am häufigsten gemessenen Parameter sind die BSG und das CRP, welches zu den in der Leber gebildeten Akute-Phase-Proteinen zählt. Die Akute-Phase-Proteine zeichnen sich durch eine hohe Sensitivität bei limitierter Spezifität aus, da die Ursachen für eine Erhöhung der Akute-Phase-Proteine vielfältig sind. Die Höhe des CRP-Wertes korreliert jedoch häufig mit einem progressiv-destruierenden Verlauf und dient daher auch der Beurteilung der Krankheitsaktivität im Verlauf (Aman et al., 2000; P. Emery et al., 2008; Sokka and Pincus, 2009).

Als Ausdruck der chronischen Entzündung kommt es weiterhin häufig zu Blutbildveränderungen wie einer Thrombo- oder Leukozytose und einer normo- bis hypochromen Anämie (Choy, 2012). Auch die Komplementfaktoren C3, C4, CH50 sind in aktiven Krankheitsphasen oft erhöht (Hettenkofer et al., 2015).

Um die Diagnose einer RA zu erhärten, sind spezifischere Laboruntersuchungen notwendig. Im Rahmen einer Antikörperdiagnostik wird das Patientenserum auf Rheumafaktoren (RF) und Antikörper gegen zyklisch citrullinierte Peptide (ACPA) untersucht.

Rheumafaktoren sind Autoantikörper gegen den Fc-Teil körpereigener Immunglobuline vom Typ G. Die Rheumafaktoren können von jedem Immunglobulintyp sein, am sensitivsten ist aber der Nachweis von RF vom Typ M mit einer Sensitivität von 70% (Sieghart et al., 2018). Die Spezifität liegt bei ca 80% (Saraux et al., 2002). Bei 65-80% der RA-Patienten sind RF nachweisbar, aber auch bei durchschnittlich 5% der nicht an RA-Erkrankten. Falsch positive Rheumafaktoren ergeben sich zum Beispiel im Rahmen von Hepatitiden, Malignomen und Kollagenosen oder auch völlig ohne Krankheitswert bei 20% der gesunden 60- bis 70-Jährigen (Hettenkofer et al., 2015). Die ACPA sind eine Gruppe von Antikörpern gegen verschiedene zyklisch citrullinierte humane Peptide. Diagnostisch werden am häufigsten Antikörper gegen cyclisches Citrullin vom Typ IgG bestimmt. Diese bieten eine vergleichbare Sensitivität wie die RF mit ca 75%, sind aber deutlich spezifischer mit über 95% (Mathsson Alm et al., 2018; Nam et al., 2016; Sieghart et al., 2018). ACPA dienen der Frühdiagnostik von noch undifferenzierten Arthritiden und können auch einen aggressiven destruierenden Verlauf voraussagen, sind somit also auch prognostische Parameter (Bøyesen et al., 2009; Farragher et al., 2010; Mjaavatten et al., 2009). Auch aus diesen Gründen wurden die ACPA in die neuen Klassifikationskriterien der RA von 2010 inkludiert.

1.1.8 BILDGEBENDE DIAGNOSTIK

Die apparative Diagnostik mittels bildgebender Verfahren wie Röntgen, Sonographie und MRT stellt einen wichtigen Pfeiler in der (Differenzial-)Diagnostik der RA dar (Schneider et al., 2019). Da es sich bei dieser Arbeit um eine Bildgebungsstudie handelt, findet sich hierzu ein eigenes Kapitel 1.3. „Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie“ mit detaillierten Ausführungen diesbezüglich.

1.1.9 THERAPIE

Die Therapie der RA erfolgt in einem multidisziplinären Team, welches neben der medizinischen Versorgung durch Rheumatologen, Hausärzte und Orthopäden auch bedarfsgerecht physiotherapeutische, pflegerische, psychosoziale, arbeitsbezogene und verhaltenstherapeutische Bereiche umfasst (Schneider et al., 2019).

Innerhalb dieses ganzheitlichen Therapiekonzeptes hat die medikamentöse Therapie die größte Bedeutung. Die Grundlagen und Prinzipien der therapeutischen Optionen wird in verschiedenen Leitlinien und Empfehlungen abgebildet: die S2e-Leitlinie zur Therapie der RA mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten von 2018 (Fiehn et al., 2018), die S3-Leitlinie zum Management der frühen rheumatoiden Arthritis von 2019 (Schneider et al., 2019) sowie die EULAR Therapieempfehlungen zur medikamentösen Therapie der RA von 2016 (Smolen et al., 2017) finden bis dato Anwendung in Klinik und Praxis.

Die medikamentöse Therapie der RA umfasst neben der symptomatischen Therapie, z.B. mit nicht steroidal Antirheumatika (NSAR) und dem kurzfristigen Einsatz von Glucocorticoiden, den langfristigen Einsatz von krankheitsmodifizierenden Medikamenten, sogenannten *disease modifying antirheumatic drugs* (DMARD). Das Therapieziel ist bei jedem Patienten die Remission, also ein symptomfreies Stadium ohne klinische Zeichen der Aktivität sowie radiologischen Progress der RA (Smolen et al., 2017).

Aktuell gibt es verschiedene Konzepte, wie die Krankheitsremission definiert wird. Nach ACR/EULAR liegt eine Remission vor, wenn entweder die Anzahl geschwollener und schmerzhafter Gelenke, die Patientenbefragung (0-10 Punkte) und das CRP (in mg/dl) jeweils unter 1 liegen oder der SDAI $\leq 3,3$ beträgt (Felson et al., 2011). Nach DAS-28 liegt eine Remission bei einem Score $< 2,6$ vor (s. Kapitel 1.1.6.2) (Prevoo et al., 1995).

„*Treat-to-target*“ beschreibt die empfohlene Therapiestrategie, bei der die Therapie so lange optimiert wird, bis das Ziel der Krankheitsremission erreicht wird (Smolen et al., 2018a). Da wesentliche Gelenkschäden bereits in der Initialphase der RA auftreten, spricht man vom „*window of opportunity*“ bzw. „therapeutischen Fenster“ in den ersten drei bis maximal sechs Monaten nach Symptombeginn (Nies et al., 2014). Zu Beginn der Erkrankung wird häufiger eine Remission erreicht als in späteren Phasen (van der Kooij et al., 2009). Die Mortalitätsrate der RA-

Patienten kann bei frühem Beginn der DMARD-Therapie an die der Allgemeinbevölkerung angepasst werden (Peltomaa et al., 2002). Deshalb empfehlen die Leitlinien den Beginn einer effektiven Basistherapie mit einem DMARD nach dem Prinzip „*hit hard and hit early*“ direkt nach Diagnosesicherung (Fiehn et al., 2018; Smolen et al., 2017).

Die DMARD sind eine heterogene Gruppe von Medikamenten, die den Krankheitsverlauf mildern und im besten Fall den Progress verhindern sollen. Sie greifen über verschiedene Wege in die Entzündungskaskade der RA ein.

Zu den klassischen synthetischen DMARD, auch csDMARD genannt, zählen neben dem weltweit am häufigsten eingesetzten Folsäureantagonisten Methotrexat (MTX) auch die Antimalariamittel Chloroquin und Hydroxychloroquin, Zytostatika wie Azathioprin und Cyclophosphamid, Goldverbindungen und die Pyrimidinsynthesehemmer Leflunomid und Sulfasalazin. MTX ist auch in Deutschland aufgrund seiner Wirksamkeit, Anwendungssicherheit, relativ guter Verträglichkeit und niedriger Kosten der Goldstandard zur Therapieeinleitung als Monotherapie (Fiehn et al., 2018; Gaujoux-Viala et al., 2010; Smolen et al., 2017) und kam auch im Rahmen dieser Studie zum Einsatz. 20-30% der Patienten erreichen durch MTX-Monotherapie eine Remission (Breedveld et al., 2006; Paul Emery et al., 2008). Bei Nichtansprechen oder Kontraindikationen gegen MTX soll die Therapie mit Leflunomid oder Sulfasalazin begonnen werden, da sie über eine ähnliche Wirksamkeit wie MTX verfügen (Cohen et al., 2001; Gaujoux-Viala et al., 2010). Den csDMARD ist gemein, dass sie erst nach 2-3 Monaten wirken.

Zur Gruppe der DMARD zählen auch im weitesten Sinne die Glucocorticoide. Diese wirken sehr schnell antiproliferativ und immunsuppressiv, daher kommen sie zu Beginn einer csDMARD-Therapie zum Einsatz, um die Dauer bis zu ihrem Wirkreintritt zu überbrücken (*“bridging therapy”*). Im akuten Krankheitsschub können sie rasch die Symptome lindern. Studien konnten auch positive Effekte auf das langfristige radiologische *Outcome* des Patienten zeigen (Gorter et al., 2010; van Everdingen et al., 2002). Bei hochaktiver RA wird die Glucocorticoid-Gabe auch in niedriger Dosis parallel zur csDMARD-Gabe fortgesetzt. Aufgrund der vielfältigen Nebenwirkungen von Glucocorticoiden soll ihre Anwendung sparsam und eng überwacht erfolgen (Hettenkofer et al., 2015; Schneider et al., 2011).

Kontrolluntersuchungen sollen in aktiven Krankheitsphasen alle 1-3 Monate erfolgen, bei Erreichen des Therapieziels alle 6-12 Monate (Smolen et al., 2017). Bei fehlender Besserung, also ausbleibender Remission unter csDMARD-Monotherapie nach 3-6 Monaten, wird die Therapie im Sinne der *“treat to target”*-Strategie erweitert, indem zwei csDMARDs miteinander oder ein csDMARD mit einem Biologikum oder *“small molecule”* (u.a. JAK-Inhibitoren) kombiniert werden.

Die Biologika (bDMARD) zählen als dritte Untergruppe auch zu den DMARD und sind seit 2001 für die Indikation RA zugelassen. Es handelt sich um rekombinant hergestellte Antikörper oder

Fusionsproteine mit Bindungsfunktion. Da die Herstellung sehr aufwendig ist stellen sie eine kostspielige Therapieoption dar (Jahrestherapiekosten bis zu 25.000€). Der Einsatz von Biologika erfolgt daher mehrheitlich bei Patienten mit sehr hoher Krankheitsaktivität oder ungünstiger Prognose. Die Biologika, die bei der RA zum Einsatz kommen, wirken über Blockade des TNF- α (z.B. Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab), Bindung des löslichen TNF- α -Rezeptors (Etanercept), Antagonismus am Rezeptor von IL-6 (z.B. Tocilizumab) oder IL-1 (z.B. Anakinra), oder die Bindung des Oberflächenproteins *Cluster of Differentiation 20* (CD20) auf B-Lymphozyten (z.B. Rituximab) (Herold, 2019; Schneider et al., 2011). Biologika in der Monotherapie führten im Vergleich zur MTX-Monotherapie zwar zu weniger radiologischem Progress, aber gleichzeitig zu einem schlechteren klinischen *Outcome* (Bathon et al., 2000; Breedveld et al., 2006; Genovese et al., 2002). Daher kommt in der Regel die Kombinationstherapie aus bDMARD und einem csDMARD wie MTX zum Einsatz. Diese zeigt sich einer Monotherapie in den Punkten Therapieansprechen, funktionelles *Outcome* und radiologische Progression überlegen (Choy et al., 2017).

Neben der systemischen pharmakologischen Therapie kommen außerdem auch eine Reihe lokaltherapeutischer und interventioneller Maßnahmen zum Einsatz wie die intraartikuläre Glucocorticoid-Injektion oder die Radiosynoviorthese sowie zuletzt chirurgische Verfahren wie Synovektomien, Rekonstruktionen und die Versorgung mit Prothesen.

1.2 Psoriasis-Arthritis

1.2.1 DEFINITION

Die Psoriasis (auch Schuppenflechte) ist eine immunreaktiv bedingte Systemkrankheit, die sich vor allem als entzündliche Dermatose (Psoriasis cutanea, PsC) manifestiert, aber auch - dann im Sinne einer Psoriasis-Arthritis - Gelenke, Weichteile und innere Organe betreffen kann. Eine PsA entwickelt sich bei etwa jedem dritten Psoriasis-Erkrankten im Laufe des Lebens (Ritchlin et al., 2017; Alinaghi et al., 2019).

Unter dem Überbegriff der Psoriasis-Arthritis (auch Arthritis Psoriatica, PsA) werden alle entzündlichen Manifestationen des muskuloskelettalen Apparates erfasst, die mit einer Psoriasis assoziiert auftreten können. Es handelt sich um eine komplexe, seronegative Entzündung des Bindegewebs- und Stützapparates (seronegativ heißt historisch, dass keine spezifischen Autoantikörper nachgewiesen werden können). Die PsA umfasst daher eine heterogene Erkrankungsgruppe mit peripheren Arthritiden, Enthesitiden und Daktylitis, aber auch Befall am Achsenskelett im Rahmen einer Sakroiliitis und Spondylitis (Hettenkofer et al., 2015). Die PsA wird den Spondyloarthritiden zugeordnet und stellt mit über 50% die größte Subgruppe dar (Haglund et al., 2011), kann aber auch mit distalem Verteilungsmuster oder kombiniert distal-axial verlaufen.

1.2.2 EPIDEMIOLOGIE

Die Psoriasis cutanea (PsC) zählt zu den häufigsten Hauterkrankungen mit einer Prävalenz von 1,8 – 2,5 % in den westlichen Industrienationen mit steigender Tendenz (Sewerin et al., 2019). Die Prävalenz der PsA unter den an Schuppenflechte erkrankten Patienten wird mit 6-73% sehr variabel angegeben (Alinaghi et al., 2019; Härle et al., 2016; Mease et al., 2013; Ogdie and Weiss, 2015; Radtke et al., 2009; Ritchlin et al., 2017; Sadek et al., 2007). Seit der Anerkennung der PsA als eigenständige Erkrankung durch die „*American Rheumatism Association*“ 1964 (Blumberg et al., 1964) haben sich unterschiedliche Klassifikationskriterien für die PsA etabliert, was neben geographischen Unterschieden eine mögliche Erklärung für die stark variierenden Ergebnisse der Prävalenzstudien ist.

Weiterhin ist die Rate an subklinischen Gelenkmanifestationen beträchtlich, in Sonografie- und MRT-Untersuchungen werden bei 15-68% der in Bezug auf den Bewegungsapparat asymptomatischen Psoriasispatienten entzündliche Gelenkläsionen detektiert (Faustini et al., 2016; Mathew et al., 2018; Offidani, Andreina Cellini, Gianluc, 1998; Villani et al., 2015). Das Risiko eines Progresses in eine klinisch manifeste PsA ist dann mit bis zu 60% stark erhöht (Faustini et al., 2016).

Das Geschlechterverhältnis bei der PsA ist ausgeglichen (Dhir and Aggarwal, 2013; Ritchlin et al., 2017). Die PsA kann in jedem Lebensalter – auch bereits im Kindesalter - auftreten (Nast et al., 2017). Das durchschnittliche Erkrankungsalter der PsA liegt bei 37-48 Jahren (Gladman and Chandran, 2011; Kerschbaumer et al., 2016; Yamamoto et al., 2016).

Bei dem Großteil der PsA-Patienten (60-70%) entwickelt sich die kutane Psoriasis vor der Arthritis, bei 20% treten beide gleichzeitig auf, wiederum bei 20% tritt die Arthritis vor der PsC in Erscheinung (sogenannte „*Psoriasisarthritis sine psoriase*“) (Gladman and Chandran, 2011; Kerschbaumer et al., 2016; McGonagle et al., 2011). Durchschnittlich leiden die PsA-Patienten 10-11 Jahre an einer kutanen Psoriasis vor der Manifestation der Arthritis, bei den Patienten mit einer primär entwickelten PsA vergehen im Schnitt 4,4 Jahre bis zum Auftreten der kutanen Psoriasis (Ritchlin et al., 2017; Yamamoto et al., 2016).

Patienten mit PsA leiden an einer höheren Morbidität und Mortalität, was wie bei der RA insbesondere auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen ist (Gladman et al., 1987; Horreau et al., 2013; Jamnitski et al., 2013; Wong et al., 1997). 40% der PsA-Patienten erfüllen gleichzeitig die Kriterien eines metabolischen Syndroms (Haroon et al., 2014).

1.2.3 ÄTIOLOGIE

Die Ätiologie der PsA ist vermutlich multifaktoriell und bis heute nicht vollständig verstanden. Auf immunologischer Ebene scheint eine Dysregulation des angeborenen und des erworbenen Immunsystems zu bestehen, was durch Triggerfaktoren aus der Umwelt bei genetisch

prädisponierten Personen zur Autoimmunreaktion führen kann (Chimenti et al., 2018; de Vlam et al., 2014).

Aus epidemiologischen Studien und Familienuntersuchungen kann abgeleitet werden, dass eine genetische Disposition in der Krankheitsentwicklung eine wichtige Rolle spielt. Verschiedene Zwillings- und Familienstudien konnten zeigen, dass die genetische Komponente bei der PsA mit 80-100% sogar eine größere Rolle als bei der PsC (50-90%) spielt (Stuart et al., 2015). Eine isländische Studie ergab ein 40-faches PsA-Erkrankungsrisiko für erstgradig Verwandte von PsA-Patienten, aber nur ein 8-faches Risiko für die PsC (Karason et al., 2009). Für die PsC sind mittlerweile über 70 Genloci bekannt, hingegen liegen für die PsA nur wenige genomweite Analysen vor, in denen bisher 13 Genloci mit einem erhöhten PsA-Risiko identifiziert werden konnten (Stuart et al., 2015). Von den bei PsC bekannten Genen sind viele jedoch auch mit der PsA assoziiert (z.B. HLA-Cw6, TRAF3IP2, IL12B, IL23R) (Plewig et al., 2012). Man nimmt an, dass die MHC-Region auf Chromosom 6p21.3 den stärksten Effekt auf die Entwicklung einer PsA hat (O'Rielly and Rahman, 2014). 25% der PsA-Erkrankten HLA-B27 positiv, es findet sich insbesondere in Assoziation mit einer Beteiligung des Achsenskeletts. Das von der RA bekannte HLA-DR4 (s. Kapitel 1.1.3) scheint auch bei der PsA an der Ausbildung peripherer, seronegativer Arthritiden beteiligt zu sein (Eastmond, 1994; Gladman et al., 1986; Ritchlin et al., 2017; Sakkas et al., 1990).

Als mögliche Trigger der PsA werden hinzukommend diverse infektiöse und mechanische Auslöser diskutiert. Schon in den 80er Jahren wurde in der Gelenkhaut von PsA-Patienten sowie in psoriatischen Plaques eine Reaktivität gegen bestimmte Streptokokken-Exotoxine gezeigt, deren ätiologische Bedeutung diskutiert wird (Sigmundsdottir et al., 1997; Thomssen et al., 2000; Vasey et al., 1982). Außerdem wird in Analogie zum Köbner-Phänomen bei der Psoriasis cutanea (dieses beschreibt das Auftreten von Hauteffloreszenzen nach mechanischer oder physikalischer Reizung) auch die Rolle von Mikrotraumata in der Ätiologie der PsA diskutiert (Sandorfi and Freundlich, 1997). Ein zusätzlicher Risikofaktor für die Entwicklung einer PsA ist ein erhöhter *body mass index* (BMI) (Bhole et al., 2012).

1.2.4 PATHOPHYSIOLOGIE

Es werden zwei Haupthypothesen in Bezug auf die Pathophysiologie der PsA diskutiert.

Das traditionelle Modell der Pathogenese der PsC und der PsA versteht diese als klassische Autoimmunerkrankung. Demnach entsteht die chronische Inflammation auf dem Boden einer nur teilweise geklärten zellulären Immunreaktion mit zentraler Rolle aktivierter CD4+- und CD8+-T-Zellen gegen ein vermutlich gemeinsames Haut- und Gelenkantigen, was auf der Synovialis präsentiert wird (McGonagle, 2009). Ein solches Antigen wurde aber nie definiert und bisher wurden keine spezifischen Autoantikörper beschrieben. Sowohl in den Hautveränderungen bei

PsA als auch in den Enthesen, der Synovialis und Synovia bei PsA lässt sich ein CD8⁺-T-Zell- und Neutrophilen-reiches Infiltrat nachweisen, bei gleichzeitiger Abwesenheit von Immunkomplexen bzw. Rheumafaktoren – im Gegensatz zur RA (FitzGerald et al., 2015; Fritsch and Schwarz, 2018; Plewig et al., 2012). Dies unterstützt die Hypothese der PsA als einer CD8⁺-T-Zell-vermittelten Autoimmunerkrankung.

Eine Alternativhypothese stellt die Entese als primären Inflammationsort dar. Die Entesen, der anliegende Knochen und das umgebende Weichteilgewebe sind hohem biomechanischem Stress ausgesetzt, weshalb es dort häufig zu Mikrotraumata kommt. Im Rahmen dessen werden proinflammatorische Immunmediatoren ausgeschüttet, die am Anfang einer Entzündungskaskade stehen (Benjamin and McGonagle, 2001; Kerschbaumer et al., 2016; McGonagle et al., 2008). Zu dieser Hypothese passt auch die Assoziation von höherem BMI mit der PsA, da es durch das höhere Körpergewicht zu mehr mechanischem Stress an den Entesen kommt (McGonagle and Tan, 2015). Insbesondere bei gleichzeitiger Nagelpsoriasis wird die Enthesitis der langen Fingerstrecksehnen als Ursache für eine DIP-Arthritis diskutiert – die Sehne ist hier das direkte Verbindungs-glied zwischen DIP-Gelenken und Nagelmatrix, welche am distalen Entesenapparat fixiert ist (McGonagle, 2009).

Beide Hypothesen münden in einer von proinflammatorischen Zytokinen (z.B. TNF- α , IL-12/-23) geführten Entzündungskaskade (Kuijk et al., 2006; Ritchlin et al., 1998). Im Erkrankungsverlauf wird die Synovialis von mononukleären Zellen durchsetzt, sie hyperplasiert massiv und es kommt zu Neovaskularisation, Fibroblastenproliferationen und gleichzeitiger Aktivierung von Osteoblasten und –klasten (Fritsch and Schwarz, 2018). Beispielsweise konnte in Synovialisanalysen von PsA-Patienten eine erhöhte TNF- α -Konzentration nachgewiesen werden, welches unter anderem über den RANK/RANKL-Weg eine Schlüsselfunktion in der Aktivierung von Osteoklasten darstellt und so den Knorpel- und Knochenabbau im Sinne einer erosiven Arthritis unterhält (Partsch et al., 1997; Ritchlin et al., 2003; Yu et al., 2004).

1.2.5 KLINIK

Die PsA kann sich vielfältig manifestieren. Sowohl die Beteiligung des Achsenskeletts als auch der peripheren Gelenke ist typisch. Man findet asymmetrische und symmetrische Verlaufsformen, von Oligoarthritis (≤ 4 Gelenke) bis hin zur Polyarthritits (≥ 5 Gelenke). 1973 unterteilten Moll und Wright die PsA in 5 Subtypen, die die Heterogenität dieser Erkrankung hervorheben (s. Tabelle 2) (Moll and Wright, 1973).

Subtyp	Häufigkeit
Polyarthritis	20-30%
Asymmetrische Oligoarthritis	30-50%
Mit Achsenskelettbefall	15-25%
DIP-betonte Arthritis	10-15%
Arthritis mutilans	3-5%

Tabelle 2: Subtypen der Psoriasis-Arthritis nach Moll und Wright 1973 (Hettenkofer et al., 2015).

Diese ursprüngliche Einteilung der Manifestationsformen dient der Übersicht, das klinische Bild ist häufig nicht so eindeutig. Die Übergänge zwischen den Subtypen sind fließend und im Verlauf der Erkrankung können verschiedene Ausprägungsformen nebeneinander oder nacheinander auftreten. Häufig zeigt sich zu Beginn ein asymmetrisch-oligoartikulärer Befall, der mit längerer Erkrankungsdauer polyartikulär-symmetrisch wird (McHugh et al., 2003).

Der polyartikuläre Subtyp befällt mehr als vier Gelenke und kann auch symmetrisch auftreten, weshalb das klinische Bild dem einer RA ähneln kann. Die Oligoarthritis zeigt sich durch den asymmetrischen Befall von zwei bis vier Gelenken. Bei Achsenskelettbefall sind die Wirbelkörper oder Sakroiliakgelenke beteiligt, was sich klinisch durch einen entzündlichen Rückenschmerz äußern kann, der im Verlauf bei progredienten Umbauprozessen auch zu einer Versteifung führen kann. Die DIP-betonte Arthritis kann an Händen und/oder Füßen auftreten und findet sich meist gemeinsam mit einem der anderen Subtypen. Die Arthritis mutilans ist ein seltener, deformierend und erosiv verlaufender PsA-Subtyp und führt zu massiven Osteolysen entweder generalisiert oder nur an peripheren Gelenken unter Ausbildung von „Teleskopfingern“.

16-50% der PsA-Patienten entwickeln eine Daktylitis, also den Befall von Gelenken im Strahl, was sich klinisch als „Wurstfinger/-zehe“ darstellt (Brockbank et al., 2005; Helliwell et al., 2005; Mease and Coates, 2018; Olivieri et al., 2007; Ritchlin et al., 2017). Pathophysiologisches Korrelat der Daktylitis ist die Flexor Tenosynovitis kombiniert mit einem Gelenkerguss und einem subkutanen Weichteilödem eines Fingers oder häufiger einer Zehe. Die Daktylitis kann akut schmerzhaft mit Schwellung und Rötung des Fingers/der Zehe verlaufen oder sich relativ symptomarm mit einer chronischen Schwellung präsentieren. Sie ist mit einem schweren Krankheitsverlauf mit Polyarthritis, Knochenerosionen und -proliferationen assoziiert (Brockbank et al., 2005).

Entzündungen der Sehnen und Sehnenansätze (Enthesitiden) treten bei etwa einem Drittel der PsA-Patienten typischerweise bereits in der Frühphase der Erkrankung auf (Gladman and Chandran, 2011). Enthesitiden können im ganzen Körper auftreten, finden sich bei der PsA aber besonders häufig an der Achillessehne und im Insertionsbereich der Plantarfaszie (Kehl et al., 2016).

Eine Nagelpsoriasis (s. Abb. 1) ist bei bis zu 80% der PsA-Patienten nachweisbar und damit beinahe doppelt so häufig wie bei PsC-Erkrankten, sie wird als Prädiktor für die Ausbildung einer PsA diskutiert (s. dazu auch Kapitel 1.2.4) (Raposo and Torres, 2015; Sobolewski et al., 2017; Williamson et al., 2004).

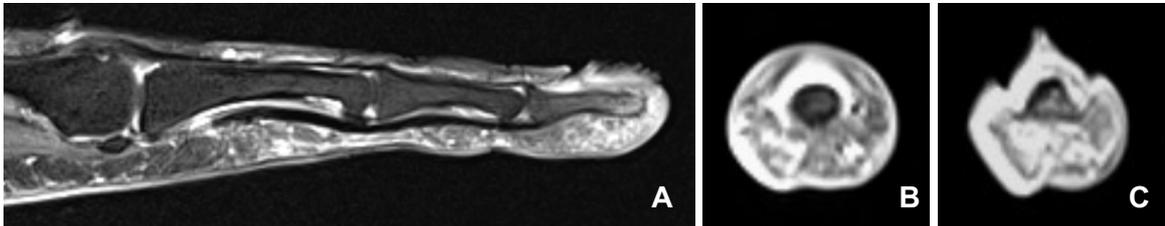


Abb. 1: Beispiele einer Nagelpsoriasis am 5. Finger einer 61-jährigen PsA-Patientin im HF-MRT. A: sagittale Turbospinecho Sequenz. B, C: transversale T1-Wichtungen mit KM. Neben der hyperkeratotisch und entzündlich veränderten Nagelplatte zeigt sich eine deutliche periartikuläre Entzündung im DIP- sowie PIP-Gelenk, und Synovialitis im DIP-, PIP- und MCP-Gelenk.

Die PsA ist keine wie lange geglaubt milde Arthritisform, denn 10 Jahre nach Beginn der Arthritis haben mehr als die Hälfte aller Patienten mindestens 5 deformierte Gelenke (Gladman et al., 1987; McHugh et al., 2003; Plewig et al., 2012). Prädiktoren für einen schweren, destruktiven Verlauf sind eine hohe Anzahl an Gelenken mit Entzündungsaktivität, hohe akute-Phase-Proteine und ein positiver ACPA-Nachweis (Behrens et al., 2016; Bond et al., 2007). Die ACPA sind zwar primär mit der RA assoziiert, in verschiedenen Studien konnten sie aber auch bei 5-20% der Patienten mit einer definierten PsA nachgewiesen werden und waren dann mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf assoziiert (Abdel Fattah et al., 2009; Behrens et al., 2016; Eker et al., 2014; Payet et al., 2014; Perez-Alamino et al., 2014).

Auch extraartikuläre Manifestationen z.B. am Auge (Uveitis) und Darm (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) treten häufig, bei bis zu 49% der PsA Patienten, auf (Peluso et al., 2015).

Die Lebensqualität bei Patienten mit PsA ist im Vergleich zur reinen PsC signifikant schlechter, da die PsA im Verlauf zu Einschränkungen und Behinderungen mit massiven sozialmedizinischen Folgen ähnlich wie bei der RA führen kann (Rosen et al., 2012; Tezel et al., 2015).

1.2.6 KLASSIFIKATIONSKRITERIEN UND DIAGNOSTIK

Moll und Wright publizierten 1973 die ersten Klassifikationskriterien für die PsA (Moll and Wright, 1973), die über 30 Jahre lang angewandt wurden und nach denen Voraussetzung für die Diagnose einer PsA das gleichzeitige Vorhandensein einer kutanen Schuppenflechte und muskuloskelettaler, arthritischer Beschwerden ist.

Nach verschiedenen Vorschlägen in der Zwischenzeit, z.B. von Vasey und Espinoza (Vasey and Espinoza, 1984), Amor (Amor et al., 1990), der *European Spondyloarthritis Study Group* (ESSG) (Dougados et al., 1991) und McGonagle (Dennis McGonagle et al., 1999; Taylor et al., 2004;

Helliwell and Taylor, 2005), werden in der Klassifikation der PsA seit 2006 die CASPAR-Kriterien (*CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis*) am häufigsten angewandt, so auch in dieser Studie. Diese wurden von Taylor *et al.* zusammen mit internationalen Experten an systematisch erhobenen Patientendaten mit einer durchschnittlichen PsA-Dauer von 12,5 Jahren entwickelt und validiert (Taylor *et al.*, 2006). Die CASPAR-Kriterien werden auch der Tatsache schuldig, dass die PsA zeitlich vor der PsC auftreten kann. Die Sensitivität der CASPAR-Kriterien liegt bei 87-91% und damit höher als bei den Moll und Wright Kriterien (80-85%), auch die Spezifität ist mit 98-99% sehr hoch (Coates *et al.*, 2012a; Taylor *et al.*, 2006; Zlatkovic-Svenda *et al.*, 2013). Eine Übersicht über die CASPAR-Kriterien für die PsA gibt Tabelle 3.

<p><u>Voraussetzung:</u></p> <p>Entzündliche muskuloskelettale Erkrankung (Gelenke, Wirbelsäule, Entesen), die mit Steifigkeit/Schmerz/Schwellung in mindestens einem Gelenk einhergeht</p> <p><u>Zusätzlich Erfüllen von mindestens drei der fünf folgenden Nebenkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Psoriasis der Haut <ul style="list-style-type: none"> ○ Aktuell vorhandene Psoriasis (diese wird doppelt, also als 2 positive Nebenkriterien, bewertet) ○ Psoriasis in der Vorgeschichte ○ Haut-Psoriasis in der Familie (min. 1 Verwandter 1./2. Grades) ● Psoriatische Nageldystrophie (Onycholyse, Pitting, Hyperkeratose) ● Rheumafaktor negativ im Serum ● Daktylitis <ul style="list-style-type: none"> ○ Aktuell vorhandene Schwellung eines gesamten Fingers oder Zehe ○ Daktylitis-Anamnese durch Rheumatologen ● Radiologischer Nachweis von juxtaartikulärer Knochenbildung an Händen oder Füßen (Osteoproliferation, keine Osteophyten)

Tabelle 3: CASPAR-Kriterien nach Taylor *et al.* (2006)

Die Diagnosestellung der PsA erfordert die enge Zusammenarbeit von Hausärzten, Dermatologen und Rheumatologen. Aufgrund der hohen Prävalenz von klinischen und subklinischen muskuloskelettalen Manifestationen bei Psoriatikern sollte einmal pro Jahr ein Screening auf PsA anhand eines Fragebogens, z.B. dem „*German Psoriasis Arthritis Diagnostic Questionnaire*“ (GEPARD) erfolgen (Nast *et al.*, 2018).

Es existieren bislang keine einheitlichen Diagnosekriterien für die PsA. Obwohl es Gegenstand aktueller Forschung ist, gibt es noch keine spezifischen Biomarker für die PsA (Generali *et al.*,

2016). Der Rheumafaktor und die ACPA fallen in 80-95% der Fälle negativ aus (Alonso et al., 1991; Behrens et al., 2016, p.; Eker et al., 2014; Inanc et al., 2007; Payet et al., 2014), selbst die Entzündungsparameter BSG und CRP sind häufig nur phasenweise und nur geringgradig erhöht (Gladman et al., 1987; Ramonda et al., 2013). Aufmerksamkeit erlangte zuletzt ein Antikörper gegen Fibrillin 3 und Desmocollin 3, der mit einem gemeinsamen Epitop der Haut und der Gelenke kreuzreagiert und in 85% der PsA-Patientenseren gefunden werden konnte (Dolcino et al., 2014).

Die Diagnose einer PsA kann letztlich anhand klinischer Merkmale durch Erfüllen der CASPAR-Kriterien und typischer Bildgebungsmerkmale gestellt werden (Anandarajah and Ritchlin, 2009). Ausführliche Informationen zur Diagnostik der PsA mittels bildgebender Verfahren finden sich im Kapitel 1.3 „Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie“.

1.2.7 DIFFERENTIALDIAGNOSE PSORIASIS-ARTHRITIS UND RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Neben anderen (seronegativen) Spondylarthropathien, der reaktiven Arthritis und Gicht stellt die rheumatoide Arthritis die wichtigste Differenzialdiagnose zur PsA dar. Insbesondere im Falle einer „*Psoriasisarthritis sine psoriase*“, also dem Auftreten der Arthritis vor Hautmanifestationen, und einem polyartikulären Befallsmuster kann die PsA in ihrem klinischen Erscheinungsbild der RA stark ähneln. Klinisch sprechen zwar der Gelenkbefall im Strahl, die daraus resultierende Asymmetrie, die Beteiligung der DIP-Gelenke und des Achsenskeletts und die häufige Weichteilentzündung für eine PsA, keines der genannten Merkmale ist aber exklusiv oder bedingend für eine PsA (Gladman et al., 2005).

Die laborchemische Diagnostik ist zur Differenzialdiagnose nicht abschließend wegweisend, da einerseits die RA in 10-40% der Fälle seronegativ verläuft (Behrens et al., 2016; Eker et al., 2014; Martinez-Prat et al., 2018; Somers et al., 2011; van der Linden et al., 2009), andererseits 5-20% der PsA-Patienten eine positive Serologie aufweisen (Alonso et al., 1991; Eker et al., 2014; Inanc et al., 2007; Payet et al., 2014). Obwohl die Bildgebung sowohl in den ACR-Kriterien für die RA als auch in den CASPAR-Kriterien für die PsA keine bzw. eine untergeordnete Rolle als Nebenkriterium spielt, stellt sie ein wichtiges differenzialdiagnostisches Werkzeug dar. Charakteristische Pathologien beider Entitäten können in MRT, Sonografie und Röntgen nachgewiesen werden (Aletaha et al., 2010) und werden in den einzelnen Kapiteln dazu dargestellt (s. Kapitel 1.3). In der Vergangenheit wurden RA und PsA häufig gleich therapiert, aktuelle Studien zeigen jedoch den Nutzen einer individuellen *treat-to-target*-Strategie für den jeweiligen Arthritis-Typ. Dies ist unter anderem der Entwicklung von Biologika und *targeted synthetic* DMARD geschuldet, die durch unterschiedliche Wirkmechanismen individuellere Wirkprofile ermöglichen. Daher hat die Unterscheidung von RA und PsA im Sinne einer Therapieoptimierung an Bedeutung gewonnen.

1.2.8 THERAPIEEMPFEHLUNGEN UND ZIELE

Die Behandlung der PsA basiert auf internationalen Leitlinien. 2016 wurden aktualisierte Therapieempfehlungen für die PsA von der EULAR (Gossec et al., 2016) und der *Group for Research and Assessment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis* (GRAPPA) (Coates et al., 2016) publiziert, die sich auch in den deutschen S3-Leitlinien zur Therapie der Psoriasis vulgaris von 2017 wiederfinden (Nast et al., 2017). Das ACR verfasste 2018 in Zusammenarbeit mit der *National Psoriasis Foundation* eine neue Leitlinie zur Behandlung der PsA (Singh et al., 2019).

Die Therapie der PsA soll in einem multidisziplinären Setting, insbesondere in engem Austausch von Rheumatologen und Dermatologen, erfolgen. Neben der Behandlung der entzündlichen Gelenkerkrankung müssen auch die Hautmanifestation, Schmerzzustände und individuelle Komorbiditäten, insbesondere kardiovaskuläre Risikofaktoren, berücksichtigt werden.

Das Therapieziel ist eine möglichst gute Lebensqualität durch Symptomkontrolle, Prävention von strukturellen Schäden und Normalisierung der sozialen Teilhabe. Wie bei der RA soll dies durch eine Remission bzw. alternativ „geringe Krankheitsaktivität“ erreicht werden. Derzeit liegt keine einheitliche Definition der Krankheitsremission der PsA vor (Mease and Coates, 2018). Die Bestimmung der klinischen Krankheitsaktivität bei PsA erfolgt häufig mittels DAS28 (s. Kapitel 1.1.6.2) (Fransen et al., 2006), es gibt aber auch eigene Scores für die PsA wie beispielsweise der von der GRAPPA entwickelte und validierte *Minimal Disease Activity* (MDA) (Coates and Helliwell, 2010) oder die *PsA Response Criteria* (PsARC) (Mease, 2011). Auf diese soll an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden, da im Rahmen der vorliegenden Studie nur der DAS-28 verwendet wurde.

Die Überlegenheit von *Treat-to-target*-Strategien gegenüber konventionellen Therapieregimen zum Erreichen der Krankheitsremission der PsA konnte bereits gezeigt werden (Coates and Helliwell, 2015), die optimale *Treat-to-Target*-Strategie wird jedoch aktuell noch diskutiert (Coates and Helliwell, 2016; Smolen et al., 2018b). Genauso wie bei der RA zeigen Studien ein besseres *Outcome* für Patienten an, bei denen die Therapie früh begonnen wird (Kirkham et al., 2015).

Die Heterogenität der Manifestationen einer PsA und das breiter werdende Spektrum an zugelassenen Therapieoptionen bedingen die Differenzialtherapie eines jeden Patienten - Therapieentscheidungen sollen individualisiert werden und gemeinsam von Patienten und Behandler getroffen werden.

Im Rahmen der medikamentösen Therapie der PsA werden initial NSAR supportiv und bei leichteren Verläufen zur Unterdrückung der Entzündungsaktivität eingesetzt. In floriden Krankheitsphasen verwendet man intraartikuläre und systemische Glucocorticoide, wobei letztere bei Absetzen zur Exazerbation der Hautmanifestation führen können. Die Einleitung einer Basistherapie wird bei klinisch oder bildgebungstechnisch objektivierbarer peripherer Arthritis/Daktylitis empfohlen. Hierfür verwendet man csDMARD, von denen MTX, Sulfasalazin und Leflunomid als

First Line Medikamente bei PsA zugelassen sind, da diese, insbesondere das MTX, gleichzeitig einen positiven Effekt auf die Schuppenflechte der Haut haben. Bei Nichtansprechen auf das csDMARD wird der Einsatz eines bDMARD empfohlen. Für die PsA sind eine Vielzahl an Biologika zugelassen: die TNF- α -Inhibitoren Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Etanercept, Certolizumab, die IL-17-Antagonisten Secukinumab und Ixekizumab, der IL-12/23-Antagonist Ustekinumab, der CTLA-4 Antagonist Abatacept. Diese sind bei PsA hochwirksam und insbesondere bei Daktylitis, Enthesitis, Nagelbeteiligung und axialer Spondylarthritis sind die Biologika deutlich effektiver als csDMARD (Huynh and Kavanaugh, 2015). Eine neuere Alternative stellt das zu den zielgerichteten *targeted synthetic* DMARD (tsDMARD) zählende Apremilast als oraler PDE4-Inhibitor dar, was allerdings nur als *Second Line* Therapeutikum zugelassen ist und der JAK-Inhibitor Tofacitinib (Gladman et al., 2017; Mease et al., 2017; Nast et al., 2017).

Abbildung 2 gibt eine Übersicht über die von der GRAPPA vorgeschlagenen individuellen Therapieoptionen und verdeutlicht die Komplexität des Therapiealgorithmus.

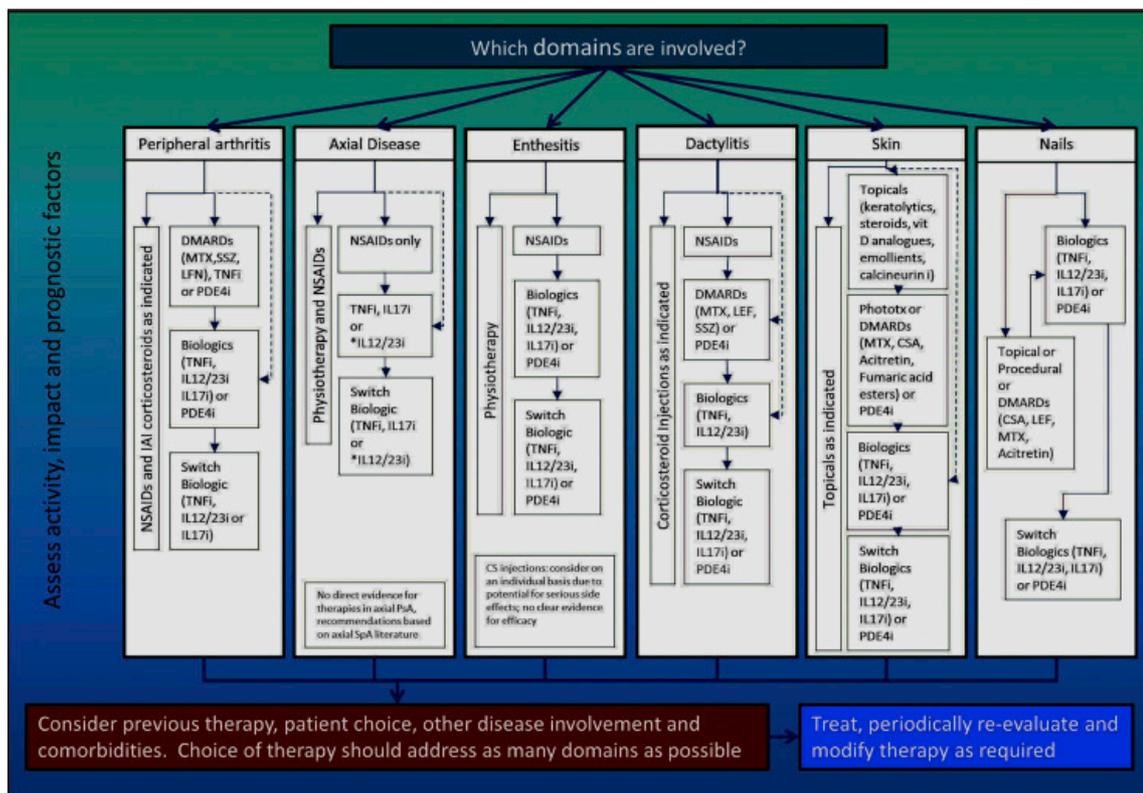


Abb. 2: GRAPPA Therapieschema für PsA (Raychaudhuri et al., 2017), mit freundlicher Genehmigung des *Journal of Autoimmunity*, ELSEVIER Verlag.

Neben der medikamentösen Therapie kommen im Rahmen der multidisziplinären Behandlung der PsA auch physikalische (z.B. Kryotherapie), psychotherapeutische, physiotherapeutische und orthopädische Therapiestrategien zum Einsatz.

1.3 Bildgebende Diagnostik in der Rheumatologie

Die Bildgebung ist neben Anamnese, klinischer Untersuchung und laborchemischer Diagnostik eine wichtige Säule in der (Differential-)Diagnostik entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. Weiterhin wird sie zur Therapie- und Verlaufskontrolle gebraucht. Das konventionelle Röntgen gilt heute noch als bildmorphologischer Goldstandard bei RA und PsA (Brower, 1990; Colebatch et al., 2013; Felbo et al., 2018). Durch die zunehmende Bedeutung sensitiver Frühdiagnostik von Knochen- und Weichteilveränderungen nehmen heutzutage auch die Sonografie und Magnetresonanztomographie (MRT) einen immer größeren Stellenwert ein (X. Baraliakos et al., 2019; Sewerin et al., 2018; Teh and Østergaard, 2017).

1.3.1 RÖNTGEN

Die konventionellen Röntgenaufnahmen der Hände und Füße in zwei Ebenen sind ein essenzieller Bestandteil der bildgebenden Diagnostik entzündlich-rheumatischer Skeletterkrankungen (Colebatch et al., 2013; Felbo et al., 2018). Neben jahrzehntelanger Erfahrung in seiner Befundung bietet das Röntgen den Vorteil der kostengünstigen und weltweiten Durchführbarkeit (Rau et al., 2005). Dies gilt sowohl für klinische Studien, auch um neue Wirkstoffe zulassen zu können, aber auch für den klinischen Alltag.

Die Abbildung der Gelenkregionen im Rahmen einer Röntgenaufnahme basiert auf der unterschiedlich starken Absorption der Röntgenstrahlen in den untersuchten Geweben aufgrund ihrer unterschiedlichen relativen Dichte.

Es wird zwischen indirekten unspezifischen und direkten Arthritiszeichen in der konventionellen Röntgenaufnahme unterschieden (Dihlmann, 1987). Die indirekten Arthritiszeichen treten bereits in den ersten Wochen bis Monaten der Entzündung auf, spiegeln die aktuelle Krankheitsaktivität wider und sind potenziell reversibel. Zu ihnen zählen die periartikuläre Weichteilschwellung (z.B. im Rahmen einer Daktylitis bei PsA), der intraartikuläre Gelenkerguss mit möglicher Gelenkspalterweiterung und arthritische Kollateralphänomene wie die gelenknahe Osteoporose (typisch für die RA). Erst Monate bis Jahre nach diesen indirekten Arthritiszeichen können direkte Arthritiszeichen dargestellt werden. Diese sind in der Regel irreversibel, denn es handelt sich um das Resultat destruktiver Prozesse am Knorpel und Knochen: subchondrale Knochenzysten, Zerstörung der subchondralen Grenzlamelle, Usuren, Erosionen, bis hin zu (Sub-)Luxationen und Ankylose (Wassenberg, 2002).

Die Erosion ist definiert als Unterbrechung der Kortikalis von mindestens einem Millimeter Größe und zählt als wichtigstes direktes Arthritiszeichen (Larsen et al., 1977). Erosionen lassen sich allerdings erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien nachweisen, selbst bei aggressiv verlaufender erosiver RA vergehen 6-24 Monate bis zum Ausbilden röntgenologisch fassbarer Erosionen (Machold et al., 2002; Sanmartí et al., 2007). Nur bei 13% der Patienten, bei denen sich

im Verlauf eine RA bestätigte, konnten nach 8 Wochen Beschwerdedauer röntgenologische Erosionen gefunden werden (Machold et al., 2002). Daher ist die röntgenologische Bildgebung nur bedingt zur Beurteilung in frühen Krankheitsstadien geeignet und findet auch keine Verwendung mehr in den neuen Klassifikationskriterien der RA von 2010 (Aletaha et al., 2010).

Die Lokalisation und Form der arthritischen Gelenkveränderungen lassen Rückschlüsse auf ihre Ätiologie zu. Der Gelenkbefall bei PsA verläuft häufiger oligoarthritisch, traditionell wird ein Axialtyp (asymmetrisches Befallsmuster mit strahlförmigem Befall) von einem Transversaltyp unterschieden (Beteiligung der DIP-Gelenke) (Schacherl and Schilling, 1967). Am einzelnen Gelenk ist für die PsA das Nebeneinander von Osteodestruktion und -proliferation sowohl im Gelenkbereich aber auch an gelenkfernen Meta- und Diaphysen pathognomonisch (Ritchlin et al., 2017).

Die RA hingegen zeichnet sich schon in den Frühstadien durch ihr polyartikuläres symmetrisches Verteilungsmuster in den Prädilektionsgelenken (Handgelenk, MCP, PIP, MTP) aus (Schneider et al., 2011). Ein weiteres Charakteristikum ist die gelenknahe Osteoporose bei 5-28% der Patienten, Usuren/Erosionen der Gelenkflächen sowie eine Gelenkspaltverschmälerung (Brook and Corbett, 1977; Kellgren, 1956; Llopis et al., 2017).

Für Röntgenaufnahmen gibt es verschiedene für die RA validierte und im klinischen Alltag eingesetzte Scoringverfahren (Larsen et al., 1977; Rau et al., 1998; Sharp et al., 1985), von denen in Europa am häufigsten der modifizierte Van-der-Heijde-Sharp-Score verwendet wird, welcher Erosionen und Gelenkspaltverschmälerung an Händen und Füßen bewertet (van der Heijde, 2000). Für die PsA werden häufig leicht modifizierte Varianten der Röntgenscores für die RA verwendet, obgleich es eigene Scores für die PsA gibt (Salaffi et al., 2019; Wassenberg, 2015). Röntgenscores sind nicht Fokus dieser Arbeit und werden daher an dieser Stelle nicht weiter erläutert.

1.3.2 SONOGRAFIE

Wie die radiographische Diagnostik ist auch die Sonografie etablierter Bestandteil rheumatologischer Diagnostik. Sie ist kostengünstig, flächendeckend verfügbar und kann auch als *bedside-imaging* eingesetzt werden. Bei der sonografischen Bildgebung werden Ultraschallwellen vom Schallkopf ausgesandt. Treten sie auf Gewebsgrenzflächen, werden sie reflektiert, vom Schallkopf wieder empfangen und in ein Abbild des Gewebes umgewandelt. Da die Untersuchung ohne ionisierende Strahlung auskommt ist sie für den Patienten völlig risikofrei. Nachteilig ist die relativ hohe Untersucherabhängigkeit der Sonografie, was von der EULAR mit der Entwicklung standardisierter Einstellungsebenen zur Ultraschall-Diagnostik begegnet wurde (Möller et al., 2017), um diese Befundvariabilität zu minimieren.

Die Ultraschalldiagnostik zeichnet sich durch ihre hervorragende Abbildung von Weichteilen, Sehnen, Gelenken und Knochenoberflächen aus. Sie dient daher der Visualisierung aktiver

entzündlicher Prozesse wie der Synovialitis, Tenovaginitis, Enthesitis und Gelenkergüsse, aber auch struktureller Defekte wie Erosionen und Osteophyten (Colebatch et al., 2013; Schmidt, 2014). In der Sonografie kommen jedoch Strukturen innerhalb oder hinter dem Knochen nicht zur Abbildung (Felbo et al., 2018). Für die einsehbaren Bereiche konnte in Bezug auf die frühe RA aber gezeigt werden, dass Erosionen sonografisch sensitiver dargestellt werden können als röntgenologisch (Schmidt et al., 2013; Wakefield et al., 2000).

Unter Verwendung des Power-Dopplers, bei dem man zusätzlich den Dopplereffekt bei Reflexion des Schalls an sich bewegenden Grenzflächen nutzt, kann eine vermehrte Vaskularisierung der proliferierenden Gelenkschleimhaut dargestellt und so zwischen Degeneration und Entzündung unterschieden werden (X. Baraliakos et al., 2019; Teh and Østergaard, 2017). Diese Hypervaskularisation der Synovialis ist – neben einem Knochenödem in der MRT – eines der frühesten Zeichen noch reversibler struktureller Defekte bei der RA (Backhaus et al., 1999; Joshua et al., 2006; Strunk et al., 2010).

Die Sonografie eignet sich daher zur (Früh-)Diagnostik und Monitoring des Krankheitsverlaufs und der Therapie bei RA und PsA (Colebatch et al., 2013; Felbo et al., 2018; Mandl et al., 2015). Insbesondere bei Patienten mit kutaner Psoriasis kommt sie zur Abklärung von Arthralgien früh zum Einsatz. Darüber hinaus wird die Sonografie therapeutisch bei intraartikulären Injektionen genutzt (Schmidt, 2014).

Als standardisierter und validierter Score wird der *US 7-Score* im klinischen Alltag zur Therapiekontrolle für die RA eingesetzt, bei dem 7 häufig betroffene kleine Gelenke (Handgelenk, MCP- und PIP-Gelenke 2-3, MTP-Gelenke 2 und 5) in Bezug auf Synovialitis, Erosion und Tenovaginitis untersucht werden (Backhaus et al., 2009). Auch für die PsA wurden verschiedene, standardisierte Scoringssysteme vorgeschlagen (Ficjan et al., 2014; Gutierrez et al., 2012; Zabotti et al., 2017).

1.3.3 SZINTIGRAPHIE

Die Skelettszintigraphie gehört zu den nuklearmedizinischen Bildgebungsverfahren, die mit ionisierender Strahlung arbeiten. Die Aktivität von Knochen und Weichteilen kann nach i.v.-Applikation von osteotropen Radiopharmaka (u.a. Technetium 99) durch eine Gammakamera aufgezeichnet und dargestellt werden (Van den Wyngaert et al., 2016). Aufgrund ihrer geringen Spezifität (Backhaus et al., 1999) und der hohen Strahlenbelastung verliert die Skelettszintigraphie in der rheumatologischen Diagnostik an Bedeutung und wird zunehmend durch strahlungsfreie Techniken wie Sonografie und MRT abgelöst (Backhaus et al., 2002; Xenofon Baraliakos et al., 2019), weshalb an dieser Stelle nicht näher auf die Szintigraphie eingegangen wird.

1.3.4 MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE

Die Magnetresonanztomographie (MRT) konnte sich dank zahlreicher Vorteile seit den 80er Jahren auch in der Diagnostik entzündlich-rheumatischer Skeletterkrankungen etablieren. Als hochauflösendes Schnittbildverfahren vermag die MRT gleichzeitig knöcherne und nichtknöcherne Gelenkanteile dreidimensional darzustellen und kommt dabei ohne ionisierende Strahlung aus (Lambert et al., 2018; Østergaard and Boesen, 2019). Der Einsatz bestimmter Wichtungen (z.B. T2) und Sequenzen (z.B. *Short Tau Inversion Recovery* (STIR)) und die Verwendung von Kontrastmittel (KM) (z.B. Gadolinium) ermöglicht die Differenzierung von nicht-entzündlichem, normovaskulärem und entzündlichem, hypervaskularisiertem Gewebe (Østergaard and Boesen, 2019; Reijnierse et al., 2018). Durch ihren hohen Weichteilkontrast kommen Frühzeichen peripherer Arthritiden wie Knochenmarködem und Synovialitis in der MRT zu einem Zeitpunkt zur Darstellung, an dem im konventionellen Röntgen allenfalls indirekte Arthritiszeichen abgebildet werden können (Colebatch et al., 2013; Døhn et al., 2011; Foley-Nolan et al., 1991; Hetland et al., 2009; D. McGonagle et al., 1999; Østergaard et al., 2003a, 2008). So ist das gelenknahe Knochenmarködem in der MRT mit der zuvor erwähnten vermehrten Vaskularisierung der Synovia im Power-Doppler das früheste darstellbare Zeichen struktureller Veränderungen bei RA (Bøyesen et al., 2011b; Duer-Jensen et al., 2011; Schneider et al., 2019). Weiterhin erfasst die MRT sogar strukturelle Krankheitsaktivität, die klinisch inapparent bleibt, zum Beispiel im Rahmen einer „*silent progression*“ (McQueen et al., 1999; Sewerin et al., 2017). Durch diese Vorteile wurde die Wertigkeit der MRT bei der Diagnose und Therapiekontrolle bei entzündlichen Gelenkerkrankungen in zahlreichen Studien nachgewiesen (Baker et al., 2018; Østergaard and Boesen, 2019; Poggenborg et al., 2015). Aufgrund der eben erläuterten hohen Sensitivität der MRT spielt sie eine größer werdende Rolle in der Frühdifferenzierung peripherer Arthritiden wie der RA oder der PsA (Tan et al., 2015; Zubler et al., 2017). Das in der MRT gut erkennbare Ausmaß der Synovialhypertrophie korreliert mit dem Ausmaß der Entzündungsreaktion und Krankheitsaktivität (Ostendorf et al., 2001; Scherer et al., 2001; Hodgson et al., 2008; Nakahara et al., 2015; Østergaard et al., 1999). Es kann als Prädiktor für den weiteren Krankheitsprogress genutzt werden (Baker et al., 2014; Bøyesen et al., 2011b; Huang et al., 2000; Østergaard et al., 1999; Savnik et al., 2002). Die frühzeitige Darstellung der Synovialitis dient daher der Risikostratifizierung und als Entscheidungshilfe für das therapeutische Vorgehen (Ostendorf et al., 2010, 2002). Die MRT wird außerdem zur Verlaufskontrolle unter Therapie bei RA und PsA eingesetzt (Antoni et al., 2002; Björkengren et al., 1990; Braun and Sieper, 2004; Hervé-Somma et al., 1992; König et al., 1990; McQueen et al., 1999; Østergaard and Szkudlarek, 2001; Tamai et al., 1994). Dennoch ist die MRT kein Routineverfahren und erfordert eine genaue Indikationsstellung (Østergaard and Boesen, 2019; Schneider et al., 2011), da es sich um eine relativ kosten- und zeitintensive Untersuchung handelt.

1.3.4.1 Technische Grundlagen

Die Funktionsweise der MRT basiert auf dem Prinzip der Kernspinresonanz, umfassende Erklärungen finden sich in den Standardwerken zur Radiologie (s. beispielsweise (Kauffmann et al., 2006)).

Zur Aufnahme einer MRT wird die abzubildende Körperregion in einem durch einen Tomographen erzeugten Magnetfeld gelagert. Je nach Feldstärke werden Hochfeld(HF)- (1,5 bis 3 Tesla) und Niederfeld(NF)-Tomographen (<1 Tesla) unterschieden. Aufgrund eines größeren *field of view* (Handgelenk und Finger können simultan aufgenommen werden), vielfältigerem Sequenzspektrum und besserer Auflösung im HF-MRT wurde dieses im Rahmen der vorliegenden Studie eingesetzt (Loew et al., 2000, p. 200; Sutura et al., 2015; Wieners et al., 2007). Innerhalb des Magnetfeldes werden durch Hochfrequenzspulensysteme Signale erzeugt, welche die Protonen in der untersuchten Körperregion anregen. Durch das Abschalten dieser Hochfrequenzimpulse senden die Protonen elektromagnetische Strahlung, das sogenannte Resonanzsignal oder Echo-signal, aus. Dabei beschreibt die Repetitionszeit (TR) die Zeit zwischen zwei Signalen, die Echozeit (TE) die Zeit zwischen dem von der Spule entsandten Signal und dem Echosignal. Das Resonanzsignal hängt in seiner Intensität und Kontraststärke von Art und Beschaffenheit des Gewebes ab. Es wird durch die Spule wahrgenommen und an das Rechnersystem zur Bildrekonstruktion weitergeleitet.

Der Bildkontrast wird am stärksten durch zwei Faktoren beeinflusst: einerseits die Dauer und Frequenz der von der Spule ausgesendeten Impulse, andererseits die Zeit, in der das Resonanzsignal im Gewebe auftritt. Man unterscheidet die T1-Längsrelaxationszeit von der T2-Querrelaxationszeit (s. Tabelle 4). In einer T1-gewichteten Sequenz erscheinen Gewebe mit einer kurzen Längsrelaxationszeit wie z.B. Fettgewebe signalreich (hyperintens), Gewebe mit einer langen Längsrelaxationszeit wie z.B. Flüssigkeiten und Wasser signalarm (hypointens). Bei einer T2-gewichteten Aufnahme stellen sich Gewebe mit einer kurzen Querrelaxationszeit, z.B. Muskulatur, signalarm bzw. die Kortikalis sogar signalfrei dar, wohingegen Gewebe mit einer langen Relaxationszeit, z.B. Flüssigkeiten, signalreich abgebildet werden. Zudem existiert neben den T1- und T2-gewichteten die sogenannte Protonendichte-gewichtete Sequenz (PD). Hierbei werden Repetitions- und Echozeit so gewählt, dass keine T1- und T2-bedingte Kontrastbildung auftritt, sodass sich der Kontrast nur durch die unterschiedliche Protonendichte der Gewebe ergibt. Dementsprechend erscheinen in der PD-Wichtung Gewebe mit hoher Protonendichte signalreich, Gewebe mit niedriger Protonendichte signalarm.

	T1-Wichtung	T2-Wichtung
Signalarm	Wasser pathologische Gewebe <i>lange Längsrelaxationszeit</i>	Muskulatur Kortikalis (signalfrei) <i>kurze Querrelaxationszeit</i>
Signalreich	Fett KM-anreichernde Gewebe <i>kurze Längsrelaxationszeit</i>	Wasser pathologische Gewebe <i>lange Querrelaxationszeit</i>

Tabelle 4: Darstellung unterschiedlicher Gewebe in den MRT-Wichtungen T1 und T2.

Zusätzlich kann die Weichteilperfusion als Hinweis auf entzündliche Veränderungen durch intra-venös appliziertes Kontrastmittel differenziert dargestellt werden. In der Regel kommen T1-Kontrastmittel zum Einsatz, die das Element Gadolinium enthalten (Bellin and Van Der Molen, 2008; Kim et al., 2018). Dieses ist stark paramagnetisch und verstärkt durch Verkürzung der T1-Relaxationszeit die Signalgebung in T1-Wichtungen (Bellin and Van Der Molen, 2008; Fraum et al., 2017; Kim et al., 2018). Da freies Gadolinium toxisch ist – es hat einen ähnlichen Ionendurchmesser wie Calcium und verändert durch kompetitive Hemmung die Kinetik calciumabhängiger Prozesse im Organismus - wird es nur komplexiert verabreicht (Sherry et al., 2009). Man unterscheidet makrozyklische und lineare gadoliniumhaltige Kontrastmittel, wobei Letztere aufgrund einer höheren Dissoziationskonstante als instabiler gelten, also eher freies Gadolinium in den Kreislauf und das Gewebe freisetzen (Rogosnitzky and Branch, 2016). Kontraindikationen der Anwendung von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel sind neben allergischen Reaktionen eine Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate von <30 ml/min und das Vorliegen eines hepatorenalen Syndroms wegen des erhöhten Risikos der Entwicklung einer nephrogenen systemischen Fibrose (Fraum et al., 2017).

Unter den verwendeten Pulssequenzen ist die *Inversion-recovery*-Technik eine Sonderform, die bei der sogenannten STIR-Sequenz Anwendung findet. Die STIR-Sequenz ist eine spezielle Form der T2-Relaxation, bei der der Hochfrequenzpuls in dem Moment abgegeben wird, in dem Fettprotonen kein Signal erzeugen können (Del Grande et al., 2014). Folglich erscheint das ansonsten signalreiche Fett signalarm, sodass intraossäre Pathologien, wie z.B. ein Knochenmarködem, oder entzündliche Flüssigkeitseinlagerungen in fettreicher Umgebung, wie z.B. die periartikuläre Weichteilinfektion bei der PsA, besser sichtbar werden und somit die Sensitivität für deren Detektion erhöht wird (McGonagle and Tan, 2008).

Die MRT hat sich zu einer sensitiven Methode bei der Erkennung und Verlaufskontrolle von entzündlichen Gelenkerkrankungen entwickelt. Methodisch bedingt ist die MRT, im Vergleich zu dem etablierten konventionellen Röntgenbild, eine sehr zeitaufwendige Methode. Daher ist die Einführung standardisierter Untersuchungsprotokolle und Klassifikationssysteme ein wichtiger Schritt zur breiteren Anwendung der MRT in Studien und im klinischen Alltag gewesen. Zur

Differenzialdiagnose entzündlich-rheumatischer Skeletterkrankungen werden von der Arbeitsgruppe *Outcome MEasures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials* (OMERACT) jeweils in mindestens zwei Ebenen (koronar, axial) T1-gewichtete Sequenzen vor Kontrastmittelgabe zur Darstellung destruktiver Veränderungen wie Knochenerosionen und -proliferationen empfohlen, sowie T1-Wichtungen nach Kontrastmittelgabe und flüssigkeitssensitive Sequenzen wie die fettgesättigte T2-Wichtung oder STIR-Sequenzen zur Darstellung entzündlicher Veränderungen (Østergaard et al., 2009; Østergaard et al., 2003b).

1.3.4.2 MRT Gelenkpathologien

Die entzündlich veränderte Synovialis lässt sich in der MRT durch ihre Hypertrophie und besonders durch ihr erhöhtes Kontrastmittelenhancement erkennen, welches heute in der Regel weiterhin für eine suffiziente Beurteilung der lokalen Inflammation sinnvoll ist und daher auch empfohlen wird (Østergaard et al., 2017). Aufgrund von Schichtdicken von maximal 3mm lassen sich heutzutage auch kleine Gelenke (MCP, PIP u.a.) gut beurteilen. Die Synovialitis ist ein häufig auftretendes Phänomen in der Frühphase einer RA und einer PsA (Burgers et al., 2016; Elnady et al., 2019; D. McGonagle et al., 1999; Scherer et al., 2001; Solivetti et al., 2010; van Steenberg et al., 2015, 2014; Zabotti et al., 2016). In der Regel geht die Synovialitis den knöchernen Veränderungen voraus, Knochenmarködeme treten am häufigsten in Bereichen einer Synovialitis auf (Bøyesen et al., 2011a; P. G. Conaghan et al., 2003; El Miedany et al., 2015; D. McGonagle et al., 1999; Möller et al., 2019; Mundwiler et al., 2009). Insbesondere an den „bare areas“, also dem Ansatzbereich der Kapsel am Gelenkknorpel, ist die Synovialitis Ausgangspunkt für invasive Knorpel- und Knochendestruktionen (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, 2007; Narváez et al., 2010) bei der RA. Die Synovialitis korreliert mit dem Ausmaß der zu erwartenden Gelenkdestruktion und spielt daher eine große Rolle im Progress von rheumatisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen (Baker et al., 2014; Choy, 2012; Han et al., 2016; Østergaard et al., 1999).

Ein Ödem des periartikulären Gewebes und der Gelenkkapsel, die Entzündung der Sehnenscheiden (Tenovaginitis) sowie der Gelenkerguss gehören zu den unspezifischen Zeichen der entzündlichen Veränderung bei RA und PsA (Burgers et al., 2016; Ghanem et al., 2007; Klarlund et al., 2000). Sie lassen sich am erhöhten Kontrastmittelenhancement, gesteigerter Signalintensität in fettgesättigten T2- und PD-Wichtungen oder STIR-Sequenzen und Volumenzunahme erkennen und sind in der MRT auch an kleinen oder der klinischen Untersuchung weniger zugänglichen Gelenken sensitiv nachweisbar (Navalho et al., 2013; Østergaard and Boesen, 2019). Diese extraartikulären Manifestationen finden sich typischerweise bei der PsA (Jevtic et al., 1995; Olivieri et al., 1996; Zubler et al., 2017), sind aber nicht spezifisch für diese. Beispielsweise tritt die Tenosynovitis bei mindestens 20% der RA Patienten auf und wird in frühen Arthritisstadien auch

als Prädiktor für eine RA diskutiert (Boer et al., 2019; Bruyn et al., 2012; Burgers et al., 2016; Eshed et al., 2009; Ten Brinck et al., 2018).

Die MRT ermöglicht dank der oben genannten fettunterdrückten T2-Sequenz STIR unter allen Bildgebungsmethoden die zuverlässigste Abbildung des Knochenmarködems, auch „Osteitis“ genannt (Diekhoff et al., 2019; McQueen, 2012; Østergaard and Boesen, 2019). Das Knochenmarködem entsteht durch den fortschreitenden Integritätsverlust der ossären Strukturen und stellt somit die Ausgangspathologie für die Erosion von Knochen dar (Jimenez-Boj et al., 2007; McQueen et al., 2007, 2003). Es wird daher auch als „Präerosion“ verstanden und hat dementsprechend einen besonderen Stellenwert in der Prädiktion eines schweren, destruktiven Krankheitsverlaufs (Baker et al., 2014; Barile et al., 2017; Haavardsholm et al., 2008; Hetland et al., 2009; McQueen et al., 2003; Mundwiler et al., 2009; Nieuwenhuis et al., 2016; Palosaari et al., 2006). Knochenmarködeme treten zwar in der Regel nicht bei Gesunden auf (Ejbjerg et al., 2004), sind allerdings nicht spezifisch für entzündliche Arthritiden; sie zeigen sich auch im Rahmen von degenerativen, traumatischen und vaskulären Schäden (Kurucay et al., 2017). Studien konnten zeigen, dass das Knochenmarködem in seiner Intensität und seinem Verteilungsmuster je nach Ätiologie variiert, weshalb es auch zu differenzialdiagnostischen Überlegungen dienen kann: bei RA bildet sich das Knochenmarködem eher nahe der Synovialis, bei PsA typischerweise an den Enthesen und bei Arthrose subchondral gelegen (Totterman, 2004).

Die physiologische Knochenkompakta stellt sich in der MRT signalfrei dar. Bereiche von Knochenerosionen werden durch Fremdgewebe wie Pannus oder Erguss infiltriert und lassen sich an ihrer Kontrastmittelanreicherung, einer Signalintensitätszunahme in STIR-Sequenzen sowie Hypointensität in T1-Wichtungen erkennen (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, 2007; Ostendorf et al., 2010). CT-kontrollierte Studien konnten zeigen, dass die MRT Erosionen spezifisch und sensitiver als das Röntgenbild detektiert. Subchondrale Zysten und Erosionen werden durch das MRT mindestens 1 Jahr früher als durch das Röntgenbild erfasst (Scherer et al., 2001; Döhn et al., 2006, 2008; Ostergaard et al., 1999; Østergaard et al., 2003a).

Die bei fortgeschrittener PsA typischen Knochenproliferate im Bereich der Sehnenansätze (Enthesophyten) und über das Gelenk hinweg (Ankylose) sind zwar in der MRT erkennbar, allerdings ist dieses insbesondere in Bezug auf die kleinen Fingergelenke weniger sensitiv als im CT oder Röntgen (Poggenborg et al., 2014).

Abbildung 3 und 4 zeigen MRT-Beispielbilder mit typischen Gelenkpathologien bei RA und PsA.

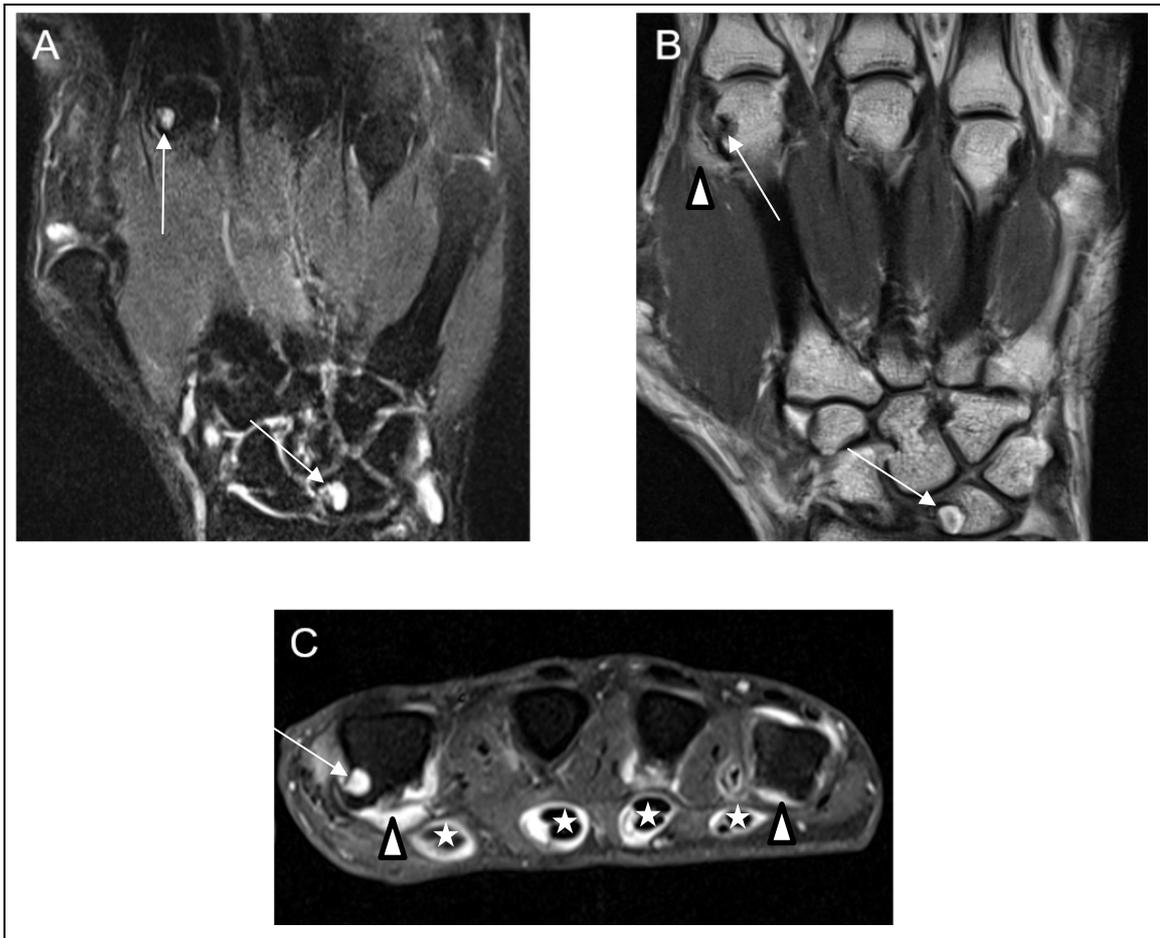


Abb. 3: MRT der rechten Hand einer 40-jährigen RA-Patientin. Erkennbare Pathologien sind Erosionen, Synovialitis und Flexor Tenosynovitis (FTS). A: Koronare STIR-Aufnahme mit Erosion im Kopf des Os metacarpale 2 und in mehreren Karpalknochen (weiße Pfeile). B: Koronare T1-Aufnahme nach i.v.-Kontrastmittelgabe. Kontrastmittelanreichernde des Os lunatum (weißer Pfeil), Erosion des Os metacarpale 2. Synovialitis am Kopf des Os metacarpale 2 radialseitig. C: Transversale T1-fettgesättigte Aufnahme nach i.v.-Kontrastmittelgabe. Erosion im MCP2, Synovialitis in MCP2 und MCP5 sowie FTS an allen MCP-Gelenken.

- ↗ Erosion
- ▴ Synovialitis
- ★ Flexor Tenosynovitis

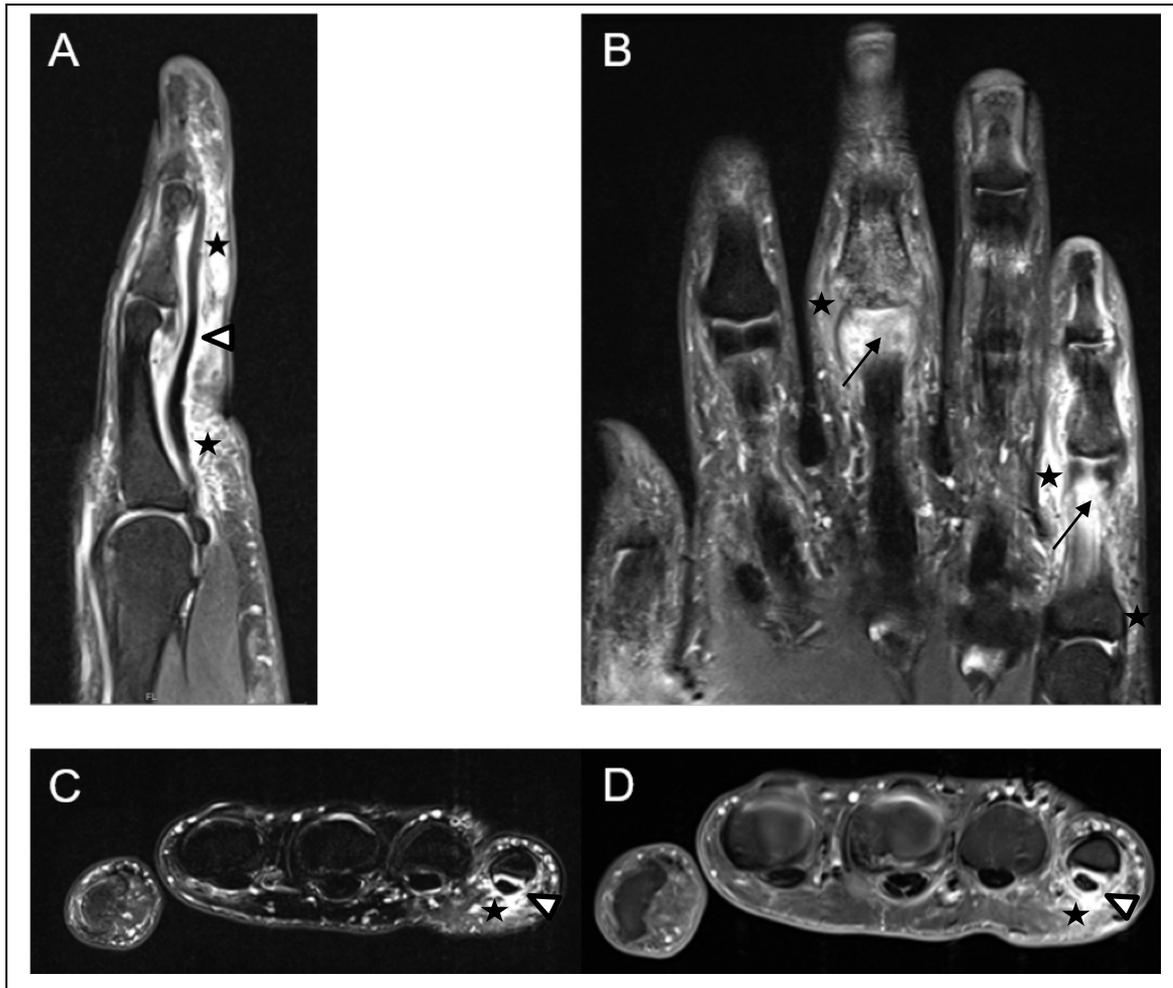


Abb. 4: MRT der rechten Hand einer 51-jährige PsA-Patientin. Es zeigen sich Flexor Tenosynovitis (FTS), Synovialitis (Syn) und periartikuläre Inflammation (PI) im Sinne einer Daktylitis des 3. Und des 5. Strahls. A: Sagittale PD fettgesättigte Aufnahme von D5. PI volar und dorsal auf MCP-, PIP- und DIP-Gelenkhöhe. B: Koronare STIR-Aufnahme mit Knochenmarködem im proximalen Anteil von PIP 3 und PIP 5 und periartikulärer Inflammation auf Höhe von PIP3 sowie des gesamten 5. Strahls. C: Transversale fettgesättigte T2-Aufnahme mit FTS und PI am MCP5. D: Transversale fettgesättigte T1-Aufnahme nach i.v.-Kontrastmittelgabe. FTS und PI am MCP5.

- ★ Periartikuläre Inflammation
- ↗ Knochenmarködem
- ▽ Flexor Tenosynovitis

1.3.4.3 MRT-Scores

Der Bedarf an guten Scoringssystemen ist insbesondere in Bezug auf Therapiestudien groß, da ein Instrument benötigt wird, mit dem – neben dem klinischen Ansprechen - das Therapieansprechen in Bezug auf strukturelle Pathologien evaluiert werden kann. Bildgebungsscores quantifizieren das Ausmaß von Entzündung und Schäden unabhängig von der subjektiven Krankheitswahrnehmung des Patienten und machen Untersuchungen von verschiedenen Zeitpunkten und Untersuchern vergleichbar. Die Auswertung der MRT-Bilder kann quantitativ oder semiquantitativ erfolgen. Die quantitativen Methoden wie die Volumenmessung entzündeter Synovialis oder die

Messung des Signalanstiegs in definierten Intervallen nach Kontrastmittelgabe sind zwar sensitiv, aber im klinischen Alltag aufgrund des hohen Zeitaufwandes und mangelnder Validierung bisher nicht regelhaft zur Anwendung gekommen. Die gängigsten MRT-Scores für die RA und PsA sind die von der OMERACT-Gruppe vorgeschlagenen semiquantitativen Scoring-Methoden für MRT-Scores der Hand. Diese konnten sich in der Verwendung vor allem im Rahmen von wissenschaftlichen Fragestellungen und Studien etablieren (American College of Rheumatology Rheumatoid Arthritis Clinical Trials Task Force Imaging Group and Outcome Measures in Rheumatology Magnetic Resonance Imaging Inflammatory Arthritis Working Group, 2013; Hettenkofer et al., 2015; Peterfy et al., 2013).

1.3.4.3.1 RAMRIS

Der von der OMERACT vorgeschlagene „*Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score*“ (RAMRIS) für MRT-Aufnahmen der Hand bei RA ist die am besten evaluierte Scoring-Methode. Erstmals 2001 vorgestellt, wurden 2003 und 2005 neben Aktualisierungen im Scoring ein Bildatlas zur standardisierten Auswertung und ein standardisierter Auswertungsbogen publiziert (Conaghan et al., 2001; Østergaard et al., 2005, 2003b). Der RAMRIS ergibt sich als Summe der folgenden Subscores, meist erhoben an der klinisch dominanten Hand:

- Synovialitis der MCP-Gelenke 2-5 und des Handgelenks (distales Radioulnargelenk, Radiocarpalgelenk, Intercarpal-Carpometacarpalgelenke), gemessen anhand der Verdickung der Synovialis und KM-Enhancement in den post-KM-T1-gewichteten Bildern.
 - keine Synovialitis 0 Punkte
 - 1/3 des synovialen Kompartiments reichert KM an 1 Punkt
 - 2/3 des synovialen Kompartiments reichert KM an 2 Punkte
 - 3/3 des synovialen Kompartiments reichert KM an 3 Punkte
- Knochenödem der MCP-Gelenke 1-5 und fünf ausgewählter Knochen des Handgelenks (distaler Radius, Os lunatum, Os capitatum, Os scaphoideum, Basis der Ossa metacarpalia 2-5), gemessen anhand erhöhter Signalintensität in den STIR-Sequenzen und niedriger Signalintensität in der T1-Wichtung.
 - kein Ödem 0 Punkte
 - 1/3 des Knochenvolumens ist ödematös 1 Punkt
 - 2/3 des Knochenvolumens ist ödematös 2 Punkte
 - 3/3 des Knochenvolumens ist ödematös 3 Punkte
- Erosion der MCP-Gelenke 1-5 und fünf ausgewählter Knochen des Handgelenks (distaler Radius, Os lunatum, Os capitatum, Os scaphoideum, Basis der Ossa metacarpalia 2-5), definiert als scharf umrandete Knochenläsionen in zwei Ebenen, dargestellt anhand von KM-Anreicherung, hoher Signalintensität in der STIR-Sequenz und durch den Verlust des

typischen Musters niedriger Signalintensität der Kortikalis und hoher Signalintensität im Knochenmark in der T1-Wichtung.

- | | |
|---|-----------|
| ○ Keine Erosion | 0 Punkte |
| ○ 1-10% des Knochenvolumens ist erodiert | 1 Punkt |
| ○ 11-20% des Knochenvolumens ist erodiert | 2 Punkte |
| ○ 21-30% des Knochenvolumens ist erodiert | 3 Punkte |
| ○ 31-40% des Knochenvolumens ist erodiert | 4 Punkte |
| ○ 41-50% des Knochenvolumens ist erodiert | 5 Punkte |
| ○ 51-60% des Knochenvolumens ist erodiert | 6 Punkte |
| ○ 61-70% des Knochenvolumens ist erodiert | 7 Punkte |
| ○ 71-80% des Knochenvolumens ist erodiert | 8 Punkte |
| ○ 81-90% des Knochenvolumens ist erodiert | 9 Punkte |
| ○ 91-100% des Knochenvolumens sind erodiert | 10 Punkte |

Der RAMRIS kann Werte zwischen 0 und 320 Punkten annehmen.

Die Intra- und Interrater-Reliabilität des RAMRIS konnte durch die Veröffentlichung spezieller Bildgebungsatlanten verbessert werden und erreicht jetzt einen Intraklassen-Korrelationskoeffizienten von $ICC > 0.94$ (Døhn et al., 2014; Østergaard et al., 2005).

2017 wurden neue Empfehlungen zur Erhebung des RAMRIS von der OMERACT publiziert (Østergaard et al., 2017). Diese empfehlen zusätzlich zu den ursprünglichen 3 Kategorien die semiquantitative Erhebung der Gelenkspaltverschmälerung und der Tenosynovitis.

2015 wurde von unserer Arbeitsgruppe anhand einer Kohorte mit etablierter RA-Patienten im Niederfeld-MRT eine verkürzte Variante des RAMRIS entwickelt, der RAMRIS-5. Es zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen den beiden Scores. Der RAMRIS-5 bietet den Vorteil, zeit- und ressourcensparend zu sein, da hierbei nur die am häufigsten involvierten Gelenke und Knochen beurteilt werden (Schleich et al., 2015):

- Knochenödem und Knochenerosion werden in 5 Gelenkregionen erhoben: MCP-Gelenke 2 und 3, Os capitatum, Os triquetrum und distale Ulna.
- Die Synovialitis wird für 3 Gelenkregionen erhoben: MCP-Gelenke 2 und 3 und das Handgelenk (hierunter werden alle Intracarpal- und Radiocarpalgelenke zusammengefasst als eine Gelenkregion)

Der RAMRIS-5 kann Werte zwischen 0 und 74 Punkten annehmen.

Zur Übersicht über die zwei Scores siehe Abbildung 5.

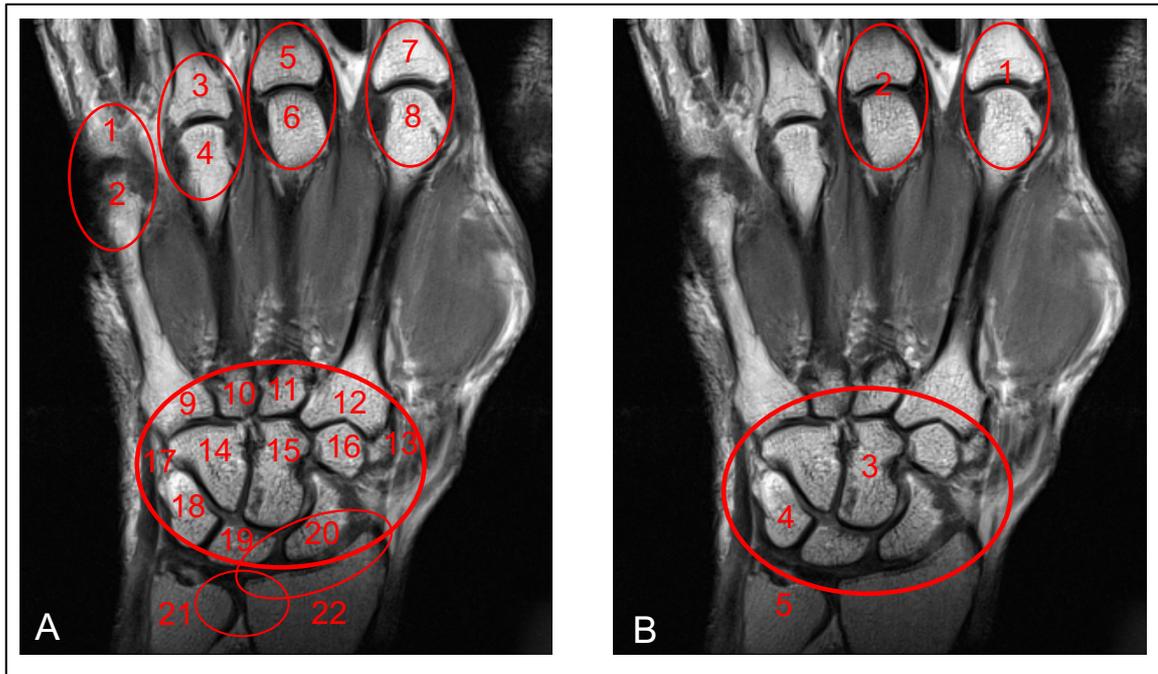


Abb. 5: Koronare T1-gewichtete Aufnahmen der linken Hand einer RA-Patientin.

A: RAMRIS. Einkreist sind die 7 Gelenkregionen, an denen Synovialitis gescored wird. Die Nummerierung zeigt die 22 Knochen an, an denen Knochenödem und Erosionen erhoben werden. B: RAMRIS-5. Die Synovialitis wird in den 3 eingekreisten Regionen gescored (MCP-Gelenke 2 und 3, intercarpal- und radiocarpal-Gelenke als eine gemeinsame Region)). Die Erhebung von Knochenödem und Erosionen erfolgt an 5 Knochen bzw. Gelenkregionen: MCP-Gelenke 2 und 3, Os capitatum, Os triquetrum und distale Ulna.

1.3.4.3.2 PsAMRIS

Analog zum RAMRIS publizierte die OMERACT-Gruppe 2009 den „*Psoriatic Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score*“ (PsAMRIS) (Ostergaard et al., 2009). Es handelt sich auch hier um einen semiquantitativen, validierten Score (Bøyesen et al., 2011c; Glinatsi et al., 2015). Für den Score werden die MCP-, PIP- und DIP-Gelenke 2-5 befundet. Insgesamt ergeben sich dadurch 24 Gelenkregionen, die jeweils in den folgenden Kategorien bewertet werden:

- Synovialitis, 0-3 Punkte, Auswertung erfolgt analog zum RAMRIS.
- Knochenmarködem, 0-3 Punkte, Auswertung erfolgt analog zum RAMRIS. Proximaler und distaler Gelenkanteil werden einzeln bewertet.
- Knochenerosionen, 0-10 Punkte, Auswertung erfolgt analog zum RAMRIS. Proximaler und distaler Gelenkanteil werden einzeln bewertet.
- Flexor Tenosynovitis, dargestellt durch erhöhten Wassergehalt in den STIR/T2-gewichteten fettgestättigten Sequenzen oder Kontrastmittelanreicherung der Flexorensheide in den T1-gewichteten post-KM Sequenzen.
 - Unauffällige Sehnenscheide 0 Punkte
 - Sehnenscheide verdickt auf $< \frac{1}{2}$ der Größe der Sehne 1 Punkt

- Sehnenscheide verdickt auf > ½ der Größe der Sehne 2 Punkte
- Sehnenscheide verdickt auf > komplette Größe der Sehne 3 Punkte
- Periartikuläre Entzündung, gemessen an erhöhtem Wassergehalt oder Kontrastmittelanreicherung in den T1-Wichtungen im extraartikulären Gewebe, inklusive des Periosts und der Entesen, aber exklusive der Sehnenscheiden. Der palmare und dorsale Anteil des Gelenks werden einzeln bewertet.
 - Nicht vorhanden 0 Punkte
 - Vorhanden 1 Punkt
- Knochenproliferationen, definiert als abnormale Knochenformationen in der periartikulären Region, z.B. Enthesophyten und Ankylose.
 - Nicht vorhanden 0 Punkte
 - Vorhanden 1 Punkt

Der PsAMRIS ergibt sich als Summenscore aus den Subkategorien und kann Werte zwischen 0 und 420 Punkten annehmen.

Ein möglicherweise verkürzter MRT-Score für die PsA wurde in diesem Zusammenhang noch nicht untersucht und beschrieben.

Zur Übersicht über den PsAMRIS-Score siehe Abbildung 15 im Kapitel 3.2.2.

1.4 Ziele der Arbeit

Der frühen Diagnosestellung und Therapie kommt im Rahmen von entzündlichen Arthritiden eine besondere Bedeutung zu, da irreversible Knochenschäden durch eine frühe Therapieeinleitung verhindert werden können.

Bildgebende Verfahren spielen eine besondere Rolle in der Diagnostik sowie zur Therapiekontrolle, da sie zur vollständigen Einschätzung der Krankheitsaktivität die klinische und serologische Untersuchung komplettieren.

Durch die oben beschriebenen Vorteile ist die MRT in der Lage sehr sensitiv bereits frühe knöcherne und weichteilige Veränderungen bei Patienten mit einer RA oder PsA zu erkennen. Dennoch erfolgt die Implementierung der MRT in den klinischen Algorithmus in der Rheumatologie zögerlich, da bei teils niedriger Verfügbarkeit moderner Magnetresonanztomographen hohe Kosten und Zeitaufwand dieser Untersuchung von der regelhaften Anwendung abhalten.

Die Befundung und Auswertung von MRT-Aufnahmen bei RA und PsA – auch mit bekannten Scoring-Methoden – war bisher zeitaufwendig, umständlich und klinisch impraktikabel.

Zeit- und ressourcenschonende verkürzte Scoringsysteme können daher helfen, die Implementierung der MRT in die klinische Praxis zu fördern, und somit zu einer besseren Patientenversorgung bzw. personalisierterem und individuellerem Management beitragen.

2015 konnte unsere Arbeitsgruppe bereits zeigen, dass ein auf fünf Gelenke reduzierter RAMRIS-Score (RAMRIS-5) als vereinfachtes Werkzeug zum Therapie-Monitoring bei Patienten mit etablierter RA geeignet ist (Schleich et al., 2015).

Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit ist daher die Evaluation verkürzter MRT-Scores zum Therapiemonitoring bei Patienten mit RA und PsA mit dem übergeordneten Ziel der Förderung der Implementierung der MRT in die rheumatologische Praxis.

Hieraus leiten sich folgende Fragestellungen für diese Arbeit ab:

Ist der verkürzte RAMRIS-5 auch bei früher RA ein geeignetes Tool zum Therapiemonitoring?

Lässt sich auch der PsAMRIS sinnvoll verkürzen und als Werkzeug zum Therapiemonitoring bei etablierter PsA verwenden?

Eignet sich das MRT zur Kontrolle des Therapieverlaufs bei früher RA bzw. etablierter PsA?

Ist subklinische Inflammation darstellbar, bei der es trotz Besserung der klinischen/serologischen Parameter zu einer Verschlechterung des strukturellen, bildmorphologischen Outcomes kommt (*silent progression*)?

2 Material und Methoden

2.1 ArthroMark

ArthroMark ist ein vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördertes Projekt und eine multizentrische Studie, weshalb Patienten an den Standorten Berlin, Frankfurt, München und Düsseldorf rekrutiert wurden. Die MRT-Untersuchungen erfolgten dabei nur in Düsseldorf. Die ArthroMark-Studie wurde in Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität (Studennummer 3828) und übergeordnet der Charité Berlin genehmigt (Studennummer EA1/193/10). Alle Patienten gaben vor Studieneinschluss ihr schriftliches Einverständnis.

2.1.1 STUDIENDESIGN

In den Jahren 2012 bis 2014 wurden 28 Patienten, die an Rheumatoider Arthritis in einem frühen Stadium erkrankt sind, prospektiv in die ArthroMark Kohorte eingeschlossen. Alle Patienten erfüllten die ACR/EULAR-Kriterien für RA von 2010 (Aletaha et al., 2010) und waren Rheumafaktor und/oder ACPA positiv. Die Erkrankungsdauer betrug im Durchschnitt 16,3 Wochen \pm 5,98 (min. 2 Wochen, max. 23 Wochen). Alle Patienten erhielten eine Therapie mit dem csDMARD Methotrexat (MTX), und begleitend bis zu 10 mg Prednisolon pro Tag.

Die Bildgebung erfolgte mittels hochauflösendem 3-Tesla-MRT vor Therapieeinleitung mit Methotrexat (*Baseline*-Untersuchung, $t=0$) und als *Follow-up*-Untersuchung unter MTX-Therapie ca. 3 Monate ($t=1$) und 6 Monate ($t=2$) später. Zu allen drei Untersuchungsterminen wurden außerdem das CRP als serologischer Inflammationsmarker gemessen und der Krankheitsaktivitätsscore DAS-28 durch einen erfahrenen Rheumatologen erhoben.

Die Studienpopulation umfasste zur *Baseline*-Untersuchung 9 Männer und 19 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von $54,8 \pm 11,3$ Jahren (min./höchstens 27/77 Jahre). Zur ersten *Follow-Up*-Untersuchung nach 3 Monaten konnten 24 Patienten eingeschlossen werden (Durchschnittsalter $54,1 \pm 11,7$ Jahre, min./höchstens 27/77 Jahre, männlich/weiblich 7/17), zum zweiten *Follow-Up* nach 6 Monaten wurden 23 Patienten eingeschlossen (Durchschnittsalter $52,1 \pm 10,5$ Jahre, min./höchstens 27/77 Jahre, männlich/weiblich 6/17).

Eine Übersicht über die Zusammenstellung der ArthroMark-Kohorte gibt Abbildung 6.

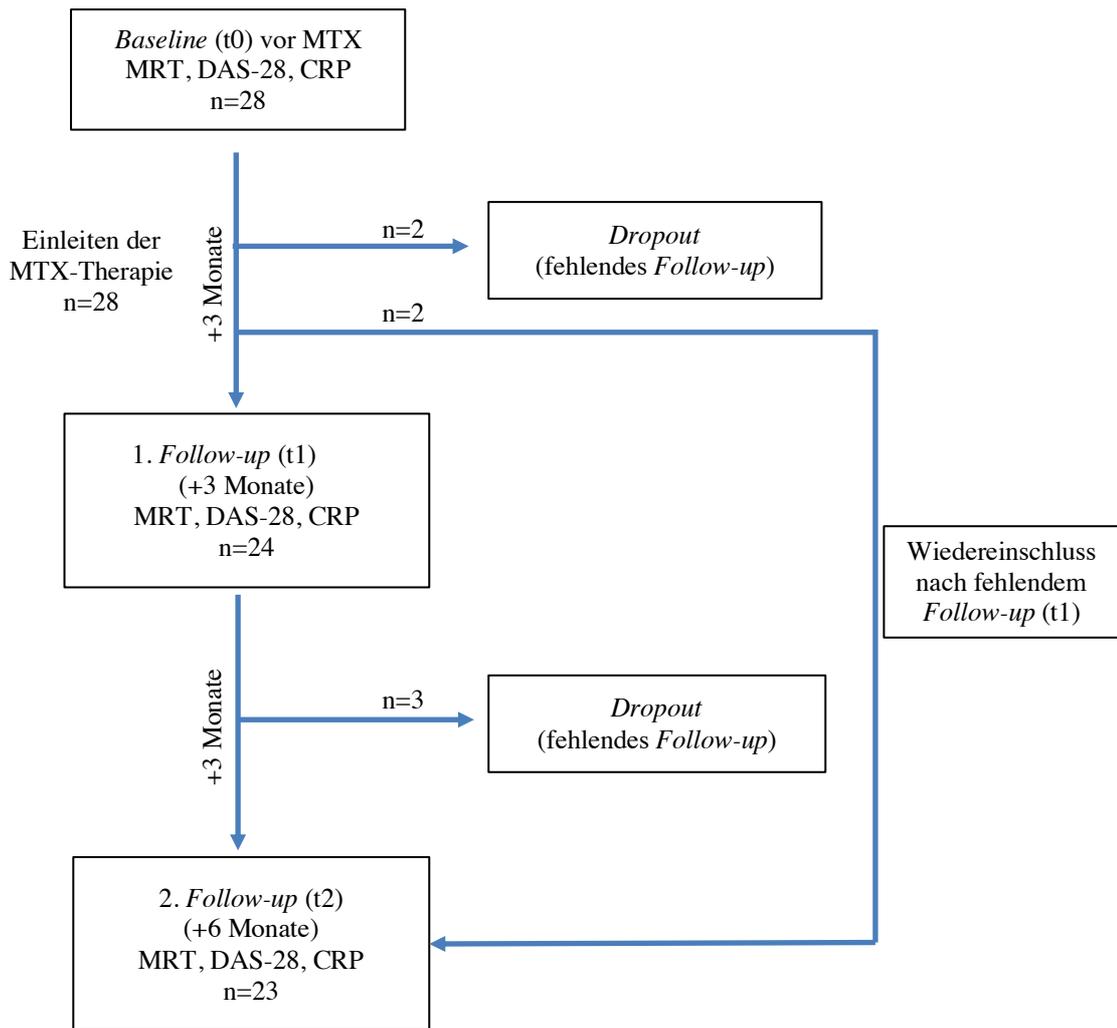


Abb. 6: Flussdiagramm der Patientenzusammenstellung der ArthroMark-Kohorte. 28 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und erhielten eine *Baseline*-MRT-Untersuchung vor MTX-Therapieeinleitung. Zum ersten *Follow-up* nach 3 Monaten erschienen 4 Patienten nicht, weshalb 24 Patienten untersucht werden konnten. Zum zweiten *Follow-up* nach 6 Monaten konnten weitere 3 Patienten nicht untersucht werden, jedoch konnten zwei Patienten, die nicht zum ersten *Follow-up* erschienen waren, wieder eingeschlossen werden. Daraus ergeben sich 23 MRT-Untersuchungen zum 2. *Follow-up*.

2.1.2 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Zu den Einschlusskriterien der Studie zählen:

- Schriftliche Einwilligung
- Alter ≥ 18 Jahre
- Erfüllen der ACR/EULAR-Kriterien für RA von 2010 (s. Kapitel 1.1.6.1)
- Positiver RF- oder ACPA-Nachweis
- Einleitung einer MTX-Therapie, keine Kontraindikation gegen MTX

Zu den Ausschlusskriterien der Studie zählen:

- Allgemeine Kontraindikationen für das MRT:
 - Tragen ferromagnetischer Materialien am Körper, z.B. Schrittmacher, ferromagnetische Implantate, und jegliches Trauma/Operation, das zum Verbleib ferromagnetischer Materialien im Körper geführt haben können
 - Klaustrophobie
 - Unfähigkeit 30-60 Minuten still zu liegen
- Eingeschränkte Nierenfunktion mit geschätzter glomerulärer Filtrationsrate von < 30 ml/min
- Allergische Reaktion auf Kontrastmittel in der Vergangenheit
- Akute oder chronische Nieren- oder Leberfunktionsstörung oder Tumorerkrankung, Asthma
- Schwangerschaft, Stillzeit

2.1.3 MRT-UNTERSUCHUNGSPROTOKOLL

Alle Bilder wurden mit einem 3-Tesla-MRT-Scanner (Magnetom Trio A Tim System; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) und einer 4 Kanal Flex-Spule aufgenommen. Es wurde stets die klinisch dominante Hand untersucht. Das Untersuchungsprotokoll orientierte sich an den Empfehlungen der OMERACT. Dementsprechend erfassten wir koronare STIR und T1-gewichtete *turbo spin echo* (TSE) Sequenzen. Nach intravenöser Injektion von 0,4 ml/kg Körpergewicht gadoliniumhaltigem Kontrastmittel (Gadopentetat-Dimeglumin, Magnevist®) wurden koronare TSE und transversale *spin echo* (SE)-Sequenzen mit Fettunterdrückung eingesetzt. Das Sichtfeld umfasste die MCP-Gelenke 2-5, die Carpometacarpalgelenke, die Carpalgelenke, das Radiocarpal- und das distale Radioulnargelenk. Die genauen Parameter der MRT-Sequenzen finden sich in Tabelle 5.

Sequenz/ Parameter	STIR cor	T1 tse cor	tse + KM cor	se + KM tra
Repetitionszeit / Echozeit	31/5560 ms	25/860 ms	25/120 ms	12/765 ms
Sichtfeld	120 x 120 mm	120 x 120 mm	120 x 120 mm	120 x 60 mm
Schichtdicke	2,5 mm	2,5 mm	2,5 mm	2,5 mm
Kippwinkel	120°	150°	150°	90° und 120°

Tabelle 5: Im Rahmen der ArthroMark-Studie verwendete MRT-Sequenzen (STIR: Short Tau Inversion Recovery; tse: turbo spin echo; KM: Kontrastmittel; se: spin echo; cor: koronar; tra: transversal).

2.1.4 BILDAUSWERTUNG

Die MRT-Aufnahmen habe ich nach Schulung durch einen erfahrenen Radiologen und Rheumatologen im Konsens mit zwei weiteren Radiologen ausgewertet. Der RAMRIS wurde nach den Empfehlungen der EULAR/OMERACT Arbeitsgruppe von 2005 erhoben (M. Østergaard u. a. 2005), im Falle von unterschiedlichen Scores einigten wir uns auf einen gemeinsamen Wert. Im Anschluss habe ich für alle Studienteilnehmer die RAMRIS-5-Scores erhoben. Abschließend habe ich die Zeit für die Erhebung von RAMRIS und RAMRIS-5 gemessen.

2.2 ADAM

Die Studie *Analysis of the Dactylitic Melange* (ADAM) ist eine am Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführte prospektive Studie, welche durch die „Pfizer GIP Inflammation Germany Research Initiative 2014“ und einen Zuschuss des Bundesministeriums für Bildung und Forschung finanziert wurde. Die ADAM-Studie wurde in Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität genehmigt (Studiennummer 4962R). Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis.

2.2.1 STUDIENDESIGN

In den Jahren 2015 bis 2017 wurden prospektiv 21 Patienten mit PsA, die an der Poliklinik für Rheumatologie des Universitätskrankenhauses Düsseldorf behandelt worden sind, in die ADAM-Studie eingeschlossen. Alle Patienten erfüllten die CASPAR Kriterien (s.Kapitel 1.2.6) (Taylor et al., 2006). Sie wiesen an mindestens einem Finger eine Daktylitis auf, definiert als Arthritis an mindestens einem Fingergelenk mit klinischen Zeichen einer diffusen Weichteilentzündung. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer lag bei $4 \pm 3,6$ Jahren. Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug 47 ± 6 Jahre, Mindestalter 26 Jahre, Höchstalter 72 Jahre. 11 männliche und 10 weibliche Patienten wurden eingeschlossen.

Bei Studieneinschluss erhielten 19 von 21 Patienten eine csDMARD-Therapie mit Methotrexat, 2 Patienten wurden mit dem Fumarsäureester FumaDerm durch den Dermatologen behandelt. Im Verlauf wurden alle Patienten aufgrund unzureichendem Therapieansprechen auf den TNF- α -Inhibitor Etanercept eskaliert. Nach definierten Kriterien wurden sie longitudinal nachverfolgt: Es erfolgten ein *Baseline*-MRT und klinische Untersuchungen mit CRP- und DAS28-Erhebung bei Einschluss, also vor Therapieeskalation, und Verlaufs-MRT-Aufnahme mit klinischer Untersuchung 6 Monate nach Therapieumstellung.

Vier Patienten mussten wegen Fehlern im Screening, z.B. mangelnder Bildqualität oder falscher Bildaufnahmen, ausgeschlossen werden. Zur *Baseline*-MRT-Aufnahme konnten daher 17 Patienten eingeschlossen werden (Durchschnittsalter $53,7 \pm 11,6$ Jahre, min./höchstens 26/72 Jahre, männlich/weiblich 9/8). Im Verlauf sind weitere 4 Patienten aufgrund von fehlenden

Nachuntersuchungen ausgeschieden, sodass zum *Follow-up* MRT nach 6 Monaten 13 Patienten evaluiert werden konnten (Durchschnittsalter $57 \pm 9,01$ Jahre, min./höchstens 42/73 Jahre, männlich/weiblich 7/6).

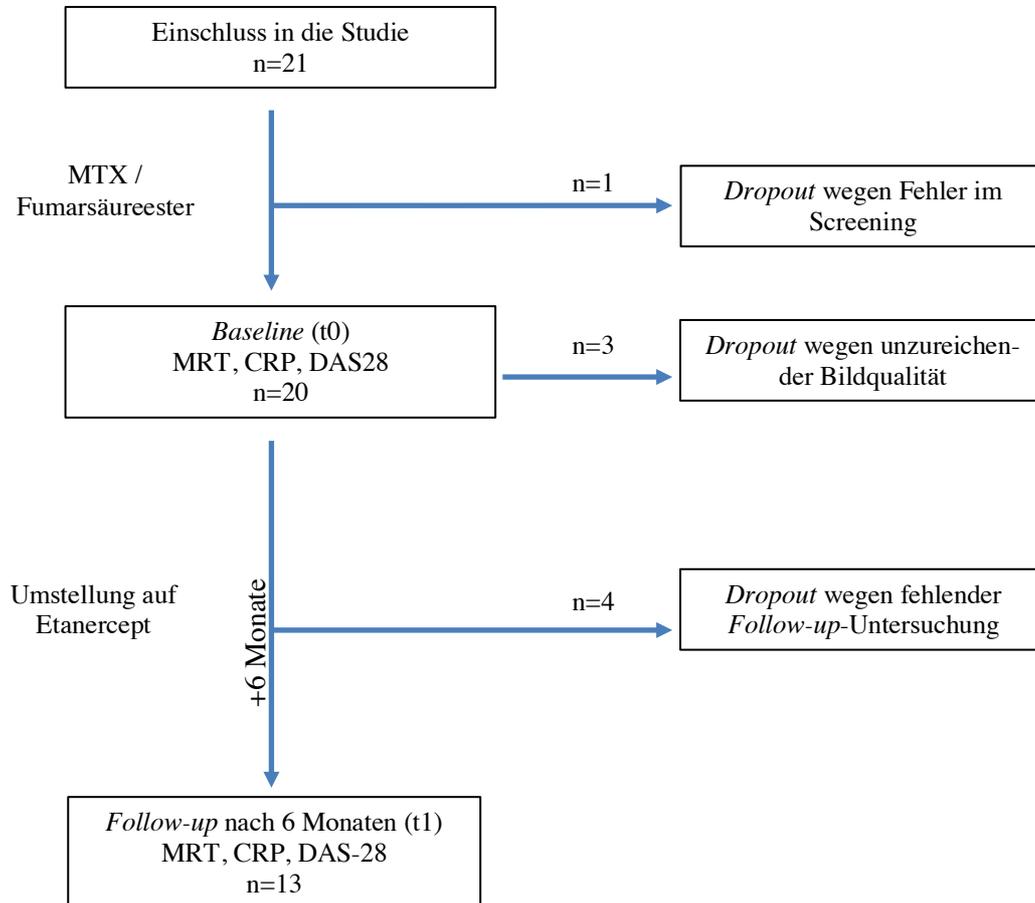


Abb. 7: Flussdiagramm der Patientenzusammenstellung der ADAM-Kohorte.

21 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. 20 Patienten erhielten ein *Baseline*-MRT vor Therapieumstellung. 3 Patienten mussten aus der Studie wegen mangelnder Bildqualität in der *Baseline*-Untersuchung ausgeschlossen werden. 4 weitere Patienten erschienen nicht zum *Follow-up*, weshalb insgesamt 13 Patienten eine *Follow-up*-Untersuchung erhielten.

2.2.2 EIN- UND AUSCHLUSSKRITERIEN

Zu den Einschlusskriterien der Studie zählen:

- Schriftliche Einwilligung
- Erfüllen der CASPAR-Kriterien
- Alter ≥ 18 Jahre
- Daktylitis, definiert als MCP-, PIP- oder DIP-Arthritis mit begleitender Weichteilreaktion
- DMARD-refraktärer Krankheitsverlauf

- Fähigkeit zur selbständigen Durchführung von subkutanen Injektionen, bzw. Verfügbarkeit einer qualifizierten Person, die diese durchführt

Zu den Ausschlusskriterien der Studie zählen:

- Allgemeine Kontraindikationen für das MRT:
 - Tragen ferromagnetischer Materialien am Körper, z.B. Schrittmacher, ferromagnetische Implantate, und jegliches Trauma/Operation, das zum Verbleib ferromagnetischer Materialien im Körper geführt haben können
 - Klaustrophobie
 - Unfähigkeit 30-60 Minuten still zu liegen
- Eingeschränkte Nierenfunktion mit geschätzter glomerulärer Filtrationsrate von < 30 ml/min
- Schwangerschaft, Stillzeit

2.2.3 MRT-UNTERSUCHUNGSPROTOKOLL

Baseline- und *Follow-up*-MRT-Bildgebungen erfolgten mit einem 3-Tesla-MRT-Scanner (Magnetom Skyra, Siemens Healthineers) und einer 16-Kanal Handspule (A 3T Tim Coil, Siemens Healthineers). Es wurde stets die dominante Hand, definiert als diejenige Hand mit Daktylitis, aufgenommen. Vier Patienten erhielten nur eine *Baseline*-MRT-Aufnahme, die restlichen 13 Patienten erhielten ihre *Follow-up*-Untersuchung durchschnittlich 6,2 Monate nach der *Baseline*-Untersuchung ($\pm 0,85$ Monate, min./höchstens 5/8 Monate). Das Bildgebungsprotokoll basiert auf den Empfehlungen der OMERACT Arbeitsgruppe, die den PsAMRIS entwickelt hat (Ostergaard et al., 2009). Diese schlagen T1-gewichtete Bilder vor und nach Kontrastmittelgabe vor, um Synovialitis, Tenosynovitis, periartikuläre Entzündung, Knochenproliferation und Erosionen darzustellen. Außerdem werden T2-gewichtete fettunterdrückte oder STIR Sequenzen empfohlen, um Entzündungsreaktionen zu bestätigen und Knochenmarködeme darzustellen.

Die genauen technischen Daten unserer Sequenzen sind in Tabelle 6 und 7 aufgelistet. Es wurde ein Gadolinium-haltiges Kontrastmittel in einer Dosis von 0,4ml/kg Körpergewicht intravenös appliziert. Die Bildgebung erfolgte in drei verschiedenen Ebenen: transversal, koronar und sagittal.

Sequenz/ Parameter	STIR cor	T1 tse cor	T2 tse fs tra	PD tse fs sag	DWI resolve cor	T1 Flip (3D)
Repetitions- zeit / Echozeit	5560/31 ms	8627/27 ms	5693,8/89 ms	3150/47 ms	3000/66 ms	5,8/1,9 ms
Sichtfeld	140 mm	140 mm	160 mm	150 mm	188 mm	140 mm
Schichtdicke	2,5 mm	2,5 mm	3,0 mm	2,5 mm	4 mm	3 mm
Kippwinkel	120°	150°	180°	150°	180°	26°

Tabelle 6: Im Rahmen der ADAM-Studie verwendete MRT-Sequenzen vor Kontrastmittelgabe (STIR: Short Tau Inversion Recovery; PD: Protonendichte; DWI: diffusion weighted imaging; tse: turbo spin echo; fs: fat saturated; cor: koronar; tra: transversal; sag: sagittal).

Sequenz/ Parameter	T1 tse cor +KM	T1 se fs tra +KM	T1 map + KM
Repetitionszeit / Echozeit	862/27 ms	807/16 ms	15/4,56 ms
Sichtfeld	140 mm	130 mm	110 mm
Schichtdicke	2,5 mm	3,0 mm	2,0 mm
Kippwinkel	150°	90°	5°

Tabelle 7: Im Rahmen der ADAM-Studie verwendete MRT-Sequenzen nach Kontrastmittelgabe (tse: turbo spin echo; fs: fat-saturated; se: spin echo; cor: koronar; tra: transversal).

2.2.4 BILDAUSWERTUNG

Die MRT-Aufnahmen wurden nach den Leitlinien der OMERACT Arbeitsgruppe zur Erhebung des PsAMRIS ausgewertet (s. Kapitel 1.3.4.3.2). Nach Training im PsAMRIS-Scoring durch einen erfahrenen Radiologen und Rheumatologen erhob ich im Konsens mit zwei weiteren Radiologen die Scores unserer Studienpopulation.

Alle Bilder wurden zusätzlich mit dem von uns entworfenen verkürzten Score, dem PsAMRIS-6 ausgewertet (s. Kapitel 3.2.2).

Abschließend habe ich eine Zeitmessung von PsAMRIS und PsAMRIS-6 erhoben.

2.3 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit Microsoft.Excel2016 und SPSS (IBM, Version 22 und 24, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Für die deskriptive Analyse wurden Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum berechnet.

Standardized response means (SRM) wurden für die jeweiligen Subgruppen des Scores berechnet (für RAMRIS: Ödem, Erosion, Synovialitis). Der SRM ist ein Maß der Effektstärke und berechnet sich als Quotient aus der durchschnittlichen Differenz der Mittelwerte zwischen zwei Zeitpunkten und der Standardabweichung dieser Differenzwerte (Norman et al., 2007).

Die Veränderung im Laufe der Zeit wurde durch einen gepaarten T-Test überprüft (Xu et al., 2017).

Die Korrelationen der einzelnen Scores und klinischen Parameter wurden mithilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman (auch als ρ (rho) bezeichnet) berechnet. Dieser dient der Analyse der Stärke eines ungerichteten Zusammenhangs zwischen Variablen, die mindestens ordinal skaliert sein müssen. Der Spearman-Korrelationskoeffizient errechnet sich nicht direkt aus den Messungen, sondern aus Rangzahlen, die den Daten zugeordnet werden. Dadurch kann die Spearman-Korrelation im Gegensatz zur Pearson-Korrelation auch nicht-lineare Zusammenhänge erkennen und ist nicht auf normalverteilte Daten beschränkt. Der Korrelationskoeffizient rho gibt die Stärke und Richtung des Zusammenhangs an und kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen (Akoglu, 2018).

Die Interrater-Reliabilität wurde mithilfe der Intraklassenkorrelation berechnet. Das dazugehörige statistische Maß ist der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC), der zum Vergleich von mehr als zwei Beobachtern und/oder Beobachtungszeitpunkten verwendet wird. Hierbei wird die Varianz zwischen den Fällen und innerhalb der Fälle verglichen und daraus ein Maß für die Übereinstimmung der verschiedenen Beobachter in Bezug auf die verschiedenen Beurteilungszeitpunkte gewonnen. Der ICC kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen (Shrout and Fleiss, 1979). Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 ArthroMark

3.1.1 KLINISCHE PARAMETER

Die CRP-Werte waren im Schnitt bei der *Baseline*-Untersuchung mit $0,96 \pm 0,94$ mg/dl am höchsten. Im Verlauf unter MTX-Therapie nahmen sie kontinuierlich ab, mit einem CRP-Wert nach 3 Monaten von durchschnittlich $0,65 \pm 0,87$ mg/l und nach 6 Monaten von durchschnittlich $0,36 \pm 0,26$ mg/dl. Der Normbereich des CRP-Wertes liegt bei $\leq 0,5$ mg/dl. Insgesamt lag der CRP-Wert zu *Baseline*, 1. und 2. *Follow-up* bei 36%, 75% und 87% der Patienten im Normbereich.

Zur ersten *Follow-up* Untersuchung nach 3 Monaten waren die CRP-Werte bei 14 von 24 Patienten gesunken, 5 Patienten stagnierten, bei 5 Patienten hatten sie zugenommen. Zum zweiten *Follow-up* nach 6 Monaten waren bei insgesamt 16 von 22 Patienten die CRP-Werte gesunken, 5 Patienten stagnierten auf dem Niveau von 0,3 mg/dl. Bei allen Patienten, die zum ersten *Follow-Up* noch steigende CRP-Werte aufwiesen, konnten wir zum zweiten *Follow-Up* wieder sinkende CRP-Werte vermerken.

Entsprechend der CRP-Werte waren auch die Werte für den Krankheitsaktivitätsscore DAS-28 initial mit $4,69 \pm 0,84$ am höchsten und im Verlauf kontinuierlich abfallend, mit einem durchschnittlichen Score von $3,46 \pm 1,29$ nach 3 Monaten und $2,57 \pm 0,84$ nach 6 Monaten, was einer Remission entspricht. Initial befanden sich alle Patienten im Bereich mittlerer bis hoher Krankheitsaktivität. Zum ersten *Follow-up* nach Therapiebeginn mit MTX war der DAS-28 bei 21 von 24 Patienten gesunken, bei 3 Patienten war er gestiegen, 6 Patienten (25%) erreichten bereits eine Remission. Zum zweiten *Follow-up* war der DAS-28 bei 22 von 23 Patienten gesunken. Bei einem Patienten, bei dem der DAS-28 zwar initial gesunken war, war der Score nach 6 Monaten wieder gestiegen. Nach 6 Monaten befanden sich 16 Patienten (70%) in Remission. Eine Übersicht über den Verlauf der klinischen Parameter gibt Abbildung 8.

Tabelle 8 am Ende stellt eine Übersicht über die Mittelwerte der DAS, CRP, Gesamt- und Subscores mit RAMRIS und RAMRIS-5 der ArthroMark-Kohorte im Beobachtungszeitraum dar.

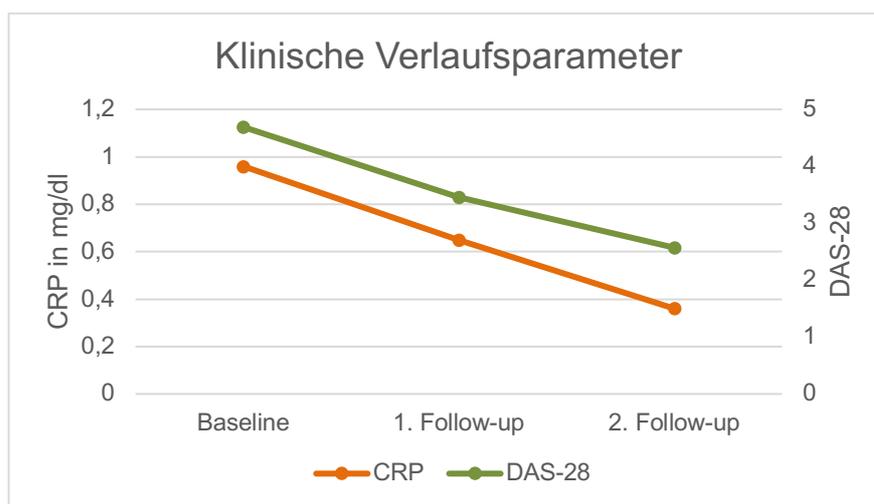


Abb. 8: Entwicklung der klinischen Verlaufsparemeter im Beobachtungszeitraum. CRP und DAS-28 zur *Baseline*-Untersuchung vor Therapiebeginn mit MTX, zum 1. *Follow-up* nach 3 Monaten und zum 2. *Follow-up* nach 6 Monaten.

3.1.2 RAMRIS UND RAMRIS-5

Sowohl RAMRIS als auch RAMRIS-5 hatten bei der *Baseline*-Untersuchung im Schnitt den höchsten Score mit $29,29 \pm 12,51$ (RAMRIS) bzw. $13,39 \pm 6,45$ (RAMRIS-5).

Nach Einleitung der MTX-Therapie zum ersten *Follow-up* nach 3 Monaten waren beide Scores bereits rückläufig, der RAMRIS lag durchschnittlich bei $27,33 \pm 11,36$ und der RAMRIS-5 bei $12,54 \pm 6,37$. Dies entspricht einem prozentualen Rückgang von 6,69% für den RAMRIS und 6,35% für den RAMRIS-5. Die mittlere Differenz des Scores von T0 zu T1 lag für den RAMRIS bei 2,08 (95% Konfidenzintervall (KI) 0,19 bis 3,98, $p = 0,03$ (abhängiger T-Test)) und für den RAMRIS-5 bei 0,54 (95% KI -0,5 bis 1,58, $p = 0,29$). Nach 3 Monaten hatte sich bei 16/24 Patienten der RAMRIS bzw. bei 13/24 Patienten der RAMRIS-5 Score gebessert. 4 Patienten hatten keine Veränderungen des RAMRIS, 6 Patienten keine Veränderung des RAMRIS-5. Zu einer Zunahme des Scores kam es bei 4 (RAMRIS) bzw. 5 Patienten (RAMRIS-5).

Zum zweiten *Follow-up* nach 6 Monaten zeigte sich wieder ein leichter Anstieg in sowohl RAMRIS ($27,65 \pm 10,52$) als auch RAMRIS-5 ($13,26 \pm 6,59$). Dies entspricht einem prozentualen Anstieg von 1,17% für RAMRIS bzw. 5,7% für RAMRIS-5. Für den RAMRIS ergab sich eine mittlere Differenz der Scores von T1 zu T2 von -2,14 (95% KI -3,61 bis -0,86, $p = 0,006$) und für den RAMRIS-5 von -0,95 (95% KI -1,80 bis -0,11, $p = 0,029$). Bei 9 Patienten hatte sich der RAMRIS bzw. bei 5 Patienten der RAMRIS-5 nach 6 Monaten verschlechtert. Bei 10/23 Patienten war der RAMRIS und der RAMRIS-5 bei 8/23 Patienten gesunken. Konstante Werte wiesen 4 Patienten beim RAMRIS und 10 Patienten beim RAMRIS-5 auf.

Eine graphische Darstellung über den durchschnittlichen Verlauf der Scores für RAMRIS und RAMRIS-5 zeigt Abbildung 9, Abbildung 10 zeigt beispielhaft MRT-Aufnahmen einer RA-Patientin mit gutem Ansprechen auf MTX im ersten *Follow-up*.

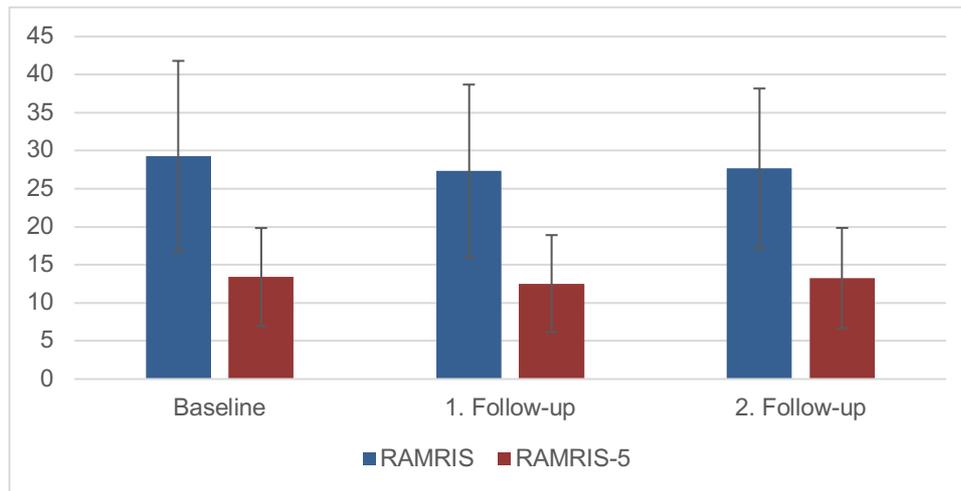


Abb. 9: Zeitlicher Verlauf der mittleren Punktescores für RAMRIS und RAMRIS-5 zur Baseline-Untersuchung und zum Follow-up 3 und 6 Monate nach Therapiebeginn mit MTX.



Abb.10: MRT-Aufnahmen einer 61-jährigen RA-Patientin zur Baseline vor MTX-Therapie (A,B) und zum ersten Follow-up nach 3 Monaten (C, D). A: koronare T1-Wichtung nach Kontrastmittel, Synovialitis in MCP-Gelenk 4 und intercarpal, Knochenerosionen in Os scaphoideum und Os triquetrum und Kopf des Os metacarpale 2. B: transversale T1-Wichtung mit Fettsättigung auf MCP-Höhe, Synovitis in MCP 1, 2, 4; Flexor Tenosynovitis an MCP 2, 5, leicht an MCP 1 und 3. C: koronare T1-Wichtung nach Kontrastmittel und D: transversale T1-Wichtung mit Fettsättigung auf MCP-Höhe zeigen deutlich rückläufige Synovialitis und Flexor Tenosynovitis bei persistierenden Erosionen nach 3 Monaten MTX-Therapie.

3.1.3 RAMRIS UND RAMRIS-5 SUBSCORES

Der Subscore für das **Knochenmarködem** zeigte im Durchschnitt einen kontinuierlichen Rückgang über den gesamten Beobachtungszeitraum sowohl im RAMRIS als auch im RAMRIS-5 (t0: RAMRIS 4,64; RAMRIS-5 1,64. t1: RAMRIS 3,21; RAMRIS-5 1,13. t2: RAMRIS 2,43; RAMRIS-5 1,04).

Die Anzahl an **Erosionen** hingegen war im ersten *Follow-up* nach drei Monaten in beiden Score-Systemen zunehmend. Im zweiten *Follow-up* zeigte nur der RAMRIS-5 eine weitere Zunahme der Erosionen an (RAMRIS/RAMRIS-5 t0: 7,96/4,18. t1: 9,13/4,92. t2: 9,04/5,09).

Der Subscore für **Synovialitis** zeigte in beiden Scores einen Rückgang nach 3 Monaten Therapie und eine leichte Zunahme zum zweiten *Follow-up* mit einem 6-Monats-Wert, der aber noch unter dem der *Baseline*-Messung lag (RAMRIS/RAMRIS-5 t0: 16,68/7,46. t1: 14,88/6,71. t2: 16,26/7,09).

Siehe Abb. 11 für eine Übersicht über die radiologischen Subscores und Tabelle 8 für eine Übersicht über die Mittelwerte der DAS, CRP, Gesamt- und Subscores mit RAMRIS und RAMRIS-5 der ArthroMark-Kohorte im Beobachtungszeitraum.

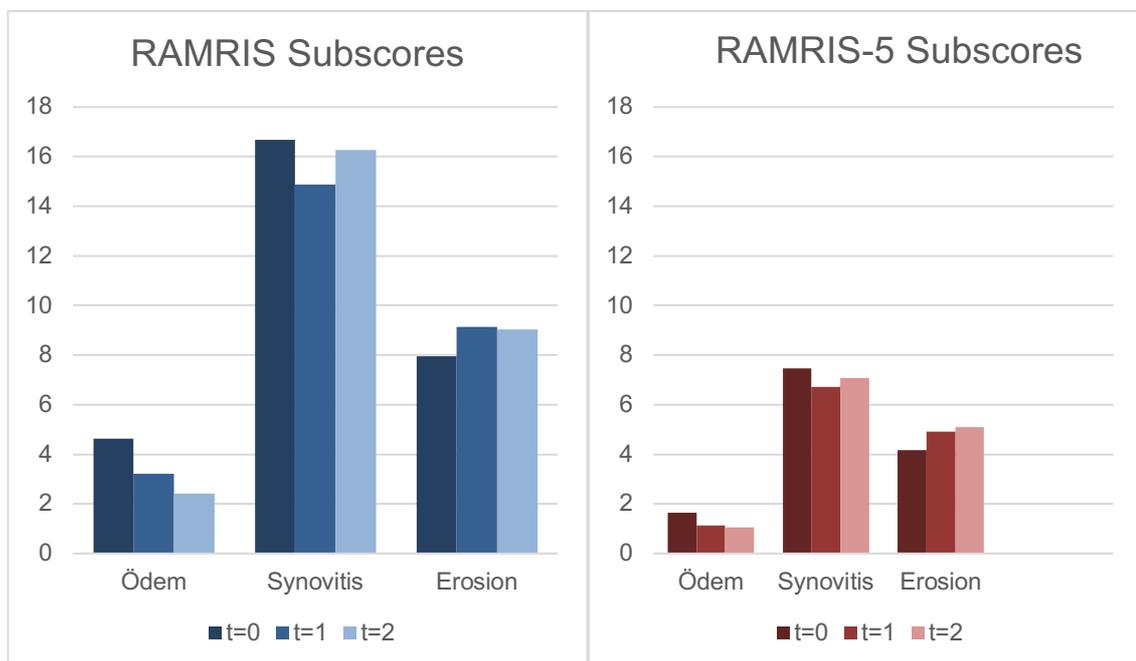


Abb. 11: Mittelwerte der Subscores für RAMRIS und RAMRIS-5. t=0 *Baseline*, t=1 Erstes *Follow-Up* nach 3 Monaten, t=2 Zweites *Follow-Up* nach 6 Monaten.

	DAS	CRP	RAMRIS				RAMRIS-5			
			Ödem	Syn	Ero	RAMRIS	Ödem	Syn	Ero	RAMRIS-5
t0	4,69	0,96	4,64	16,68	7,96	29,29	1,64	7,46	4,18	13,39
t1	3,46	0,65	3,21	14,88	9,13	27,33	1,13	6,71	4,92	12,54
t2	2,57	0,36	2,43	16,26	9,04	27,65	1,04	7,09	5,09	13,26

Tabelle 8: Mittelwerte der klinischen und radiologischen Messwerte im Beobachtungszeitraum. t0 = *Baseline*, t1 = *3-Monats-Follow-up*, t2 = *6-Monats-Follow-up*. DAS: *disease activity score*, CRP: C-reaktives Protein in mg/dl, RAMRIS: *Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score*, RAMRIS-5: *RAMRIS* für fünf Gelenke der Hand, Ödem: Knochenmarködem, Syn: Synovialitis, Ero: Erosion. (Frenken et al., 2019)

RAMRIS und RAMRIS-5 zeigten auf kurze Sicht im *3-Monats-Follow-up* ähnliche Fähigkeit, Veränderungen in den Subgruppen festzustellen. Es zeigten sich überlappende Standardabweichungen der durchschnittlichen Differenzwerte (s. Tabelle 8). Im Langzeitvergleich (*6-Monats-Follow-Up*) zeigte sich eine ähnliche Sensitivität des RAMRIS-5 bei der Detektion von Veränderungen in den Subgruppen Knochenödem und Erosion wie durch den RAMRIS. Abweichungen traten lediglich in der Kategorie Synovialitis auf, die sich unter Verwendung des RAMRIS-5 stärker veränderte als durch Scoring mit RAMRIS (SRM RAMRIS = $0,07 \pm 0,14$; SRM RAMRIS-5 = $0,34 \pm 0,06$), was zu nicht überlappenden Standardabweichungen führte.

	SRM (3)	SD (3)	SRM (6)	SD (6)
Erosion				
RAMRIS	-0,15	0,25	-0,15	0,11
RAMRIS-5	-0,12	0,17	-0,14	0,17
Ödem				
RAMRIS	0,17	0,29	0,09	0,25
RAMRIS-5	0,15	0,9	0,07	0,10
Synovialitis				
RAMRIS	0,47	0,14	0,07	0,14
RAMRIS-5	0,43	0,06	0,34	0,06

Tabelle 9: Vergleich der standardized response means (SRM) und der Standardabweichungen (SD) für die Subgruppen Erosion, Ödem und Synovialitis nach 3 und nach 6 Monaten (Frenken et al., 2019).

3.1.4 KORRELATION VON RAMRIS, RAMRIS-5 UND KLINISCHEN PARAMETERN

RAMRIS und RAMRIS-5 korrelierten zu jedem Zeitpunkt stark und signifikant. Zur *Baseline* lag der Korrelationskoeffizient bei $r=0,84$ ($p<0,001$), unter MTX-Therapie nach 3 Monaten bei $r=0,88$ ($p<0,001$) und nach 6 Monaten bei $r=0,90$ ($p<0,001$) (s. dazu auch Abb. 12).

Insgesamt korrelierten die Werte für RAMRIS/RAMRIS-5 und die klinischen Parameter CRP und DAS28 schwach und nicht signifikant ($t=0$: DAS-28/RAMRIS $p=0,657$; DAS-28/RAMRIS-5 $p=0,888$; CRP/RAMRIS $p=0,267$; CRP/RAMRIS-5 $p=0,303$. $t=1$: DAS-28/RAMRIS $p=0,055$; DAS-28/RAMRIS-5 $p=0,434$; CRP/RAMRIS $p=0,127$; CRP/RAMRIS-5 $p=0,496$; $t=2$: DAS-28/RAMRIS $p=0,629$; DAS-28/RAMRIS-5 $p=0,543$; CRP/RAMRIS $p=0,731$; CRP/RAMRIS-5 $p=0,816$). Lediglich für den 6-Monats-Wert des RAMRIS und den 3-Monats-Wert des DAS-28 ergab sich eine schwache, signifikante Korrelation ($r=0,522$, $p=0,013$).

Für die genauen Werte der einzelnen Korrelationen siehe Tabelle 10.

<i>Baseline</i>				
	CRP	DAS28	RAMRIS	RAMRIS-5
CRP	1,00	,10	,22	,20
DAS28	,10	1,00	-,09	,03
RAMRIS	,22	-,09	1,00	,84**
RAMRIS-5	,20	,03	,84**	1,00
<i>Follow-up nach 3 Monaten</i>				
CRP	1,00	,51*	,32	,50*
DAS28	,51*	1,00	,40	,43*
RAMRIS	,32	,40	1,00	,88**
RAMRIS-5	,50*	,43*	,88**	1,00
<i>Follow-up nach 6 Monaten</i>				
CRP	1,00	,01	,08	,05
DAS28	,01	1,00	,11	,13
RAMRIS	,08	,11	1,00	,90**
RAMRIS-5	,05	,13	,90**	1,00

Tabelle 10: Spearman Rho Korrelationsanalysen für das C-reaktive Protein (CRP), den Disease Activity Score 28(DAS28), den RAMRIS und den RAMRIS-5 zur *Baseline*, zum Follow-Up nach 3 Monaten und zum Follow-up nach 6 Monaten. *Baseline* $n=28$, Follow-up nach 3 Monaten $n=24$, Follow-up nach 6 Monaten $n=23$. * $p<=0,05$; ** $p<=0,01$.

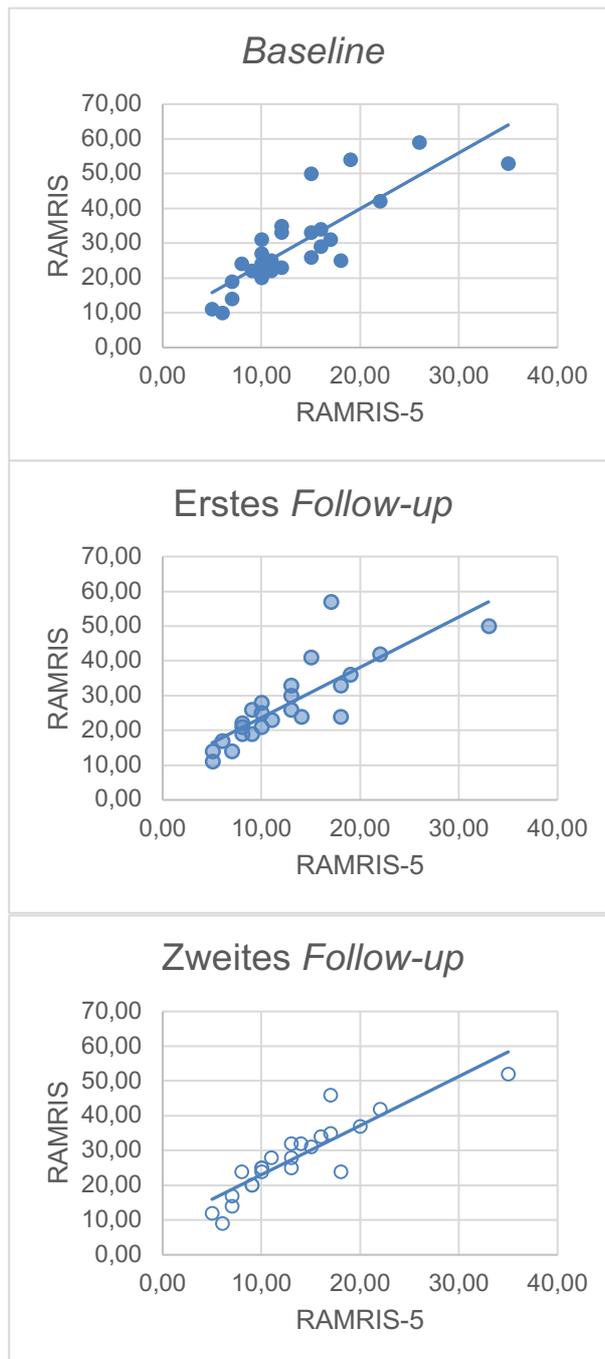


Abb. 12: Korrelationen von RAMRIS und RAMRIS-5 zur *Baseline*, zum *Follow-up* nach 3 Monaten und zum *Follow-up* nach 6 Monaten. Es zeigt sich eine starke Korrelation zwischen RAMRIS und RAMRIS-5 zu allen erhobenen Zeitpunkten. T0: $r = 0,838$; $p < 0,0001$; T1: $r = 0,876$; $p < 0,0001$; T2: $r = 0,897$; $p < 0,0001$.

3.1.5 ZEITVERGLEICHENDE ANALYSE VON RAMRIS UND RAMRIS-5

Die Zeit, die zur Erhebung der beiden Scores benötigt wurde, variierte mit der Anzahl der präsentierten Läsionen und nahm vom ersten bis zum dritten Untersuchungszeitpunkt ab. Zu jedem Zeitpunkt war die Erhebung des RAMRIS-5 signifikant schneller als die des RAMRIS. Insgesamt

ergibt sich eine durchschnittliche Reduktion der Auswertungszeit über alle Untersuchungszeitpunkte von $271,7 \pm 5,14$ Sekunden für den RAMRIS auf $38,83 \pm 3,37$ Sekunden für den RAMRIS-5. Dies entspricht einer prozentualen Reduktion um 85,7%.

Zur *Baseline* dauerte die Erhebung des RAMRIS durchschnittlich $277,3 \pm 21,3$ Sekunden, die des RAMRIS-5 $42,4 \pm 8,00$ Sekunden ($P < 0,05$). Zum 3-Monats-*Follow-up* waren es beim RAMRIS durchschnittlich $270,6 \pm 19,7$ Sekunden, beim RAMRIS-5 $38,4 \pm 8,70$ Sekunden ($P < 0,05$). Beim *Follow-up* nach 6 Monaten nahm die Erhebung des RAMRIS $267,2 \pm 17,2$ Sekunden in Anspruch, die des RAMRIS-5 $35,7 \pm 5,70$ Sekunden ($P < 0,05$) (s. Abb. 13).

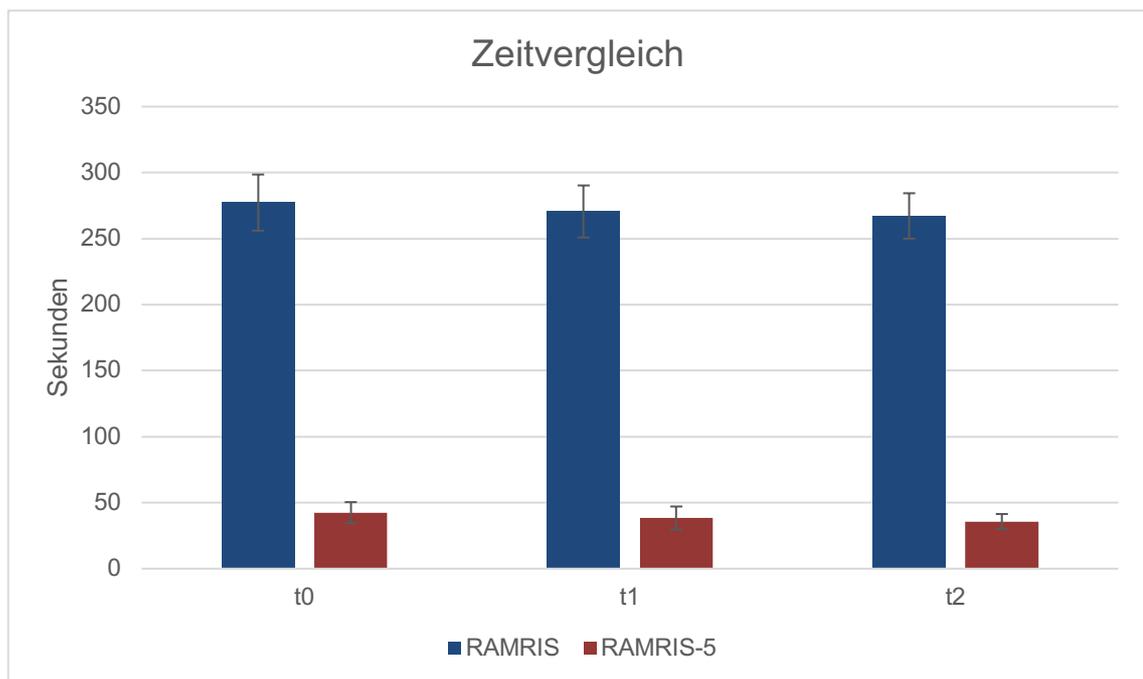


Abb. 13: Graphische Darstellung der Dauer der Erhebung von RAMRIS und RAMRIS-5. t0 = *Baseline*, t1 = 3-Monats-*Follow-up*; t2 = 6-Monats-*Follow-up*.

3.1.6 INTERRATER-RELIABILITÄT

Die Berechnung der Interrater-Reliabilität für die einzelnen RAMRIS bzw. RAMRIS-5 Scores, die durch drei verschiedene Untersucher in unserer Arbeitsgruppe erhoben wurden, zeigte eine hohe Übereinstimmung für beide Scores (RAMRIS: ICC = 0,99; $p < 0,0001$; RAMRIS-5: ICC = 0,97; $p < 0,0001$).

3.2 ADAM

3.2.1 KLINISCHE PARAMETER

Die CRP-Werte waren bei der *Baseline*-Untersuchung mit $0,87 \pm 0,35$ mg/dl am höchsten. Im Verlauf 6 Monate nach Umstellung auf TNF- α -Inhibitoren waren die CRP-Werte auf durchschnittlich $0,43 \pm 0,27$ mg/dl gesunken. Der CRP-Wert lag zur *Baseline* bei 65% der Patienten und zum *Follow-up* bei 76% der Patienten im Normbereich von $\leq 0,5$ mg/dl. Insgesamt ergaben sich bei 8 von 17 Patienten sinkende und bei 3 Patienten auf dem niedrigen Niveau von 0,1 mg/dl konstante CRP-Werte, gegen 6 Patienten mit steigendem CRP-Wert im Beobachtungszeitraum.

Entsprechend der CRP-Werte waren auch die Werte für den Krankheitsaktivitätsscore DAS-28 initial mit $2,42 \pm 0,72$ am höchsten und im Verlauf abfallend mit einem durchschnittlichen Score von $2,06 \pm 0,27$ nach 6 Monaten. Zum *Follow-up* 6 Monate nach Therapiebeginn mit TNF- α -Inhibitor war der DAS-28 bei 11 von 17 Patienten gesunken, bei 4 Patienten war er leicht gestiegen, 2 stagnierten auf einem Niveau von 1,9. Bereits zu Therapiebeginn befanden sich 14 der 17 Patienten (82%) mit einem niedrigen DAS-28 von $< 2,6$ Punkten im Bereich der Remission, im *Follow-up* erreichten alle Patienten (100%) die Remission.

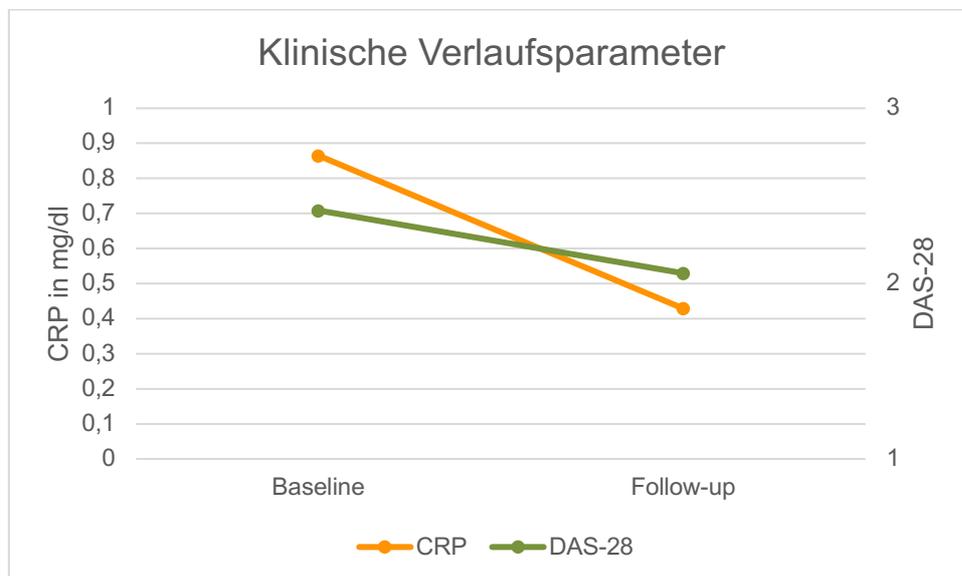


Abb. 14: Entwicklung der klinischen Verlaufsparemeter im Beobachtungszeitraum. CRP und DAS-28 als klinische Parameter der Krankheitsaktivität bei der *Baseline*-Untersuchung vor Therapiebeginn mit TNF- α -Inhibitor und zum Follow-up nach 6 Monaten.

3.2.2 PsAMRIS-6

Wie in Kapitel 1.2.5 erklärt, kann die PsA bei einer transversalen Verlaufsform die DIP-Gelenke oder beim longitudinalen Verteilungsmuster einzelne Finger beteiligen, häufig findet sich aber auch ein Mischtyp (Jacobson et al., 2008). Zusammen mit unserer MRT Erfahrung bezüglich der Gelenkbeteiligung bei PsA entwickelten wir so verschiedene Entwürfe eines abgekürzten Scores, der weniger Gelenkregionen statt der ursprünglichen 24 umfassen und somit zeiteffektiver sein sollte.

Durch Korrelationsanalysen der Subscores der MCP-, PIP- bzw. DIP-Regionen mit dem Gesamtscore PsAMRIS konnten wir zeigen, dass die Subscores der DIPs am besten mit dem Gesamtscore korrelieren (Korrelationskoeffizienten zwischen PsAMRIS und Subscore: T0: MCPs $r = 0,616^{**}$; PIPs $r = 0,726^{**}$; DIPs $r = 0,897^{**}$. T1: MCPs $r = 0,487$; PIPs $r = 0,877^{**}$; DIPs $r = 0,927^{**}$. $^{**}p < 0,01$) (s. Tabelle 11).

In einem Ranking der am häufigsten und schwersten betroffenen Areale fiel außerdem auf, dass alle Patienten eine Synovialitis und Flexor Tenosynovitis im Bereich der MCP- und PIP-Gelenke, hier am häufigsten des 2. Strahls, aufwiesen. Das MCP-Gelenk 2 war auch die Lokalisation der häufigsten Erosion. Die Korrelation mit dem PsAMRIS war unter Einbezug von MCP 2 zusätzlich zu den DIP-Gelenken zwar niedriger ($r = 0,84^{**}$) als für den DIP-Subscore alleine, näherte sich aber durch Berücksichtigung des kompletten 2. Strahls zusätzlich zu den DIP-Gelenken wieder an ($r = 0,86^{**}$). Daher wählten wir die 6 Gelenkregionen MCP 2, PIP 2, DIP 2-5 für einen verkürzten PsAMRIS.

Um eine weitere Zeitersparnis zu ermöglichen, vereinfachten wir den Score außerdem, indem wir die Kategorien periartikuläre Inflammation, Knochenödem, Knochenerosion und Knochenproliferation nur noch binär (0/1) bewerteten und proximale und distale bzw. palmare und dorsale Gelenkanteile gemeinsam als eine Gelenkregion zusammenfassten. Ein so vereinfachter PsAMRIS zeigte einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,91^{**}$ mit dem herkömmlichen PsAMRIS. Diese Verkürzung des Scores angewendet auf unsere 6 ausgewählten Gelenkregionen ergab eine Korrelation mit dem herkömmlichen PsAMRIS von $r = 0,87^{**}$. In der Statistik zeigte sich also eine etwas schwächere Korrelation unseres vereinfachten PsAMRIS-6 ($r = 0,87$) mit dem herkömmlichen PsAMRIS als bei Verwendung des reinen DIP-Subscores ($r = 0,90$), trotzdem inkludierten wir den 2. Strahl in den neuen verkürzten Score, um der Heterogenität der PsA gerecht zu werden und die Sensitivität des Scores zu erhöhen.

Für eine Übersicht über die Korrelationskoeffizienten der verschiedenen Varianten eines verkürzten PsAMRIS s. auch Tabelle 11.

Der PsAMRIS-6 umfasst also folgende Veränderungen im Vergleich zum PsAMRIS:

- Weniger Gelenkregionen: nur die Gelenke MCP 2, PIP 2 und DIP 2-5 werden beurteilt.
- Weniger Unterteilungen der Gelenkregionen: proximale und distale sowie palmare und dorsale Anteile einer Gelenkregion werden zusammengefasst gescored.
- Weniger Punktegraduierung: Nur für Synovialitis und Tenosynovitis gibt es eine Abstufung von 0-3 Punkten, alle anderen Kategorien werden binär mit 0/1 bewertet.

Der PsAMRIS-6 kann Werte zwischen 0 und 60 Punkten annehmen.

Zum Vergleich der erhobenen Gelenkregionen bei PsAMRIS und PsAMRIS-6 siehe auch Abb. 15.

	Korrelation mit PsAMRIS (t0)	Korrelation mit PsAMRIS (t1)
PsAMRIS MCP 2-5	0,62**	0,49
PsAMRIS PIP 2-5	0,73**	0,88**
PsAMRIS DIP 2-5	0,90**	0,93**
PsAMRIS DIP 2-5 „vereinfacht“	0,91**	0,91**
PsAMRIS DIP 2-5 + MCP 2	0,84**	0,922**
PsAMRIS DIP 2-5 + MCP 2 „vereinfacht“	0,93**	0,90**
PsAMRIS DIP 2-5 + MCP 2 + PIP 2	0,86**	0,92**
PsAMRIS DIP 2-5 + MCP 2 + PIP 2 „vereinfacht“ (= PsAMRIS-6)	0,87**	0,91**

Tabelle 11: Spearman-Korrelationsanalysen des herkömmlichen PsAMRIS mit verkürzten Varianten zur *Baseline* (t0) und zum *Follow-up* nach 6 Monaten (t1). „vereinfacht“ beschreibt die Variante, bei der proximale/distale und palmare/dorsale Gelenkanteile zusammengefasst werden und alle Kategorien außer Synovialitis und Flexor Tenosynovitis binär gescored werden. MCP Metacarpophalangealgelenk, PIP proximales Interphalangealgelenk, DIP distales Interphalangealgelenk, **p<=0,01.

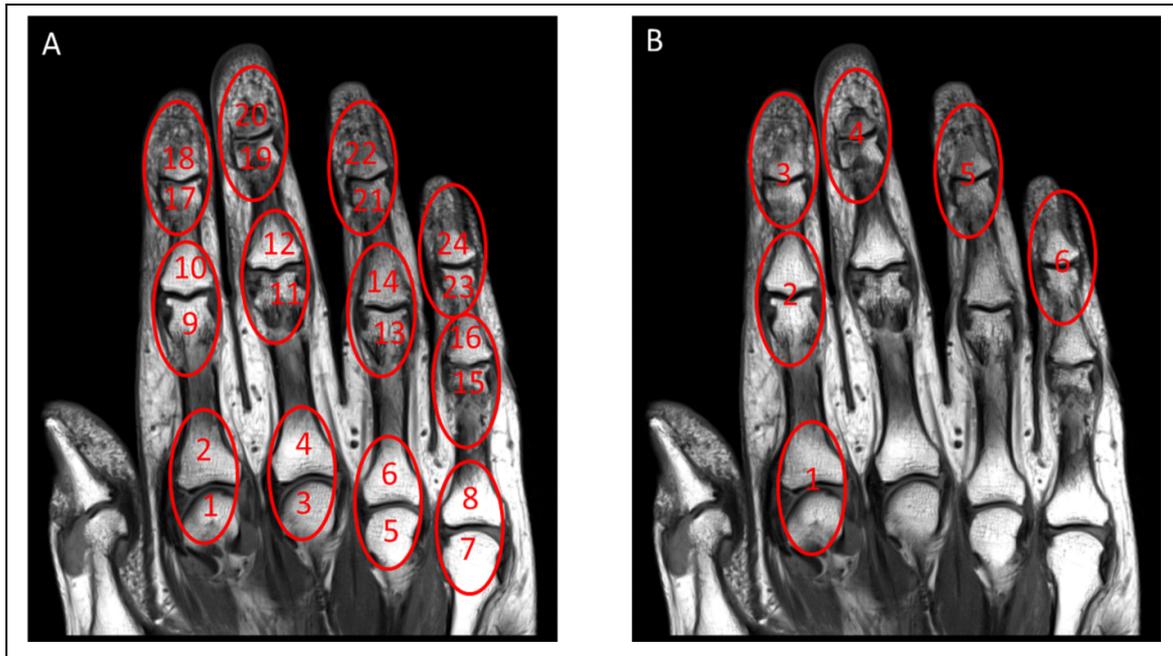


Abb. 15: Koronare T1-gewichtete MRT-Aufnahme der rechten Hand eines PsA-Patienten.
 A: PsAMRIS. Eingekreist sind die zu scorenden Gelenke. Die Zahlen zeigen die 24 Gelenkregionen, die jeweils einzeln gescored werden. B: PsAMRIS-6. Eingekreist sind die zu scorenden Gelenke. Es erfolgt keine Unterteilung in proximale und distale Gelenkanteile, weshalb sich 6 Gelenkregionen ergeben.

3.2.3 KORRELATION VON PSAMRIS, PSAMRIS-6 UND KLINISCHEN PARAMETEREN

PsAMRIS und PsAMRIS-6 korrelierten stark zur *Baseline*-Untersuchung unter DMARD-Therapie ($r = 0,87$; $p < 0,0001$). Auch zum *Follow-up* 6 Monate nach Therapieeskalation auf TNF- α -Blocker war die Korrelation der beiden Scores signifikant ($r = 0,91$; $p < 0,0001$) (s. Abb. 16).

Weder PsAMRIS noch PsAMRIS-6 korrelierten signifikant mit den klinischen Parametern CRP und DAS28 ($t=0$; DAS-28/PsAMRIS $r = -0,04$; DAS-28/PsAMRIS-6 $r = -0,09$; CRP/PsAMRIS $r = -0,23$; CRP/PsAMRIS-6 $r = -0,13$. $t=1$; DAS-28/PsAMRIS $r = -0,22$; DAS-28/PsAMRIS-6 $r = -0,30$; CRP/PsAMRIS $r = -0,37$; CRP/PsAMRIS-6 $r = 0,38$).

Für eine Übersicht über die einzelnen Korrelationskoeffizienten s. auch Tabelle 12.

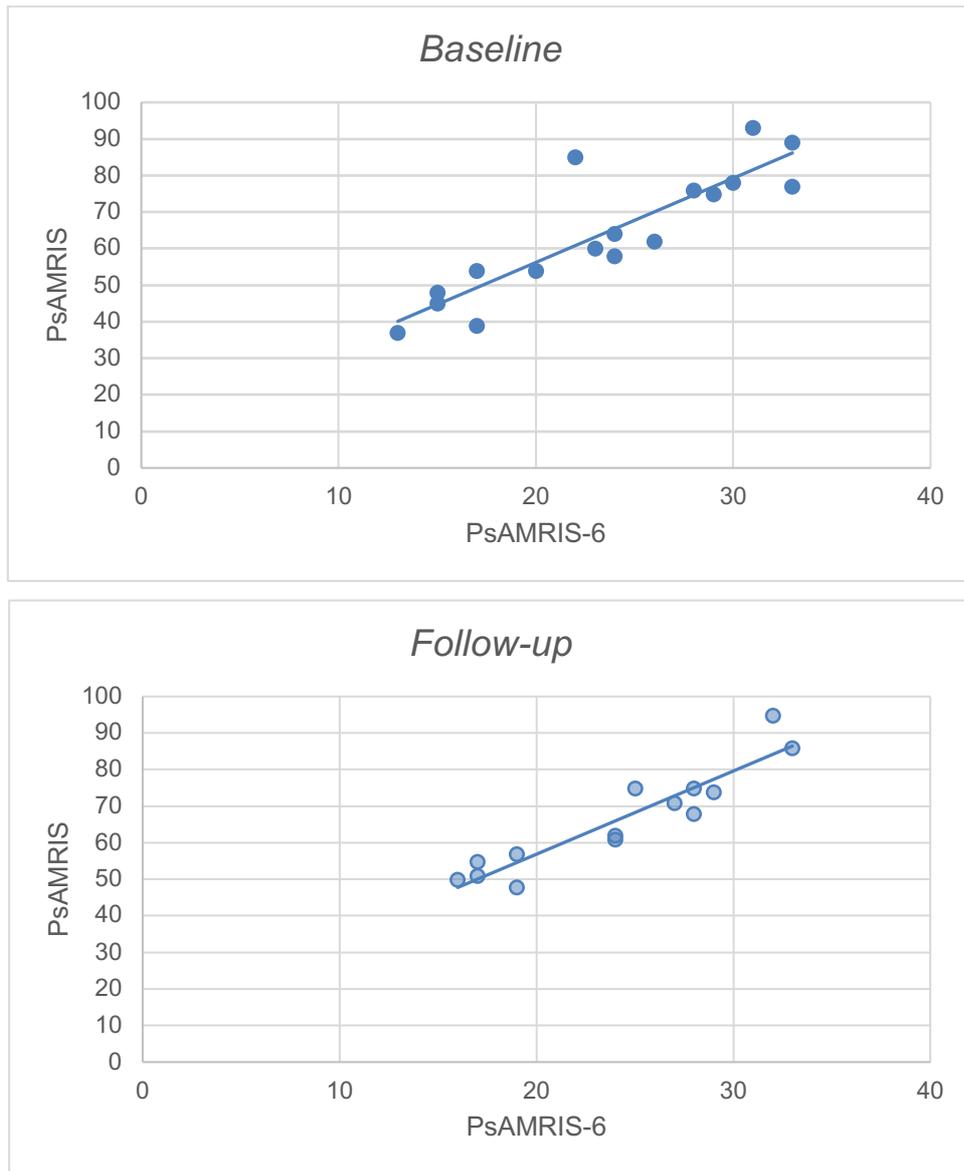


Abb. 16: Korrelationen von PsAMRIS und PsAMRIS-6 zur Baseline und zum Follow-up nach 6 Monaten. Es zeigt sich eine starke Korrelation zwischen PsAMRIS und PsAMRIS-6 zu allen erhobenen Zeitpunkten. T0: $r = 0,87$; $p < 0,0001$; T1: $r = 0,91$; $p < 0,0001$.

	<i>Baseline</i>			
	CRP	DAS28	PsAMRIS	PsAMRIS-6
CRP	1,00	,52*	-,23	-,13
DAS28	,52*	1,00	-,04	-,09
PsAMRIS	-,23	-,04	1,00	,87**
PsAMRIS-6	-,13	-,09	,87**	1,00

Follow-up nach 6 Monaten

	CRP	DAS28	PsAMRIS	PsAMRIS-6
DAS28	,12	1,00	-,22	-,30
PsAMRIS	-,37	-,22	1,00	,91**
PsAMRIS-6	-,38	-,30	,91**	1,00

Tabelle 12: Spearman-Korrelationsanalysen für das C-reaktive Protein (CRP), den Disease Activity Score 28 (DAS28), den PsAMRIS und den PsAMRIS-6 zur *Baseline* (n=17) und zum *Follow-up* nach 6 Monaten (n=14). *p<=0,05; **p<=0,01.

3.2.4 PSAMRIS UND PSAMRIS-6 IM ZEITLICHEN VERLAUF

Die durchschnittlichen Scores für sowohl PsAMRIS als auch PsAMRIS-6 stiegen im Beobachtungszeitraum an (s. Abb. 17). Zur *Baseline* unter MTX-Therapie lagen die Mittelwerte für PsAMRIS bzw. PsAMRIS-6 bei 64,35 bzw. 23,52 ($\pm 16,74/6,56$; max. 93/33; min. 37/13). Zur *Follow-up*-Untersuchung 6 Monate später unter TNF- α -Inhibitor-Therapie lag der PsAMRIS durchschnittlich bei 66,29 ($\pm 13,47$; min./max. 48/95) und der PsAMRIS-6 bei durchschnittlich 24,14 ($\pm 5,71$; min./max. 16/33). Dies entspricht einem prozentualen Anstieg von 3,01% für den PsAMRIS und 2,64% für den PsAMRIS-6.

Unter Verwendung des PsAMRIS kam es bei 6 Patienten zu einem Anstieg des Scores (durchschnittlich um $11,5 \pm 11,09$, min./max. 1/35 Punkte), bei 7 Patienten zu einer Abnahme (durchschnittlich um $9,14 \pm 10,52$; min./max. 1/34 Punkte). Beim PsAMRIS-6 war der Score bei 5 Patienten angestiegen (durchschnittlich um $6,4 \pm 6,28$; min./max. 2/18 Punkte), bei 6 Patienten gesunken (durchschnittlich um $4,5 \pm 4,11$; min./max. 1/12 Punkte) und bei 2 Patienten stagniert. Abb. 18 zeigt beispielhaft einen positiven Verlauf unter TNF- α -Inhibitor-Therapie.

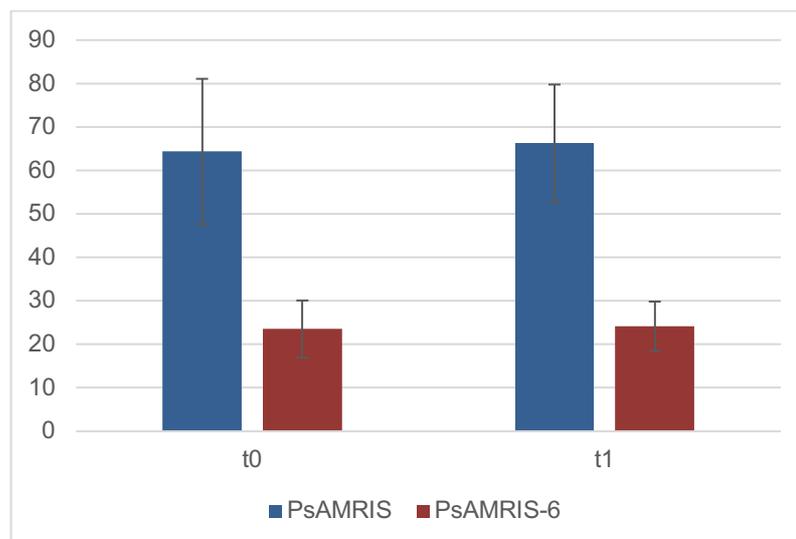


Abb. 17: Punktescores für PsAMRIS und PsAMRIS-6 im zeitlichen Verlauf von *Baseline* (t0) zur *Follow-up*-Untersuchung nach 6 Monaten (t1).

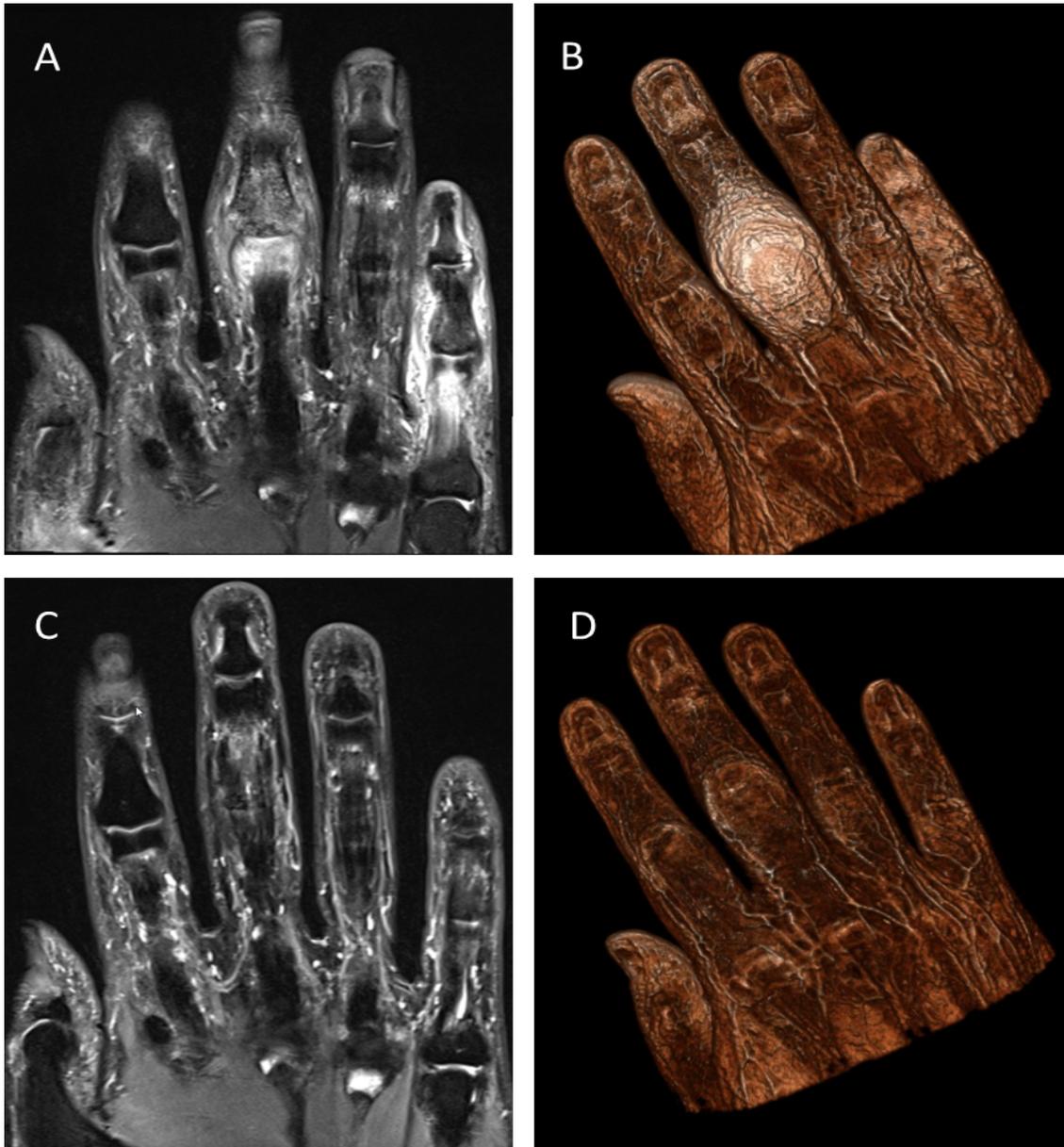


Abb. 18: Koronare MRT-Aufnahmen der rechten einer 51-jährigen PsA-Patientin zur *Baseline* (A, B) und zum *Follow-up* nach 6 Monaten TNF- α -Inhibitor-Therapie (C, D). A: STIR-Sequenz mit Knochenmarködem im proximalen Anteil von PIP3 und 5, deutliche periartikuläre Inflammation im Sinne einer Daktylitis des 3. und 5. Strahls. B: 3D-Rekonstruktion. Die *Follow-up*-Aufnahmen (C: STIR, D: 3D-Rekonstruktion) zeigen eine deutliche Besserung der Befunde mit residueller Weichteilschwellung des 3. Strahls und Synovialitis (z.B. MCP-Gelenk 5).

3.2.5 SUBSCORES VON PSAMRIS UND PSAMRIS-6

PsAMRIS und PsAMRIS-6 zeigten beide für den Subscore Flexor Tenosynovitis im Durchschnitt rückläufige Werte im Untersuchungszeitraum an (s. Abb. 19).

Für die Subscores periartikuläre Entzündung, Synovialitis und Erosion ergaben sich zunehmende Punktescores bei PsAMRIS und PsAMRIS-6.

Lediglich für den Subscore des Knochenmarködems unterschieden sich die Veränderungen der Punktescores unter Verwendung von PsAMRIS bzw. PsAMRIS-6: während der PsAMRIS eine fallende Tendenz anzeigte (t0 = 6,59; t1 = 5,64), stieg der Durchschnittswert für das Knochenmarködem unter Verwendung von PsAMRIS-6 (t0 = 1,65; t1 = 1,93).

In unserer Studienpopulation konnten wir zu keinem Zeitpunkt Knochenproliferationen feststellen, sodass wir über diese von der OMERACT Arbeitsgruppe vorgeschlagene Kategorie keine Aussage machen können.

Für die genauen Werte der Subscores s. Tabelle 13.

		Synovialitis	Flexor Tenosynovitis	Periartikuläre Entzündung	Ödem	Erosion	Proliferation	Gesamtscore
PsAMRIS	t0	22,12	10,47	17,71	6,59	7,47	0	64,35
	t1	24,00	9,71	18,86	5,64	8,21	0	66,29
PsAMRIS-6	t0	9,71	4,71	5,41	1,65	2,12	0	23,52
	t1	10,57	3,93	5,57	1,93	2,50	0	24,14

Tabelle 13: Mittelwerte der Subscores von PsAMRIS und PsAMRIS-6 im zeitlichen Verlauf zur Baseline (t0) und zum Follow-up-Untersuchung nach 6 Monaten (t1).

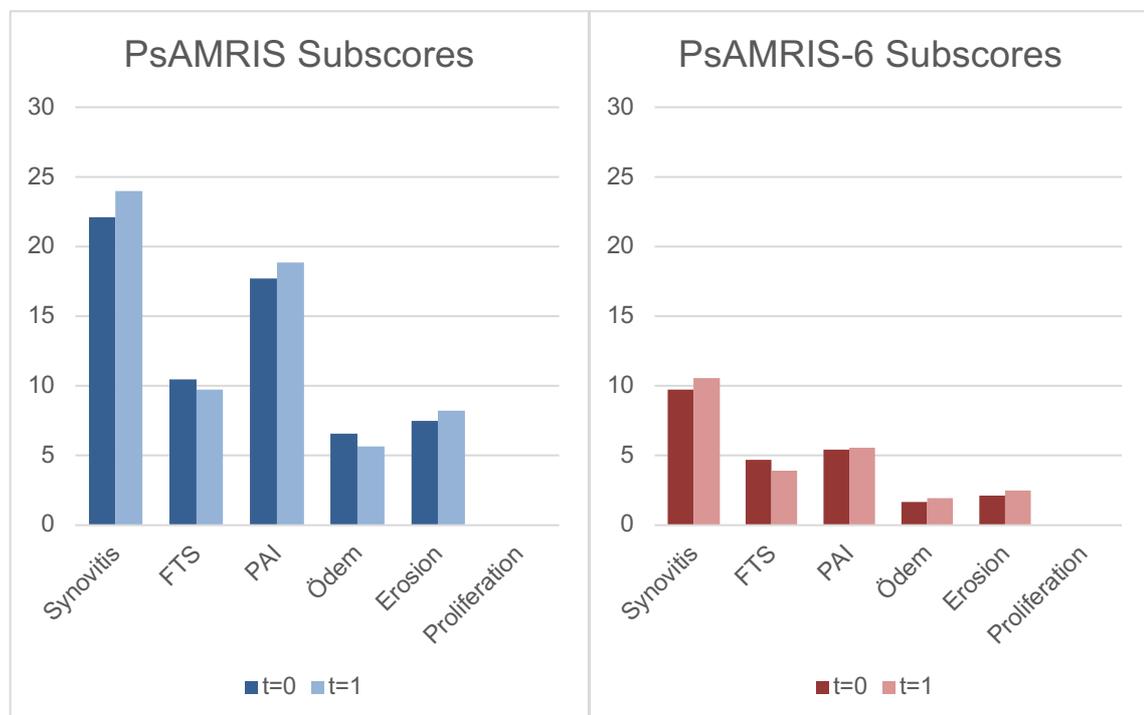


Abb. 19: Radiologische Subscores für PsAMRIS und PsAMRIS-6. t=0 Baseline, t=1 Erstes Follow-Up nach 6 Monaten. FTS: Flexor Tenosynovitis, PAI: Periartikuläre Inflammation.

3.2.6 ZEITVERGLEICHENDE ANALYSE VON PsAMRIS UND PsAMRIS-6

Die Dauer der Erhebung von PsAMRIS und PsAMRIS-6 variierte mit Anzahl der Läsionen und reichte zur *Baseline*-Untersuchung von 261 bis 381 Sekunden ($306,2 \pm 44,89$) für den PsAMRIS und 86 bis 146 Sekunden ($112,4 \pm 23,29$) für den PsAMRIS-6. Zum *Follow-up* dauerte die Erhebung des PsAMRIS zwischen 286 und 378 Sekunden ($321,25 \pm 40,16$), die des PsAMRIS-6 zwischen 94 und 141 Sekunden ($120,5 \pm 19,71$) (s. Abb. 20).

Im Vergleich nahm die Erhebung des PsAMRIS über alle Zeitpunkte durchschnittlich $312,89 \pm 40,93$ Sekunden in Anspruch, die des PsAMRIS-6 $116,01 \pm 21,86$ Sekunden. Das entspricht einer Verringerung der Auswertungsdauer um 63% durch Verwendung des reduzierten PsAMRIS. Es ergibt sich eine signifikante Reduktion des zeitlichen Arbeitsaufwandes durch Verwendung des PsAMRIS-6 anstatt des PsAMRIS ($p < 0,001$).

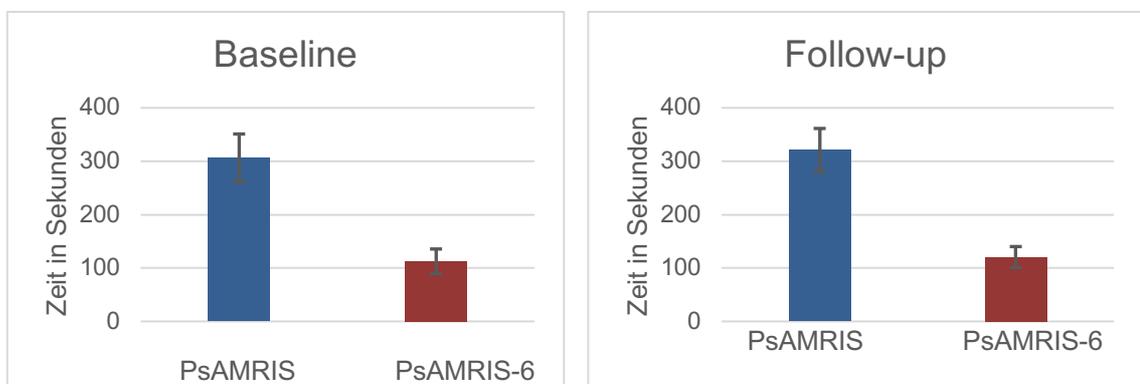


Abb. 20: Zeitvergleich der Dauer der Erhebung von PsAMRIS und PsAMRIS-6 zur *Baseline* und zum *Follow-up*. Es kommt zu einer signifikanten Zeitersparnis durch Verwendung des PsAMRIS-6 zur *Baseline* und zur *Follow-up*-Untersuchung; $p < 0,001$.

4 Diskussion

Im Folgenden sollen die hier präsentierten Ergebnisse der prospektiven Kohortenstudien ArthroMark und ADAM im Hinblick darauf diskutiert werden, ob die MRT der Hand geeignet ist, Effekte der medikamentösen Therapie abzubilden, ob verkürzte Varianten der Bildgebungsscores RAMRIS und PsAMRIS in der Lage sind, diese zu quantifizieren, und wie die fehlende Korrelation bildgebender und klinischer/laborchemischer Befunde interpretiert werden kann.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht, weshalb sich weitere Erläuterungen auch in unseren Publikationen finden (Frenken et al., 2019; Abrar et al., 2020, 2021).

4.1 Reevaluation des RAMRIS-5: ist der RAMRIS-5 ein geeignetes Tool zum Therapiemonitoring bei früher RA?

Mit der Entwicklung neuer Therapiestrategien unter Verwendung von csDMARD, bDMARD und tsDMARD bei rheumatoider Arthritis ist die frühe Unterdrückung der Krankheitsaktivität, ein frühes Erreichen der Krankheitsremission und deren Erhalt zum Therapieziel geworden (Schneider and Ostendorf, 2012). Dies hat den Bedarf an engem Monitoring, z.B. im Rahmen eines *treat-to-target* Konzeptes, von frühen Krankheitszeichen wie der Synovialitis zur Evaluation eines Therapieansprechens erhöht und so zu einer häufigeren Anwendung der MRT als sensitives Instrument zur Diagnosestellung und Therapieüberwachung geführt (Haavardsholm et al., 2009; Hirota et al., 2014; Schneider et al., 2011). Scores sind dabei ein wichtiges Instrument in der longitudinalen Beurteilung der Krankheitsaktivität in der MRT, um Untersuchungen von verschiedenen Zeitpunkten vergleichbar zu machen.

Der von der OMERACT vorgeschlagene RAMRIS gilt als Referenzstandard zur strukturierten, semiquantitativen Erhebung von Gelenkpathologien der Hand bei RA im MRT-Bild. Er wird hauptsächlich in klinischen Studien zur Diagnosestellung, *Staging* und *Follow-up* verwendet, da seine Erhebung sehr zeitaufwendig ist und auch eine lange Trainingsphase erfordert (Lassere et al., 2003). Dies erschwert bisher seine regelhafte Anwendung in der klinischen Praxis.

Der 2015 von unserer Arbeitsgruppe entworfene und von Schleich *et al.* publizierte RAMRIS-5 stellte sich als zeitsparende Alternative des herkömmlichen *Scores* dar (Schleich et al., 2015). Die Auswahl der Gelenke für RAMRIS-5 basierte auf früheren Studienergebnissen und Beobachtungen unserer Arbeitsgruppe (Sewerin et al., 2014; Ostendorf et al., 2008; Østergaard et al., 2011; Østergaard et al., 2011; Fleming et al., 1976; Buckland-Wright and Walker, 1987; Larsen et al., 1977). Er wurde an Patienten mit etablierter RA (min. 5 Jahre Erkrankungsdauer) im Niederfeld-MRT getestet und hatte eine hohe Korrelation mit dem RAMRIS (Schleich et al., 2015). Um die Übertragbarkeit des RAMRIS-5 auf andere Patientenkollektive und seine Anwendbarkeit im

Hochfeld-MRT zu testen, evaluierten wir die Korrelation von RAMRIS und RAMRIS-5 an einer Patientenkohorte mit früher RA (unter 6 Monate Krankheitsdauer) im HF-MRT.

In Bezug auf die frühe RA zeigten Fleming *et al.* eine häufige Beteiligung des Handgelenks, gefolgt von den MCP-Gelenken, die teilweise im RAMRIS-5 *gescored* werden (Fleming *et al.*, 1976). Dementsprechend schien der RAMRIS-5 auch für Frühstadien der RA geeignet zu sein.

Unsere Auswertungen ergaben eine starke Korrelation zwischen RAMRIS und RAMRIS-5 zur *Baseline* und zum 3- sowie 6-Monats-*Follow-up* unter MTX-Therapie bei deutlicher Reduktion der Auswertungszeit um durchschnittlich gut 85%. Damit konnten wir zeigen, dass der RAMRIS-5 eine geeignete, zeitsparende Alternative zum RAMRIS nicht nur bei etablierter, sondern auch bei früher RA ist. Beide *Scores* fielen im ersten *Follow-up* (durchschnittliche Abnahme des RAMRIS um 6,7% und des RAMRIS-5 um 6,4%), und stiegen zum zweiten *Follow-up* wieder an (durchschnittliche Zunahme des RAMRIS um 1,17% und des RAMRIS-5 um 5,7%). Mit dem RAMRIS-5 können also genauso wie mit dem RAMRIS krankheitstypische Befunde erhoben werden und *Follow-up*-Untersuchungen unter Therapie erfolgen.

Der RAMRIS-5 konnte Veränderungen im 3-Monatsintervall unter Therapie in allen Subkategorien (Ödem, Erosion, Synovialitis) gleich gut detektieren wie der RAMRIS. Es kam durch Scoring mit beiden Systemen zu einer Abnahme der durchschnittlichen Scores für Synovialitis und Knochenmarködem bei gleichzeitiger Zunahme der Erosionen.

Zum zweiten *Follow-Up* nach 6 Monaten ist die festgestellte Veränderung unter Therapie durch die beiden Scores für die Subkategorien Ödem und Erosion vergleichbar. Lediglich für die Synovialitis ergaben sich stärkere Abweichungen, hier zeigte der RAMRIS-5 eine größere Veränderung im Sinne eines deutlicheren Therapieansprechens an (SRM (6) für RAMRIS $0,07 \pm 0,14$ vs. RAMRIS-5 $0,34 \pm 0,06$).

Dadurch, dass beim RAMRIS-5 die Synovialitis nur in 3 Gelenkregionen (Handgelenk, MCP-Gelenk 2 und 3) *gescored* wird – im Gegensatz zu den anderen Subkategorien, die in 5 Regionen erhoben werden – steigt das Risiko von Abweichungen zum herkömmlichen RAMRIS in dieser Kategorie. Zusätzlich wurde die Handgelenksregion, in der wir intercarpal- und radiocarpal-Gelenke zusammenfassen, bewusst als eine häufig durch die RA pathologisch veränderte Gelenkregion in den RAMRIS-5 eingeschlossen. Im Falle eines Therapieansprechens der Synovialitis führt dies zu einer stärkeren Wichtung dieser Verbesserung im RAMRIS-5 und dadurch einer leichten Überbewertung des Therapieansprechens. Durch den Einschluss weiterer Gelenkregionen in den Synovialitis-Subscore beim RAMRIS-5 könnte man dem entgegenwirken, da aber die Veränderung der Synovialitis über- und nicht unterschätzt wird, wird durch den RAMRIS-5 kein therapiebedürftiger Krankheitsrückfall übersehen. Im Gegenteil könnte der Progress der Synovialitis bei ausbleibendem Therapieansprechen sogar noch besser durch den RAMRIS-5 erkannt werden. Weiterhin weichen die Scores erst im 6-Monats-*Follow-up* voneinander ab. Im 3-Monats-*Follow-*

up hingegen unterscheidet sich die Performance der beiden Scores kaum und gerade die ersten Monate nach Symptombeginn sind im Sinne des *window of opportunity* entscheidend, weshalb eine genaue Evaluation der Krankheitsentwicklung hier von besonderer Bedeutung ist und durch den RAMRIS-5 genauso sicher wie durch den RAMRIS erfolgen kann.

Wir konnten noch einmal zeigen, dass der RAMRIS-5 zu einer signifikanten Zeitersparnis im Vergleich zum Scoring mit RAMRIS führt (RAMRIS-Erhebung durchschnittlich 272 Sekunden versus 39 Sekunden zur RAMRIS-5-Erhebung). Da der große Vorteil des RAMRIS-5 seine schnelle Erhebung und damit erreichbare Anwendbarkeit im klinischen Alltag ist, halten wir im Sinne einer Förderung der Implementierung der MRT in die klinische Praxis den Einschluss weiterer Gelenke in einen verkürzten Score nicht für sinnvoll.

Weiterhin konnten wir eine hohe Interrater-Reliabilität für den RAMRIS-5 vermerken (ICC = 0,97). Die Bilder wurden von 3 Personen mit unterschiedlich viel Erfahrung in der Befundung muskuloskelettaler Bildgebung ausgewertet. Dass trotzdem eine so hohe Übereinstimmung zwischen den verschiedenen Untersuchern erreicht wurde betont die objektive Reliabilität des RAMRIS-5.

Eine mögliche Beschränkung auf ausgewählte Gelenkregionen in der Befundung von Bildgebungen bei der RA wurde bereits zuvor beschrieben: Sharp *et al.* konnten 1985 zeigen, dass in Bezug auf radiographische Diagnostik eine Reduktion der Befundung auf 17 (Erosionen) bzw. 18 (Gelenkspaltverschmälerung) Gelenke anstatt der Befundung jedes einzelnen Knochens und Gelenks der Hand und des Handgelenks (also 27 Stück) zu einer zuverlässigeren Beurteilung der Pathologien im Rahmen von RA führt (Sharp *et al.*, 1985).

Was die Ultraschalldiagnostik anbelangt, ist der 2009 von Backhaus *et al.* vorgeschlagene US-7-Score ein etablierter und auf ähnlich wenige Gelenke reduzierter Score, an dem wir uns teilweise in der Entwicklung des RAMRIS-5 orientierten. Für den US-7 werden an der Hand 5 Gelenke (MCP- und PIP-Gelenke 2 und 3, Handgelenk) und am Fuß 2 Gelenke (MTP-Gelenke 2 und 5) in den Kategorien Synovialitis, Tenosynovitis, Knochenerosionen evaluiert (Backhaus *et al.*, 2009; Ohrndorf *et al.*, 2012).

Der RAMRIS-5 ist nicht der erste Versuch eines verkürzten Scores zum MRT-Scoring bei RA. 2010 schlugen Cyteval *et al.* den SAMIS (Simplified Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score) vor, bei dem nicht nur die Anzahl der beurteilten Gelenke sondern auch die Punkteskalierung reduziert wurde (Cyteval *et al.*, 2010). Die Synovialitis wird im SAMIS lediglich mit 0-2 Punkten bewertet, das Knochenödem mit 0-1 Punkten. Im Gegensatz dazu haben wir beim RAMRIS-5 die Punkteskalierung des herkömmlichen Scores übernommen, damit keine neue Einarbeitung der bereits RAMRIS-geübten Auswerter erforderlich ist. Die Reduktion der zu befundenen Knochen erfolgte beim SAMIS in Anlehnung an den vereinfachten von-der-Heijde-Sharp-Score für Röntgenaufnahmen bei RA (van der Heijde *et al.*, 1999): im SAMIS werden für

die Kategorien Knochenerosion und -ödem 15 Knochen, für die Synovialitis 6 Regionen gescored. Diese umfassen - neben zusätzlichen Knochen und bis auf eine etwas abweichende Auswahl der Handwurzelknochen - alle Gelenkregionen unseres RAMRIS-5. Die Reduktion der Auswertungszeit ist aber dementsprechend unter Verwendung des SAMIS bei Weitem nicht so hoch (durchschnittliche Erhebungsdauer $5 \pm 1,45$ Min) wie durch RAMRIS-5 (durchschnittlich $0,64 \pm 0,05$ Min), was eine Stärke unseres verkürzten Scores darstellt. Wir halten im Sinne einer größeren Zeitersparnis eine Beschränkung des Scores auf nur 7 Knochen bzw. 5 Gelenkregionen für effizienter und konnten durch die hohe Korrelation zum RAMRIS seine weiterhin erhaltene Reliabilität zeigen.

Der RAMRIS-5 wird wie auch der SAMIS nur an der klinisch dominanten Hand erhoben, um zusätzlich Zeit für Bildgewinnung und -auswertung zu sparen. Wie Ejbjerg *et al.* zeigen konnten ist die MRT der Röntgenaufnahme sowohl bei unilateraler als auch bilateraler Aufnahme der Hand- und MCP-Gelenke signifikant in der Detektion progressiver Gelenkdestruktion überlegen, weshalb wir dies nicht als Einschränkung ansehen (Bo Jannik Ejbjerg *et al.*, 2005).

Zusammenfassend konnte mit dieser Studie gezeigt werden, dass der RAMRIS-5 sich auch bei früher RA zum Monitoring der Krankheitsaktivität vor und unter Therapie eignet. Um ein möglichst gutes *Outcome* für den Patienten zu erzielen, werden heutzutage in der Therapie der RA Treat-to-Target-Strategien mit dem Ziel der Krankheitsremission verfolgt. Das enge Monitoring der Krankheitsaktivität hat daher an Bedeutung gewonnen. Die Untersuchung mittels MRT kann dabei auch in der frühen Phase der Erkrankung helfen, die Befunde zu objektivieren und sensitiv schon früh ein möglicherweise unzureichendes Ansprechen auf die Therapie anzuzeigen. Der objektive Vergleich von Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten ist dabei essenziell und kann durch den RAMRIS-5 vereinfacht werden. In Anbetracht des geringeren Zeitaufwandes kann der RAMRIS-5 daher potenziell die Anwendung der MRT im klinischen Algorithmus bei Diagnostik und *Follow-up*-Untersuchungen bei RA unterstützen.

4.2 Evaluation des PsAMRIS-6: ist der verkürzte PsAMRIS ein geeignetes Tool zum Therapiemonitoring bei etablierter PsA?

Das breiter werdende Spektrum an Therapieoptionen zur Behandlung der PsA macht eine genaue Diagnostik und Risikostratifizierung der Patienten immer wichtiger. Die frühe Diagnostik der PsA mit konsequenterweise frühem Therapiebeginn ist entscheidend für ein möglichst gutes *Outcome* (Haroon *et al.*, 2015; Kim *et al.*, 2017; McHugh, 2015; Raychaudhuri *et al.*, 2017). *Treat-To-Target*-Strategien sind auch bei der PsA konventionellen Therapieregimen überlegen und werden kontinuierlich optimiert (Coates and Helliwell, 2015). Im Sinne der frühen und verlässlichen

Detektion von Gelenkentzündungen und Krankheitsaktivität findet die MRT heutzutage vermehrt im Rahmen der Diagnostik bei PsA Einsatz (Tan et al., 2015; Zubler et al., 2017).

Der 2009 von der OMERACT vorgeschlagene PsAMRIS ist der geläufigste MRT-Score zur Bewertung von psoriasis-arthritischen Befunden (Bøyesen et al., 2011c; Kampylafka et al., 2019; McQueen et al., 2009; Yanaba et al., 2015). Es handelt sich um einen semiquantitativen Score zur Erhebung an peripheren Gelenken. Der PsAMRIS ist zwar sensitiv und validiert für den Einsatz bei früher PsA (Bøyesen et al., 2011c; Glinatsi et al., 2015), wird aber aufgrund seines hohen Zeitaufwandes im klinischen Alltag selten verwendet. Aktuell ist er aber noch alternativlos, obwohl bereits von manchen Autoren eigene verkürzte Scores zum Einsatz in ihren Studien entwickelt wurden. So erhoben beispielsweise Feletar *et al.* im Rahmen einer MRT-Studie zum frühen Biologika-Therapiemonitoring nur die Subkategorien Knochenmarködem, Tenosynovitis und Synovialitis (Feletar et al., 2016). Sie bestimmten jedoch nicht die Korrelation mit dem PsAMRIS. Zuvor konnte unsere Arbeitsgruppe bereits zeigen, dass die verkürzte Variante des RAMRIS auf 5 Gelenke eine zeit- und ressourcensparende Alternative des herkömmlichen Scores darstellt (Schleich et al., 2015). In einem ähnlichen Ansatz verkürzten wir nun den PsAMRIS auf 6 anstatt 12 Gelenke, respektive 6 anstatt 24 Gelenkregionen. Wie zuvor erläutert (s. Kapitel 1.2.5) befällt die PsA bei peripherem Verlauf typischerweise die DIP-Gelenke oder kann in einem axialen Verteilungstyp einen Finger im Strahl beteiligen, häufig findet sich auch eine Kombination der Subtypen (Moll and Wright, 1973; Veale et al., 1994). Aufgrund dieser Erfahrungswerte, unserer Häufigkeitsanalyse MRT-morphologischer Pathologien in bestimmten Gelenkregionen sowie der berechneten Korrelationen entschieden wir uns, die DIP-Gelenke 2-5 sowie den kompletten 2. Strahl als einen der am häufigsten betroffenen Finger in den PsAMRIS-6 einzuschließen.

Wir konnten eine hohe Korrelation zwischen PsAMRIS-6 und PsAMRIS zur *Baseline* und zum *Follow-up* unter 6-monatiger TNF- α -Inhibitor-Therapie vermerken. Beide Scores zeigten mit einer durchschnittlichen Punktezunahme von 3% (PsAMRIS) bzw. 2,6% (PsAMRIS-6) nach 6 Monaten ein auf strukturelle Parameter bezogenes unzureichendes Therapieansprechen an.

In Bezug auf die Subkategorien der Bildgebungsscores ergibt sich in beiden Scores eine Verschlechterung im Bereich Synovialitis, periartikuläre Inflammation und Knochenerosion. Einzig die Flexor Tenosynovitis hat sich im *Follow-Up* gebessert. Wir stellten keine Knochenproliferationen fest, weshalb keine Aussage darüber gemacht werden kann. Das Knochenmarködem ist die einzige Subkategorie, in der sich PsAMRIS und PsAMRIS-6 unterscheiden: der Wert für das Ödem fällt im PsAMRIS (t0: 6,59; t1: 5,64), nimmt aber im PsAMRIS-6 zu (t0: 1,65; t1: 1,93). Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass es durch Auswahl häufig betroffener Prädispositions-gelenke im PsAMRIS-6 zu einer Überrepräsentation der Ödeme im Score kommt. Da es also eher zu einer Über- als Unterschätzung der Krankheitsaktivität kommt und vor dem Hintergrund der Bedeutung des Knochenmarködems als Präerosion (s. Kapitel 1.3.4.2), kann dies sogar eine

Stärke des PsAMRIS-6 darstellen, da er besonderen Fokus auf die Gelenkregionen legt, die für den erosiven Krankheitsprogress anfälliger sind.

Insgesamt bestätigen diese Ergebnisse den denkbaren Einsatz von PsAMRIS und auch PsAMRIS-6 als Scoring-Instrumente zum Therapiemonitoring.

McQueen *et al.* stellten eine unterschiedlich gute Performance des PsAMRIS je nach evaluiertes Gelenk fest: im Bereich der PIP- und insbesondere der DIP-Gelenke konnten lediglich die Synovialitis und die Flexor Tenosynovitis zuverlässig gescored werden (McQueen *et al.*, 2009). Dies würde eher für eine MCP-betonte Gelenkauswahl bei einem verkürzten PsAMRIS sprechen. Auch Ostergaard *et al.* und Glinatsi *et al.* stellten aufgrund von schlechter Bildauflösung bzw. Schwierigkeiten in der Befundung sehr kleiner anatomischer Bereiche eine geringe Tendenz zu Veränderungen in den DIP-Gelenken und höhere Fehlerquoten in der Befundung fest (Glinatsi *et al.*, 2015; Ostergaard *et al.*, 2009). In unserer Studie arbeiteten wir allerdings mit Hochfeld-3T-MRT und einer speziellen 16-Kanal-Handspule, wodurch wir die Bildauflösung auch im Bereich der DIP-Gelenke stark steigern konnten (vgl. hierzu die Beispielbilder Abb. 1, 4). Es ist bekannt, dass die PsA häufig und auch gerade in frühen Stadien die DIP-Gelenke befällt (Tan and McGonagle, 2010; Veale *et al.*, 1994). Wir konnten eine starke Korrelation des PsAMRIS-Subscores der DIP-Gelenke mit dem PsAMRIS-Gesamtscore feststellen (T0: $r = 0,90^{**}$, T1: $r = 0,93^{**}$). Daher entschieden wir uns für einen DIP-betonten verkürzten Score zur Verwendung im HF-MRT. Eine weitere Evaluation im NF-RT ist wünschenswert.

Ein nächster wichtiger Punkt ist, dass die PIP- und DIP-Gelenke häufiger arthrotisch verändert sind und es aktuell noch nicht möglich ist, allein durch die Bildgebung zu erkennen, ob eine Entzündungsreaktion auf dem Boden einer Arthrose oder der PsA entstanden ist (Tan *et al.*, 2006). Dies mag an Limitationen der Bildgebungstechniken liegen, aber möglicherweise zu einem gewissen Anteil auch an mikroanatomischen Ähnlichkeiten in der Krankheitsentstehung (Braun *et al.*, 2013). Dadurch kann es zu einer Fehlinterpretation der sichtbaren Pathologien - arthrotische Veränderungen werden der PsA zugeschrieben - und damit Überbewertung der PsA-bezogenen Pathologien an diesen Gelenken kommen.

Einerseits konnten Tan *et al.* aber zeigen, dass es im Rahmen der PsA zu einer deutlich stärkeren Entzündungsreaktion kommt als bei der Arthrose. In ihrer HF-MRT-Studie konnte durch die MRT der DIP-Gelenke bei 85,7% der Patienten die richtige Diagnose gestellt werden (Tan *et al.*, 2006, p.). Andererseits umfasst der PsAMRIS-6 sehr krankheitstypische Merkmale der PsA wie die Tenosynovitis und die Periartikuläre Inflammation, die im Rahmen einer Arthrose selten auftreten und unter Verwendung von Kontrastmittel zuverlässig dargestellt werden können. Daher halten wir einen Score, der die PIP- und DIP-Gelenke umfasst, für verlässlich, um die tatsächliche Krankheitsaktivität bei der PsA abzubilden.

Aktuell gibt es keine weiteren MRT-basierten Scores für die PsA. Ein Vergleich erfolgt deshalb mit Röntgen- und Sonografie-basierten Scores.

Der US-7 (s. Kapitel 1.3.2) wurde zwar initial für die RA zur ergänzenden Therapiekontrolle entwickelt, findet aber auch bei der sonographischen Beurteilung der PsA Anwendung (Backhaus et al., 2009). Er umfasst nur die Kategorien Synovialitis, Knochenerosion und Tenosynovitis, was der Heterogenität der PsA mit ihren artikulären und extraartikulären Manifestationen nur limitiert gerecht werden kann. So werden im US7 weder DIP-Gelenke noch Entesen evaluiert.

Der von Gutierrez *et al.* entwickelte „5 Targets Power Doppler for Psoriatic Disease (5TPD)“ (Gutierrez et al., 2012) fokussiert sich auf die 5 Zielgrößen Gelenke, Sehnen, Entesitis, Haut und Nägel. Diese werden jeweils in der Lokalisation befundet, wo sie initial mit dem stärksten Powerdoppler-Signal auftreten. Das bedeutet, dass nur jeweils eine anatomische Lokalisation für jede Zielgröße untersucht wird, weshalb der Score die gesamte aktuelle Krankheitsaktivität nicht umfassend abbilden kann.

Ficjan *et al.* schlugen den PsASOn22/13 für die Sonografie von Händen und Füßen bei PsA vor (Ficjan et al., 2014). Der PsASOn22 umfasst jeweils bilateral den gesamten 2. und 3. Strahl, das MCP-Gelenk 5, das Handgelenk, das Knie und zwei Gelenke am Fuß. Der PsASOn13 wird unilateral an der dominanten Seite erhoben an den MCP 2 und 5, PIP 1-3, dem Knie und fünf Gelenken am Fuß. Die Fingergelenke sowie das Knie werden von dorsal und palmar gescored, um die Sensitivität für PsA-spezifische Pathologien zu erhöhen. Weiterhin werden in beiden Varianten die Entesen am Epicondylus lateralis und der distalen Patella befundet. Was die Auswahl der Fingergelenke angeht, sieht man auch hier einige Übereinstimmungen zwischen unserem PsAMRIS-6 und dem PsASOn-Score, da beide Scores MCP-, PIP- und DIP-Gelenke unter Einschluss des 2. Strahls umfassen. Der PsAMRIS sieht lediglich für die Kategorie periartikuläre Inflammation eine Differenzierung in palmare und dorsale Anteile vor. Healy *et al.* konnten in einer MRT-Studie zeigen, dass es im Rahmen einer Daktylitis zu einem zirkumferentiellen Weichteilödem kommt (Healy et al., 2008), weshalb eine Unterscheidung in dorsale und volare Anteile überflüssig erscheint und in unserem PsAMRIS-6 nicht mehr vorgesehen ist.

Der von Wassenberg *et al.* entwickelte „Psoriatic Arthritis Ratingen Score (PARS)“ ist der einzige speziell für die PsA entwickelte Bildgebungsscore für Röntgenaufnahmen. Hierbei werden zwei Pathologien an 40 Gelenken der Hände und Füße umfasst: Knochenerosion und -proliferation an allen MCP-, PIP- und DIP-Gelenken, Handgelenken, MTP-Gelenken 2-5 und Großzehengelenk (Wassenberg et al., 2001). Es handelt sich zwar um einen reliablen und sensitiven aber gleichzeitig sehr umfangreichen Score. Im klinischen Alltag sind solche Scoring-Verfahren in der Regel nicht einsetzbar.

Im Rahmen von PsA-Studien kamen in der Vergangenheit auch Röntgenscores zum Einsatz, die ursprünglich für die RA entwickelt wurden und leicht angepasst wurden, so beispielsweise

modifizierte Steinbrocker, Sharp, und Sharp-van der Heijde Scores (Heijde et al., 2005; Rahman et al., 1998). Sie unterscheiden sich von der jeweiligen Originalmethode durch den Einschluss zusätzlicher Gelenkregionen (DIP-Gelenke) oder Kategorien (Gelenkspalterweiterung) (Kavanaugh et al., 2006; Mease et al., 2004). Auch hier zeigt sich also ein DIP-betonter Ansatz zur Adaptation der Scores an die PsA, was uns in der Entwicklung eines DIP-betonnten verkürzten PsAMRIS bestärkt.

Wir konnten zeigen, dass es unter Verwendung des PsAMRIS-6 zu einer signifikanten Zeiterparnis von durchschnittlich 62,8% in der Erhebung des Scores, von 5,22 Minuten (PsAMRIS) auf 1,94 Minuten (PsAMRIS-6) pro Patient und Untersuchungszeitpunkt, kommt.

Zusammenfassend kann der PsAMRIS-6 eine zeit- und ressourcensparende Alternative für das semiquantitative Scoring PsA-typischer Gelenk- und Weichteilveränderungen der Hände im HF-MRT darstellen. Um die Versorgung der Patienten mit PsA weiter zu verbessern, ist das Therapieziel der Krankheitsremission anzustreben – dies macht eine möglichst vollständige Evaluation der Krankheitsaktivität erforderlich. Insbesondere in der Frühphase der Erkrankung ist die MRT hierfür besonders sensitiv. Der PsAMRIS-6 kann MRT-Untersuchungen verschiedener Zeitpunkte vergleichbarer machen und dank seinem überschaubaren zeitlichen Aufwand die Implementierung der MRT im klinischen Alltag fördern.

Da die PsA eine sehr heterogene und komplexe Erkrankung ist, stellt sich abschließend die Frage ob es überhaupt möglich ist, einen einzigen sensitiven und zeitsparenden Score für alle verschiedenen Krankheitsverläufe zu entwerfen - anders als z.B. bei der RA. Der Bedarf an Scoringssystemen für die PsA ist hoch, weshalb sich möglicherweise in Zukunft verschiedene Scores je nach Befallsmuster etablieren werden. Wir haben in der Entwicklung des PsAMRIS-6 sowohl transversale (DIP-betonnte) als auch longitudinale (strahlbefallende) Verläufe berücksichtigt. Der vereinfachte PsAMRIS-6 kann daher besonders im Rahmen peripherer Verlaufsformen der PsA verwendet werden. Die Validität des PsAMRIS-6 sollte im Rahmen zukünftiger Studien an anderen Kohorten überprüft werden, um die Anwendung des vereinfachten Scores als Tool zum Therapiemonitoring bei PsA zu unterstützen.

4.3 Eignet sich das MRT zur Kontrolle des Therapieverlaufs?

Die konventionelle Röntgenaufnahme gilt immer noch als Goldstandard in der Diagnostik, *Staging* und *Follow-up* bei Patienten mit RA und PsA. So wird es auch immer noch von der *U.S. Food and Drug Administration* und der Europäischen Arzneimittel-Agentur gefordert (European Medicines Agency, 2017). Dahingegen ist die MRT nicht nur in der Darstellung früher Erosionen sondern auch deren Vorläufer wie Knochemarködem, Synovialitis und Flexor Tenosynovitis deutlich sensitiver als die Radiographie (Colebatch et al., 2013; Taouli et al., 2004). In Zeiten einer immer bedeutsameren frühen Diagnosestellung und Therapieeinleitung dient das MRT der

frühzeitigen strukturellen Absicherung der Diagnose und des Therapieansprechens bei Arthritiden.

Als Fazit dieser Arbeit kann festgehalten werden, dass die Beurteilung des Therapieverlaufes bei früher RA und etablierter PsA mittels HF-MRT möglich ist. Wir konnten bereits kleine, beginnende entzündliche Veränderungen der Hand- und Fingergelenke aufdecken und deren Entwicklung im Beobachtungszeitraum semiquantitativ objektivieren.

In der frühen RA-Kohorte unter Neueinstellung der DMARD Therapie konnten wir bereits nach 3 Monaten einen deutlichen Rückgang der Synovialitis und des Knochenmarködems abbilden. Da es sich hierbei um weichteilige Entzündungen handelt war dieser Rückgang auch erwartet worden. Veränderungen der Knochenerosionen als Parameter für Strukturschäden waren deutlich verzögert bzw. gar nicht darstellbar, was der Annahme entspricht, dass es sich um irreversible Knochenstrukturen handelt. Innerhalb der ArthroMark-Kohorte war es uns dank mehr Untersuchungszeitpunkten auch möglich, mit Hilfe der HF-MRT verschiedene Phasen im Symptommrückgang innerhalb der ersten 6 Monate festzustellen (s. Kapitel 3.1.2): bei 2/3 der Patienten trat nach 3 Monaten eine Besserung des RAMRIS ein, durchschnittlich sank der RAMRIS um 6,69%. Nach 6 Monaten stieg der Score bei etwa 1/3 der Patienten wieder an, durchschnittlich kam es zu einer Zunahme um 1,17%. In den ersten 3 Monaten kommt es also zur stärksten Veränderung mit einer um den Faktor 5,7 mal schnelleren Änderungsrate als im weiteren Beobachtungszeitraum. In der Kohorte etablierter PsA-Patienten unter 6-monatiger Biologika-Therapie ließen sich in der MRT die rückgängige Flexor Tenosynovitis und das Knochenmarködem als weichteilige Veränderungen darstellen. Gleichzeitig zeigte sich eine Zunahme der Erosionen, der Synovialitis und der periartikulären Inflammation. Der PsAMRIS als Summenscore zeigte hier ein Änderungsverhalten mit einer Zunahme um 3% im Beobachtungszeitraum, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass es sich um eine Kohorte schwer und bereits längerfristig erkrankter PsA-Patienten mit MTX-refraktärem Krankheitsverlauf handelt.

Analog zu unserer Studie untersuchten Poggenborg *et al.* in einem 12-monatigen Zeitraum das Therapieansprechen auf Biologika bei PsA-Patienten im NF-MRT unter Verwendung des PsAMRIS. Klinisch hatten nach 12 Monaten 56% der Patienten auf TNF- α -Inhibitoren angesprochen, hierunter sprachen die Flexor Tenosynovitis (signifikante Abnahme nach 6 Wochen) und das Knochenmarködem (signifikante Abnahme nach 4 Monaten) am schnellsten auf die Therapie an. Alle Patienten zeigten nach 12 Monaten eine persistierende Synovialitis, die periartikuläre Inflammation und die Knochenerosionen zeigten keine signifikante Veränderung (Poggenborg *et al.*, 2014). Diese Ergebnisse decken sich mit denen unserer Studie und können auf ein unzureichendes Therapieansprechen hindeuten, aber auch auf ein zu kurzes *Follow-up* in unserem Studiendesign.

Die Sonografie ist zwar auch stark in der Darstellung der Weichteile und besticht durch ihre hohe Verfügbarkeit (*bedside imaging*), schnelle Durchführbarkeit und Kosteneinsparung. Ihre Hauptlimitation liegt allerdings in der Unfähigkeit, Knochen zu penetrieren, wodurch nicht alle Gelenkanteile darstellbar sind. Dadurch entfällt auch die Möglichkeit das Knochenmarködem darzustellen. Dohn *et al.* konnten zeigen, dass auch die Sensitivität in der Detektion von Erosionen niedriger ist als im CT oder MRT (Døhn *et al.*, 2013). Die Sonografie stellt daher keine geeignete Alternative zur besonders im Bereich kleiner und früher Veränderungen aussagekräftigen MRT dar.

In der Literatur finden sich dementsprechend zahlreiche Therapiestudien bei RA und PsA mit bildmorphologischem Therapiemonitoring via MRT (Conaghan *et al.*, 2016, n.d.; Haavardsholm *et al.*, 2009; Jarrett *et al.*, 2006; Ostergaard, 2005; Poggenborg *et al.*, 2014; Quinn *et al.*, 2005; Schiff *et al.*, 2007). Die meisten verwenden mit Fokus auf die kleinen Gelenke der Hand das HF-MRT mit einer Feldstärke von 1,5T (Coates *et al.*, 2012b).

Das HF-MRT besticht insgesamt im Vergleich zum NF-MRT durch sein besseres Signal-zu-Rausch-Verhältnis und durch seine höhere räumliche Auflösung (Loew *et al.*, 2000; Sutera *et al.*, 2015; Wieners *et al.*, 2007). Die Aufnahmezeit ist kürzer, sodass es zu weniger Bewegungsartefakten kommt (B. J. Ejbjerg *et al.*, 2005; Loew *et al.*, 2000). Dank größerem Sichtfeld lassen sich im HF-MRT das Handgelenk und die Finger gleichzeitig abbilden. Insgesamt führt dies durch die verkürzte Untersuchungszeit zu einer höheren Akzeptanz seitens des Patienten.

Zahlreiche MRT-Studien, die NF- und HF-MRT an RA-Patienten miteinander vergleichen, ergeben eine ähnliche Sensitivität beider Verfahren in der Detektion von Erosionen und Synovialitis bei deutlich überlegener Sensitivität des HF-MRT in der Darstellung des Knochenmarködems (Bird *et al.*, 2007; B. J. Ejbjerg *et al.*, 2005; Feletar *et al.*, 2016; Schirmer *et al.*, 2007; Sormaala *et al.*, 2011; Taouli *et al.*, 2004; Wieners *et al.*, 2007). Ähnliche Ergebnisse erzielten Feletar *et al.* an einer PsA-Kohorte in einer Vergleichsstudie von NF- und HF-MRT, bei der im NF-MRT nur eines von acht Knochenmarködem aus dem HF-MRT detektiert werden konnte (Feletar *et al.*, 2016). Gerade das Knochenmarködem ist als Vorläuferläsion von Erosionen von besonderer Bedeutung in der Frühphase der PsA und RA. Wir konnten im Rahmen unserer Studie für beide Kohorten einen Rückgang des Knochenmarködems unter Therapie im HF-MRT darstellen. Dies deutet auf ein Therapieansprechen zumindest in Bezug auf diese Pathologie hin, was im NF-MRT nicht erkannt worden wäre.

Andere nicht-RA-spezifische Studien konnten zeigen, dass das HF-MRT dem NF-MRT in der Darstellung kleiner anatomischer Strukturen, wie z.B. dem posterioren inter-malleolar Band, überlegen ist (Sutera *et al.*, 2015, p.). Dies führt zur Annahme, dass das HF-MRT auch in der Darstellung kleiner Finger- und Handwurzelgelenke bei RA und PsA überlegen ist. Die detailgenaue Darstellbarkeit kleiner Gelenkpathologien im HF-MRT lässt sich auch in den

Beispielbildern in dieser Arbeit erkennen (z.B. die Nagelbeteiligung bei PsA, s. Kapitel 1.2.5). Obwohl einige vorangegangene Studien das NF-MRT für eine geeignete Alternative halten (Sormaala et al., 2011; Wieners et al., 2007), besteht kein Zweifel, dass im HF-MRT detailgenauere, räumlich besser aufgelöste Bilder entstehen, die anatomisch kleine Veränderungen genauer abbilden können und zuordenbar machen. Das HF-MRT stellt sich als sensitive Bildgebungsmethode zum Therapiemonitoring dar und sollte, wenn die höhere Feldstärke verfügbar ist, dem NF-MRT vorgezogen werden.

Hinterfragt werden soll an dieser Stelle kurz die Verwendung von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel: dieses ist in der Regel für eine sensitive Darstellung entzündlicher Veränderungen bei muskuloskelettalen Erkrankungen – unabhängig davon, ob mit Hoch- oder Niederfeldtomographen gearbeitet wird - auch heute noch erforderlich und wird zum Beispiel von der OMERACT empfohlen (Ostergaard et al., 2009; Østergaard et al., 2017). In Anbetracht von in post-mortem Studien entdeckten intracerebralen Gadolinium-Ablagerungen insbesondere nach wiederholten Gadolinium-Applikationen wird die Verwendung dieses Kontrastmittels aktuell kontrovers diskutiert (Gulani et al., 2017). Das tatsächliche Gesundheitsrisiko, was von den intracerebralen Ablagerungen zu Lebzeiten ausgehen mag, ist nicht bekannt. Daher sollte der Einsatz von gadoliniumhaltigem KM nicht unreflektiert und nur nach genauer Risikoabwägung erfolgen. Momentan wird intensiv an kontrastmittelfreien Sequenzen geforscht, was möglicherweise in Zukunft die MRT-Diagnostik noch risikoärmer gestalten wird.

4.4 Korrelation der radiologischen, klinischen und laborchemischen Parameter – ist subklinische Inflammation darstellbar?

Das Aufhalten der Krankheitsprogression, ergo das Erreichen einer kontinuierlichen Remission, ist das oberste Ziel einer antirheumatischen Therapie bei RA und PsA (Smolen et al., 2018a, 2016b; Tucker et al., 2018). Die Krankheitsremission wird dabei in der Regel anhand klinischer Kriterien definiert (Felson et al., 2011; Mease and Coates, 2018). Diese wurde durch die erfolgreiche Anwendung von modernen therapeutischen *treat-to-target*-Strategien in Studien und in der klinischen Praxis in den letzten Jahren immer häufiger erreicht (Emery et al., 2008). Trotz gutem klinischen Ansprechen, z.B. im Sinne einer DAS-28-Remission, konnten in der Mehrzahl der Studien in einer beträchtlichen Anzahl von Fällen persistierende oder progressive radiologische Gelenkpathologien in der MRT gezeigt werden (Feletar et al., 2016; Gandjbakhch et al., 2011; Tuyt et al., 2010). Möglicherweise ist eine subklinische Inflammation der Grund für diesen stillen Progress (*silent progression*) – ein Phänomen, das in den vergangenen Jahren in den wissenschaftlichen Fokus gerückt ist (Her and Kavanaugh, 2014; Hetland et al., 2010; Møller-Bisgaard et al., 2015). Folglich stellt sich die Frage, ob moderne Bildgebungsmethoden, insbesondere die

MRT, hilfreich sind, subklinische Inflammation darzustellen und somit neue Remissionskriterien um diese erweitert werden sollten (Coates et al., 2018; Sewerin et al., 2017; van der Heijde, 2012). Auch im Rahmen der vorliegenden Studie konnte die Bildgebung mittels HF-MRT in vielen Fällen subklinische Inflammation darstellen.

In der ArthroMark-Kohorte waren CRP, DAS-28, RAMRIS und RAMRIS-5 initial am höchsten und fielen im 3 Monats-*Follow-up* unter MTX-Therapie als Indikator für ein Therapieansprechen ab. Im 6-Monats-*Follow-up* fielen CRP und DAS-28 weiter, wohingegen RAMRIS und RAMRIS-5 leicht anstiegen. Folglich gab es keine signifikante Korrelation zwischen den radiologischen und den klinischen und laborchemischen Werten. Nach 6 Monaten waren 70% der RA-Patienten in DAS28-Remission, bei 40% der Patienten kam es aber gleichzeitig zu einem Progress der MRT-Pathologien. Dies stimmt mit früheren Studienergebnissen aus unserer Arbeitsgruppe überein (Schleich et al., 2015; Sewerin et al., 2017): Sewerin *et al.* konnten über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr bei 40% der RA-Patienten zunehmende RAMRIS-Scores und Knochendestruktionen in der MRT trotz Verbesserung des DAS28 oder EULAR-Remission feststellen.

Bereits 1999 beschrieben McQueen *et al.* die Diskrepanz zwischen klinischer Besserung bei magnetresonanztomographischem Krankheitsprogress in einer frühen RA-Kohorte (McQueen et al., 1999). Seitdem konnten zahlreiche Studien zeigen, dass struktureller Progress bzw. Krankheitsaktivität in der MRT trotz klinischer Krankheitsremission bei der RA häufig auftritt (Brown et al., 2008, 2006; Gandjbakhch et al., 2011; Molenaar et al., 2004; Mulherin et al., 1996; Saleem et al., 2009; Scirè et al., 2009; Tan and Conaghan, 2011). Baker *et al.* konnten darüber hinaus an einer RA-Kohorte unter TNF- α -Inhibitor-Therapie zeigen, dass frühe MRT-Läsionen (also hohe *Baseline*-Scores und wenig Besserung nach 6 Monaten) völlig unabhängig von klinischen (DAS28) und laborchemischen Werten (CRP) einen radiologische Progression der folgenden zwei Jahre voraussagen können (Baker et al., 2014).

Insgesamt zeichnet sich ein ähnliches Bild in Bezug auf unsere PsA-Kohorte ab: bei bereits niedrigen Ausgangswerten der klinischen Parameter CRP und DAS-28 fallen diese im *Follow-up* von 6 Monaten weiter. Nach 6 Monaten befinden sich alle Patienten in DAS28-Remission, wohingegen sowohl PsAMRIS als auch PsAMRIS-6 durchschnittlich leicht ansteigen, insgesamt weisen 46% der Patienten progrediente strukturelle Defekte auf. Dementsprechend korrelieren auch hier die klinischen und laborchemischen nicht mit den radiologischen Werten. Zahlreiche Studien zur PsA in der Vergangenheit erzielten analoge Ergebnisse mit Krankheitsprogress trotz klinischem Ansprechen auf die Therapie (Anandarajah et al., 2010, 2008; Feletar et al., 2016; Marzo-Ortega et al., 2007; Yanaba et al., 2015). Beispielsweise Anandarajah *et al.* detektierten analog wie wir unter 6-monatiger TNF- α -Inhibitor-Therapie persistierende magnetresonanztomographische

Krankheitsaktivität, insbesondere persistierende Synovialitis, trotz klinischem Ansprechen bei PsA-Patienten (Anandarajah et al., 2010).

Die fehlende Korrelation zwischen Klinik, Laborwerten und Bildgebung kann durch die Überlegenheit der MRT in der Detektion RA-/PsA-assoziiierter Pathologien im Vergleich zu klinischer oder laborchemischer Untersuchung begründet werden (Schleich et al., 2015). Das MRT ist schließlich sehr sensitiv auch im Bereich kleinster Pathologien (Colebatch et al., 2013). Daher kann die fehlende Korrelation im Rahmen unserer Studie auch einen Hinweis auf eine *silent progression* darstellen, also ein Fortschreiten der destruktiven Krankheitsprozesse trotz klinischer Besserung (Baker et al., 2014; Sewerin et al., 2014). Das könnte einen bedeutungsvollen Zuegewinn an Informationen durch die Verwendung moderner Bildgebungsverfahren wie der MRT in der Frühphase der Arthritis bedeuten. Die Darstellung der aktuellen Krankheitsaktivität scheint erst durch die Bildgebung komplettiert zu werden, denn klinische Scores wie der DAS28 und laborchemische Parameter können nur einen Teil des Krankheitsprogresses abbilden.

Andere Autoren argumentieren dagegen eher mit einer zu niedrigen Spezifität und damit möglicherweise Überbewertung der Pathologien in der MRT. Das Review von Mangnus *et al.* zeigte die hohe Prävalenz von Pathologien in der MRT in der Normalbevölkerung auf: von 516 symptomfreien Personen hatten bis zu 52% Erosionen, 27% Synovialitis und 0-16% ein Knochenmarködem (Mangnus et al., 2015). Boeters *et al.* konnten zeigen, dass die Scores für Erosionen bei Menschen mit und ohne RA stark überlappen und sogar RA-spezifische Läsionen in MCP-, PIP-, MTP- und Handgelenken (Heijde et al., 2013) in beiden Gruppen auftreten (Boeters et al., 2018). Diese neueren Erkenntnisse haben die EULAR dazu veranlasst, 2016 die MRT aus ihren Empfehlungen zu löschen. Sie empfiehlt weitere Studien um den Stellenwert der MRT in der Diagnostik früher Arthritiden zu definieren (Combe et al., 2017).

Agten *et al.* und Zubler *et al.* hingegen fanden im Vergleich von RA/PsA-Patienten zu einer Vergleichsgruppe aus der asymptomatischen Normalbevölkerung im 1,5-T-MRT lediglich häufige Flüssigkeitsansammlungen in der Sehnenscheide der Flexoren in beiden Gruppen, jedoch ohne Kontrastmittelenhancement in der gesunden Kontrollgruppe. Die Arthritis-typischen Befunde Erosion, Knochenmarködem, Synovialitis oder Weichteilödem traten in der asymptomatischen Gruppe nicht bzw. nur in einzelnen Ausnahmen auf (Agten et al., 2018; Zubler et al., 2017).

In Bezug auf klinische Krankheitsaktivitätsscores wie den DAS-28 als Remissionskriterium ist ein Schwachpunkt und gleichzeitig ein wichtiges Kriterium – das gilt für DAS28 genauso wie SDAI/CDAI oder PsARC –, dass diese neben den Akute-Phase-Proteinen stark durch die Selbsteinschätzung des Patienten beeinflusst werden. Diese ist von ihrer Natur her subjektiv und hängt auch vom allgemeinen, aktuellen Empfinden des Patienten ab.

Außerdem fließt die Akute-Phase-Reaktion in Form von CRP/BSG in den Score ein. Diese wird direkt durch die Therapie zum Beispiel mit TNF- α -Inhibitoren unterdrückt. Die niedrigen

DAS28-Scores können daher zumindest teilweise durch die niedrigen CRP-Werte erklärt werden. Gerade bei der PsA sind niedrige CRP-Werte nicht untypisch, da die Akute-Phase-Reaktion im Gegensatz zur RA häufig nur phasenweise und nur geringgradig erhöht ausfällt (Gladman et al., 1987; Ramonda et al., 2013).

Der Einsatz begleitender Kortikosteroide insbesondere in der frühen RA-Kohorte zum Beginn der MTX-Therapie ist ein weiterer diskutabler Erklärungsansatz. Möglicherweise ist dadurch ein klinische und serologische Besserung früher eingetreten als im MRT-Bild, welches hinterher hinkt (Pongratz, 2016).

Ein weiterer Erklärungsansatz der niedrigen DAS28-Werte der PsA-Kohorte kann sein, dass der DAS-28 als RA-Aktivitätsscore nicht alle PsA-typischen Gelenke erfasst, so werden zum Beispiel die DIP-Gelenke nicht untersucht. Dies kann zu falsch-niedrigen Werten führen. Zum Vergleich sehen die eigens für die PsA entwickelten *PsA Response Criteria* (PsARC) die Untersuchung von 68 (schmerzhafte Gelenke) bzw. 66 (geschwollene Gelenke) vor (Mease, 2011). Der DAS28 wird allerdings von der EULAR als Kriterium des Therapieansprechens vorgeschlagen und wurde in vorangegangenen Studien erfolgreich im Rahmen der PsA angewandt (Fransen et al., 2006), weshalb auch wir uns für diesen Krankheitsaktivitätsscore entschieden. Ähnliche Ergebnisse wie wir erzielten Poggenborg *et al.* aber auch unter Verwendung des PsARC statt des DAS-28: PsA-Patienten, die entsprechend der PsARC klinisch auf eine Adalimumab-Therapie angesprochen hatten, wurden 2 Jahre durch MRT, CT und Röntgen der Hände nachverfolgt und zeigten zwar einen Rückgang entzündlicher MRT-Parameter, die Mehrheit der Patienten wies aber persistierende signifikante Zeichen der Gelenkentzündung auf (Poggenborg et al., 2014).

Aber auch in Bezug auf die RA scheint der DAS-28 die Krankheitsaktivität eher zu unterschätzen: Schoels *et al.* konnten an einer RA-Kohorte zeigen, dass über die Hälfte der RA-Patienten in DAS-28 Remission durch Verwendung eines alternativen Krankheitsaktivitätsscores, z.B. den SDAI, in eine höhere Kategorie der Krankheitsaktivität fielen (Schoels et al., 2017). Auch Tuyl *et al.* bemängeln häufige signifikante residuelle Krankheitsaktivität bei RA-Patienten in DAS28-Remission (Tuyl et al., 2010). Es stellt sich also die Frage, wie zuverlässig der DAS28 überhaupt eine Remission abbilden kann.

Zusammenfassend bestätigen unsere Ergebnisse den Zusatznutzen der sensitiven Bildgebung im HF-MRT für die genaue Beurteilung des tatsächlichen Krankheitszustandes. Bei über 40% unserer Patienten konnte eine subklinische Inflammation im HF-MRT aufgedeckt werden. Zukünftige Studien werden den prognostischen Wert von Krankheitsaktivität/-progress in der MRT trotz klinischer Remission überprüfen müssen, um abschließend bewerten zu können, ob der DAS28 alleine remissionsdefinierend eingesetzt werden kann, oder ob Therapieziele bei der RA und PsA um MRT-Remissionskriterien erweitert werden müssen.

4.5 Limitationen

Im Rahmen der Auswertung der ArthroMark- und ADAM-Studien sind verschiedene Limitationen klar geworden, welche bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten. Dadurch, dass wir großen Wert auf die Vergleichbarkeit innerhalb der Patienten legten, schlossen wir nur Patienten mit früher, bisher untherapierter RA und mit 3 MRT-Untersuchungen in die ArthroMark-Kohorte bzw. nur PsA-Patienten mit einer Daktylitis unter Umstellung von DMARD auf TNF- α -Inhibitoren in die ADAM-Kohorte ein. Es handelt sich daher um sehr homogene aber recht kleine Kohorten (ArthroMark t0: n=28, t2: n= 23; ADAM t0: n=17, t1: n=13). Größere Patientenkollektive müssten untersucht werden, um zu zeigen, ob RAMRIS-5 bzw. PsAMRIS-6 valide und verlässliche Alternativen zu den herkömmlichen Scores darstellen.

Gerade in Bezug auf die mangelnde Korrelation zwischen klinischen und radiologischen Befunden sind weitere Studien nötig, um zu zeigen, ob sich der fehlende Zusammenhang auch in größeren Kohorten findet und eine *silent progression* eine mögliche Erklärung darstellt. Ein längerer *Follow-up*-Zeitraum als der bei uns angewendete 6-Monatige wäre wünschenswert, um die Wirkung der Therapie längerfristig beurteilen zu können. Insbesondere sollte der Zeitraum ohne simultane Glucocorticoidtherapie länger beobachtet werden, um zu differenzieren, ob sich gewisse therapeutische Effekte eher auf das DMARD oder die Glucocorticoide zurückführen lassen. Nichtsdestotrotz sei an dieser Stelle gesagt, dass im Sinne der *treat-to-target*-Therapiestrategie eine Krankheitsaktivität unter MTX-Therapie über einen längeren Zeitraum als 6 Monate nicht toleriert werden sollte und zu einer Therapieumstellung veranlassen sollte (Smolen et al., 2018b), weshalb der Beobachtungszeitraum von 6 Monaten durchaus klinische Relevanz hat.

Eine weitere Einschränkung ist die fehlende Intrarater-Analyse in Bezug auf den RAMRIS-5 und die fehlende Interrater- und Intrarater-Analyse in Bezug auf den PsAMRIS-6.

Die OMERACT veröffentlichte 2005 Bildatlanten zur Erhebung der Gelenkpathologien im RAMRIS, wodurch die Reliabilität des Scores stark verbessert werden konnte (Conaghan et al., 2005; B. Ejlertsen et al., 2005). Für den RAMRIS konnten verschiedene Studien seitdem eine hohe Inter- und Intrarater-Reliabilität zeigen (Bird et al., 2003; P. Conaghan et al., 2003; Crowley et al., 2011; Lassere et al., 2003). Gleiches gilt für den PsAMRIS: Boyesen *et al.*, McQueen *et al.* und Glinatsi *et al.* zeigten eine gute bis sehr gute Intra- und Interrater-Reliabilität für die Erhebung des Gesamtscores (Boyesen et al., 2011c; Glinatsi et al., 2015; McQueen et al., 2009). Für die Erhebung des PsAMRIS publizierte die OMERACT eine Anleitung mit einigen Beispielpathologien mit jeweiligem Punktescore (Ostergaard u. a. 2009). Aufgrund der guten Einarbeitung der Bildauswerter im Vorhinein unserer Studie – unter anderem anhand der eben genannten Anleitungen bzw. Atlanten zur Erhebung der Scores – und der Entscheidung im Konsens konnten subjektive Einflüsse weitestgehend vermieden werden und eine hohe Qualität der Bildauswertung

erreicht werden. Daher gehen wir von hohen Intrarater- und Interrater-Reliabilität auch für den RAMRIS-5 und den PsAMRIS-6 aus, welche in weiteren Studien bestätigt werden sollte.

Die Aussagekraft beider Studien bezüglich der Therapiebewertung kann dahingehend kritisiert werden, dass weder die Dosis des DMARD (MTX/Etanercept) noch die der Begleitmedikation einheitlich vorgegeben und dokumentiert wurde. Der Einfluss von Glucocorticoiden, nichtsteroidalen Antiphlogistika und weiterer Medikamente auf die laborchemischen Parameter, das Befinden des Patienten und nicht zuletzt die Bildgebung kann daher nicht abschließend bewertet werden. Deshalb entschieden wir uns gegen detaillierte Analysen des Therapieregimes mit MTX bei früher RA bzw. Etanercept bei etablierter PsA.

In Bezug auf die ADAM-Kohorte lässt sich weiterhin feststellen, dass es sich durch das Einschlusskriterium der Daktylitis um eine Patientengruppe mit besonders schweren Verlaufsformen der PsA handelt. Dadurch konnte in unserer Kohorte mit besonders häufigem Auftreten gewisser Pathologien gerechnet werden: Sonografie- und MRT-Studien zeigen häufige Synovialitiden, Flexor Tenosynovitiden, Weichteilödeme und Enthesitiden in Wurstfingern (Bakewell et al., 2013; Healy et al., 2008; Kane et al., 1999; Olivieri et al., 2007). So kann es zu einer Überbewertung dieser Pathologien innerhalb des Scorings gekommen sein. Es bedarf einer Reevaluation des PsAMRIS-6 an einer größeren und weniger stark erkrankten Kohorte, um die erzielten Ergebnisse unserer Studie zu bestätigen und die externe Validität des Scores zu überprüfen.

Zudem muss die fehlende SRM-Analyse in Bezug auf PsAMRIS(-6) kritisiert werden. Anhand der SRM ließe sich die Fähigkeit des Scores, eine Veränderung im Laufe der Zeit zu detektieren (*sensitivity to change*), objektivieren.

Eine weitere Schwachstelle ist die fehlende Evaluation der Knochenproliferationen im Rahmen der ADAM-Studie. Da wir bei keinem der 17 Probanden solche Proliferationen feststellen konnten, war keine Aussage über diese Kategorie möglich. Die Angaben zur Prävalenz von Knochenproliferationen in früheren Studien gehen stark auseinander: MRT-morphologische Knochenproliferationen traten bei 7-48% der Patienten auf (Ghanem et al., 2007; Poggenborg et al., 2014; Zubler et al., 2017). Bei expliziten Fragestellungen zu Knochenproliferationen wurde das CT verwendet (Finzel et al., 2014; Simon et al., 2016). Weitere Studien sind notwendig, um zu determinieren, inwiefern das MRT die Beurteilung von Knochenproliferationen bei der PsA erlaubt. Um die Frage zu beantworten, ob RAMRIS/RAMRIS-5 und PsAMRIS/PsAMRIS-6 zu identischen Definitionen von Krankheitsaktivität, therapeutischen Entscheidungen und Remission führen, lässt sich zusammenfassen, dass weitere longitudinale Studien an größeren Patientenkohorten mit verschiedenen Verlaufsformen und Erkrankungsdauern nötig sind.

4.6 Schlussfolgerungen

Die MRT ist als Instrument zur Diagnosestellung und Therapiemonitoring bei RA und PsA geeignet und liefert non-invasiv und strahlungsfrei Informationen, die der klinischen Untersuchung oder anderen Bildgebungsmethoden verborgen bleiben – gerade auch in frühen Krankheitsstadien. Die Verwendung der Highfield-MRT ermöglichte uns die sensitive Darstellung früher Pathologien wie dem Knochenmarködem sogar im Bereich sehr kleiner Strukturen wie der DIP-Gelenke.

Zunehmend kommen MRT-Untersuchungen zur Messung des *Outcomes* in RA- und PsA-Therapiestudien zum Einsatz, weshalb standardisierte und validierte Scoring-Methoden an Bedeutung gewinnen. Nach Auswertung der ArthroMark- und ADAM-Studienergebnisse lässt sich festhalten, dass die von uns entworfenen verkürzten MRT-Scores RAMRIS-5 und PsAMRIS-6 vor sowie nach Therapieumstellung stark mit den herkömmlichen Scores RAMRIS bzw. PsAMRIS korrelieren. Sie eignen sich daher als zeit- und ressourcenschonende Varianten zur semiquantitativen Erhebung entzündlicher Gelenkveränderungen und zum Therapiemonitoring im Rahmen von rheumatoider Arthritis (RA) und Psoriasis-Arthritis (PsA).

Durch ihre Zeitersparnis können die verkürzten Scores den praktischen Einsatz der MRT über Studiensettings hinaus vereinfachen, somit die Akzeptanz der MRT im klinischen Alltag fördern und einen Beitrag zur Implementierung der MRT in die rheumatologische Praxis leisten.

Sowohl in Bezug auf die RA- als auch die PsA-Kohorte detektierten wir im 6-monatigen Beobachtungszeitraum eine Besserung der klinischen und serologischen Werte bei gleichzeitiger Verschlechterung der radiologischen Parameter. Dies interpretieren wir als subklinische Inflammation (*silent progression*), die letztlich nur durch sensitive Bildgebung wie der MRT dargestellt werden kann. Unsere Ergebnisse heben deshalb den Zusatznutzen der HF-MRT in der ganzheitlichen Erhebung der Krankheitsaktivität bei RA/PsA hervor.

Es stellt sich die Frage, ob klassische Definitionen der Krankheitsremission bei RA und PsA, die auf klinischen und laborchemischen Parametern basieren (z.B. DAS-28 Remission, ACR/EULAR-Remission für RA, PsARC-Remission), die tatsächliche Krankheitsaktivität unterschätzen und dementsprechend als Therapieziel unzureichend sind und neue Remissionskriterien und Therapieziele sinnvoll um MRT-Kriterien ergänzt werden können.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass die abschließende Bewertung des Therapieansprechens durch die MRT sinnvoll zu klinischen und laborchemischen Untersuchungen ergänzt wird und weniger Krankheitsprogressen (*silent progression*), also unzureichende Therapieeinstellungen, übersehen werden. So scheint das Therapiemonitoring via HF-MRT eine bessere Therapieeinstellung zu ermöglichen. Die von uns vorgeschlagenen verkürzten Scores RAMRIS-5/PsAMRIS-6 können die Anwendung der MRT in der klinischen Routine vereinfachen und

fördern, und somit die Versorgung der Patienten mit entzündlichen Arthritiden verbessern, was weniger Funktionseinschränkungen, ein besseres *Outcome* und letztlich auch Kosteneinsparungen bedeutet.

In den vergangenen Jahren haben sich durch die Entwicklung neuer Wirkstoffe und Therapiekonzepte wie „*treat-to-target*“ die therapeutischen Möglichkeiten in der Rheumatologie stark verändert. Schaut man zu anderen Fachdisziplinen, beispielsweise der Onkologie, kommen hier bereits heute auf die individuelle serologische, genetische und bildmorphologische Konstellation maßgeschneiderte Therapien zum Einsatz. Auch für die Rheumatologie ist die individualisierte, „personalisierte“ Medizin ein greifbares Ziel, um einen optimalen Einsatz der vielen therapeutischen Optionen für den einzelnen Patienten zu gewährleisten. Dies erfordert eine präzise Diagnostik und ein exaktes Therapiemonitoring – nicht nur klinisch, sondern auch strukturell - eines jeden Patienten. Die Bildgebung, insbesondere die MRT, wird nicht zuletzt auch im Sinne eines kosteneffektiven und risikoarmen Einsatzes moderner Therapeutika an Bedeutung gewinnen, da sie zur Krankheitseinschätzung bei Patienten mit Arthritiden unverzichtbar ist.

5 Literaturverzeichnis

Abdel Fattah, N.S.A., Hassan, H.E., Galal, Z.A., El Okda, E.S.E., 2009. Assessment of anti-cyclic citrullinated peptide in psoriatic arthritis. *BMC Res Notes* 2, 44. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-2-44>

Abrar, D.B., Schleich, C., Brinks, R., Goertz, C., Frenken, M., Schneider, M., Nebelung, S., Sewerin, P., 2020. Introduction of a Simplified Psoriatic Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (sPsAMRIS): A Potential Tool for Treatment Monitoring in Peripheral Psoriatic Arthritis. *Diagnostics* 10, 1093. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10121093>

Abrar, D.B., Schleich, C., Brinks, R., Goertz, C., Schneider, M., Nebelung, S., Sewerin, P., 2021. Differentiating rheumatoid and psoriatic arthritis: a systematic analysis of high-resolution magnetic resonance imaging features—preliminary findings. *Skeletal Radiol* 50, 531–541. <https://doi.org/10.1007/s00256-020-03588-5>

Agten, C.A., Roskopf, A.B., Jonczy, M., Brunner, F., Pfirrmann, C.W.A., Buck, F.M., 2018. Frequency of inflammatory-like MR imaging findings in asymptomatic fingers of healthy volunteers. *Skeletal Radiol*. 47, 279–287. <https://doi.org/10.1007/s00256-017-2808-1>

Akoglu, H., 2018. User's guide to correlation coefficients. *Turk J Emerg Med* 18, 91–93. <https://doi.org/10.1016/j.tjem.2018.08.001>

Albrecht, K., Callhoff, J., Zink, A., 2019. Long-term trends in rheumatology care : Achievements and deficits in 25 years of the German national rheumatology database. *Z Rheumatol* 78, 65–72. <https://doi.org/10.1007/s00393-019-0680-1>

Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A.J., Funovits, J., Felson, D.T., Bingham, C.O., Birnbaum, N.S., Burmester, G.R., Bykerk, V.P., Cohen, M.D., Combe, B., Costenbader, K.H., Dougados, M., Emery, P., Ferraccioli, G., Hazes, J.M.W., Hobbs, K., Huizinga, T.W.J., Kavanaugh, A., Kay, J., Kvien, T.K., Laing, T., Mease, P., Ménard, H.A., Moreland, L.W., Naden, R.L., Pincus, T., Smolen, J.S., Stanislawska-Biernat, E., Symmons, D., Tak, P.P., Upchurch, K.S., Vencovsky, J., Wolfe, F., Hawker, G., 2010. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 69, 1580–1588. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138461>

Aletaha, D., Smolen, J., 2005. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 23, S100-108.

Alinaghi, F., Calov, M., Kristensen, L.E., Gladman, D.D., Coates, L.C., Jullien, D., Gottlieb, A.B., Gisondi, P., Wu, J.J., Thyssen, J.P., Egeberg, A., 2019. Prevalence of psoriatic arthritis in

patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 80, 251-265.e19. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.06.027>

Alonso, J.C.T., Perez, A.R., Castrillo, J.M.A., Garcia, J.B., Noriega, J.L.R., Larrea, C.L., 1991. PSORIATIC ARTHRITIS (PA): A CLINICAL, IMMUNOLOGICAL AND RADIOLOGICAL STUDY OF 180 PATIENTS. *Rheumatology* 30, 245–250. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/30.4.245>

American College of Rheumatology Rheumatoid Arthritis Clinical Trials Task Force Imaging Group and Outcome Measures in Rheumatology Magnetic Resonance Imaging Inflammatory Arthritis Working Group, 2013. Review: the utility of magnetic resonance imaging for assessing structural damage in randomized controlled trials in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 65, 2513–2523. <https://doi.org/10.1002/art.38083>

Amor, B., Dougados, M., Mijiyawa, M., 1990. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 57, 85–89.

Anandarajah, A.P., Ory, P., Salonen, D., Feng, C., Wong, R.L., Ritchlin, C.T., 2010. Effect of adalimumab on joint disease: features of patients with psoriatic arthritis detected by magnetic resonance imaging. *Annals of the Rheumatic Diseases* 69, 206–209. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.100149>

Anandarajah, A.P., Ritchlin, C.T., 2009. The diagnosis and treatment of early psoriatic arthritis. *Nature Reviews Rheumatology* 5, 634–641. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2009.210>

Anandarajah, A.P., Schwarz, E.M., Totterman, S., Monu, J., Feng, C.Y., Shao, T., Haas-Smith, S.A., Ritchlin, C.T., 2008. The effect of etanercept on osteoclast precursor frequency and enhancing bone marrow oedema in patients with psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 67, 296–301. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.076091>

Antoni, C., Dechant, C., Hanns-Martin Lorenz, P.D., Wendler, J., Ogilvie, A., Lueftl, M., Kalden-Nemeth, D., Kalden, J.R., Manger, B., 2002. Open-label study of infliximab treatment for psoriatic arthritis: clinical and magnetic resonance imaging measurements of reduction of inflammation. *Arthritis Rheum.* 47, 506–512. <https://doi.org/10.1002/art.10671>

Arnett, F.C., Edworthy, S.M., Bloch, D.A., McShane, D.J., Fries, J.F., Cooper, N.S., Healey, L.A., Kaplan, S.R., Liang, M.H., Luthra, H.S., 1988. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 31, 315–324. <https://doi.org/10.1002/art.1780310302>

Arnson, Y., Shoenfeld, Y., Amital, H., 2010. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J. Autoimmun.* 34, J258-265. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.12.003>

- Atzeni, F., Talotta, R., Masala, I.F., Bongiovanni, S., Boccassini, L., Sarzi-Puttini, P., 2017. Biomarkers in Rheumatoid Arthritis. *Isr. Med. Assoc. J.* 19, 512–516.
- Backhaus, M., Burmester, G.R., Sandrock, D., Loreck, D., Hess, D., Scholz, A., Blind, S., Hamm, B., Bollow, M., 2002. Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints. *Ann. Rheum. Dis.* 61, 895–904. <https://doi.org/10.1136/ard.61.10.895>
- Backhaus, M., Kamradt, T., Sandrock, D., Loreck, D., Fritz, J., Wolf, K.J., Raber, H., Hamm, B., Burmester, G.R., Bollow, M., 1999. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 42, 1232–1245. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199906\)42:6<1232::AID-ANR21>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199906)42:6<1232::AID-ANR21>3.0.CO;2-3)
- Backhaus, M., Ohrndorf, S., Kellner, H., Strunk, J., Backhaus, T.M., Hartung, W., Sattler, H., Albrecht, K., Kaufmann, J., Becker, K., Sörensen, H., Meier, L., Burmester, G.R., Schmidt, W.A., 2009. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum.* 61, 1194–1201. <https://doi.org/10.1002/art.24646>
- Baker, J.F., Conaghan, P.G., Gandjbakhch, F., 2018. Update on magnetic resonance imaging and ultrasound in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 36 Suppl 114, 16–23.
- Baker, J.F., Ostergaard, M., Emery, P., Hsia, E.C., Lu, J., Baker, D.G., Conaghan, P.G., 2014. Early MRI measures independently predict 1-year and 2-year radiographic progression in rheumatoid arthritis: secondary analysis from a large clinical trial. *Ann. Rheum. Dis.* 73, 1968–1974. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203444>
- Bakewell, C.J., Olivieri, I., Aydin, S.Z., Dejaco, C., Ikeda, K., Gutierrez, M., Terslev, L., Thiele, R., D’Agostino, M.A., Kaeley, G.S., OMERACT Ultrasound Task Force, 2013. Ultrasound and magnetic resonance imaging in the evaluation of psoriatic dactylitis: status and perspectives. *J. Rheumatol.* 40, 1951–1957. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130643>
- Baraliakos, Xenofon, Conaghan, P.G., D’Agostino, M.-A., Maksymowych, W., Naredo, E., Ostergaard, M., Schett, G., Emery, P., 2019. Imaging in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis, and osteoarthritis: An international viewpoint on the current knowledge and future research priorities. *Eur J Rheumatol* 6, 38–47. <https://doi.org/10.5152/eur-jrheum.2018.18121>
- Baraliakos, X., Kleyer, A., Simon, D., Köhm, M., Ohrndorf, S., Sewerin, P., 2019. [Imaging of psoriatic arthritis and aspects of radiographic progression]. *Z Rheumatol.* <https://doi.org/10.1007/s00393-019-00735-9>

- Barile, A., Arrigoni, F., Bruno, F., Guglielmi, G., Zappia, M., Reginelli, A., Ruscitti, P., Cipriani, P., Giacomelli, R., Brunese, L., Masciocchi, C., 2017. Computed Tomography and MR Imaging in Rheumatoid Arthritis. *Radiol. Clin. North Am.* 55, 997–1007. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2017.04.006>
- Begovich, A.B., Carlton, V.E.H., Honigberg, L.A., Schrodi, S.J., Chokkalingam, A.P., Alexander, H.C., Ardlie, K.G., Huang, Q., Smith, A.M., Spoerke, J.M., Conn, M.T., Chang, M., Chang, S.-Y.P., Saiki, R.K., Catanese, J.J., Leong, D.U., Garcia, V.E., McAllister, L.B., Jeffery, D.A., Lee, A.T., Batliwalla, F., Remmers, E., Criswell, L.A., Seldin, M.F., Kastner, D.L., Amos, C.I., Sninsky, J.J., Gregersen, P.K., 2004. A Missense Single-Nucleotide Polymorphism in a Gene Encoding a Protein Tyrosine Phosphatase (PTPN22) Is Associated with Rheumatoid Arthritis. *The American Journal of Human Genetics* 75, 330–337. <https://doi.org/10.1086/422827>
- Behrens, F., Koehm, M., Thaçi, D., Gnann, H., Greger, G., Wittig, B.M., Burkhardt, H., 2016. Anti-citrullinated protein antibodies are linked to erosive disease in an observational study of patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 55, 1791. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew229>
- Bellin, M.-F., Van Der Molen, A.J., 2008. Extracellular gadolinium-based contrast media: an overview. *Eur J Radiol* 66, 160–167. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.01.023>
- Benjamin, M., McGonagle, D., 2001. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. *J. Anat.* 199, 503–526. <https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.2001.19950503.x>
- Bhole, V.M., Choi, H.K., Burns, L.C., Vera Kellet, C., Lacaille, D.V., Gladman, D.D., Dutz, J.P., 2012. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. *Rheumatology (Oxford)* 51, 552–556. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker349>
- Bird, P., Ejbjerg, B., Lassere, M., Østergaard, M., McQueen, F., Peterfy, C., Haavardsholm, E., O'Connor, P., Genant, H., Edmonds, J., Emery, P., Conaghan, P.G., 2007. A multireader reliability study comparing conventional high-field magnetic resonance imaging with extremity low-field MRI in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology* 34, 854–856.
- Bird, P., Ejbjerg, B., McQueen, F., Ostergaard, M., Lassere, M., Edmonds, J., 2003. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Exercise 5: an international multi-center reliability study using computerized MRI erosion volume measurements. *J. Rheumatol.* 30, 1380–1384.
- Björkengren, A.G., Geborek, P., Rydholm, U., Holtås, S., Petterson, H., 1990. MR imaging of the knee in acute rheumatoid arthritis: synovial uptake of gadolinium-DOTA. *AJR Am J Roentgenol* 155, 329–332. <https://doi.org/10.2214/ajr.155.2.2115261>

- Blumberg, B.S., Bunim, J.J., Calmns, E., Pirani, C.L., Zvaifler, N.J., 1964. ARA nomenclature and classification of arthritis and rheumatism (tentative). *Arthritis & Rheumatism* 7, 93–97. <https://doi.org/10.1002/art.1780070113>
- Boer, A.C., Wouters, F., Dakkak, Y.J., Niemantsverdriet, E., van der Helm-van Mil, A.H.M., 2019. Improving the feasibility of MRI in clinically suspect arthralgia for prediction of rheumatoid arthritis by omitting scanning of the feet. *Rheumatology (Oxford)*. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez436>
- Boeters, D.M., Nieuwenhuis, W.P., van Steenberghe, H.W., Reijnen, M., Landewé, R.B.M., van der Helm-van Mil, A.H.M., 2018. Are MRI-detected erosions specific for RA? A large explorative cross-sectional study. *Ann. Rheum. Dis.* 77, 861–868. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212252>
- Bond, S.J., Farewell, V.T., Schentag, C.T., Gladman, D.D., 2007. Predictors for radiological damage in psoriatic arthritis: results from a single centre. *Annals of the Rheumatic Diseases* 66, 370–376. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.056457>
- Bøyesen, P., Haavardsholm, E.A., Ostergaard, M., van der Heijde, D., Sesseng, S., Kvien, T.K., 2011a. MRI in early rheumatoid arthritis: synovitis and bone marrow oedema are independent predictors of subsequent radiographic progression. *Ann. Rheum. Dis.* 70, 428–433. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.123950>
- Bøyesen, P., Haavardsholm, E.A., van der Heijde, D., Østergaard, M., Hammer, H.B., Sesseng, S., Kvien, T.K., 2011b. Prediction of MRI erosive progression: a comparison of modern imaging modalities in early rheumatoid arthritis patients. *Ann. Rheum. Dis.* 70, 176–179. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.126953>
- Bøyesen, P., McQueen, F.M., Gandjbakhch, F., Lillegraven, S., Coates, L., Wiell, C., Haavardsholm, E.A., Conaghan, P.G., Peterfy, C.G., Bird, P., Ostergaard, M., 2011c. The OMERACT Psoriatic Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (PsAMRIS) is reliable and sensitive to change: results from an OMERACT workshop. *J. Rheumatol.* 38, 2034–2038. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110420>
- Braum, L.S., McGonagle, D., Bruns, A., Philipp, S., Hermann, S., Aupperle, K., Tan, A.L., Diekhoff, T., Hamm, B., Hermann, K.-G.A., 2013. Characterisation of hand small joints arthropathy using high-resolution MRI--limited discrimination between osteoarthritis and psoriatic arthritis. *Eur Radiol* 23, 1686–1693. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2739-0>
- Braun, J., Sieper, J., 2004. Biological therapies in the spondyloarthritides--the current state. *Rheumatology (Oxford)* 43, 1072–1084. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh205>

- Brockbank, J.E., Stein, M., Schentag, C.T., Gladman, D.D., 2005. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann. Rheum. Dis.* 64, 188–190. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.018184>
- Brook, A., Corbett, M., 1977. Radiographic changes in early rheumatoid disease. *Ann. Rheum. Dis.* 36, 71–73. <https://doi.org/10.1136/ard.36.1.71>
- Brower, A.C., 1990. Use of the radiograph to measure the course of rheumatoid arthritis. The gold standard versus fool's gold. *Arthritis Rheum.* 33, 316–324. <https://doi.org/10.1002/art.1780330303>
- Brown, A.K., Conaghan, P.G., Karim, Z., Quinn, M.A., Ikeda, K., Peterfy, C.G., Hensor, E., Wakefield, R.J., O'Connor, P.J., Emery, P., 2008. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 58, 2958–2967. <https://doi.org/10.1002/art.23945>
- Brown, A.K., Quinn, M.A., Karim, Z., Conaghan, P.G., Peterfy, C.G., Hensor, E., Wakefield, R.J., O'Connor, P.J., Emery, P., 2006. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: Evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis & Rheumatism* 54, 3761–3773. <https://doi.org/10.1002/art.22190>
- Bruyn, G.A.W., Möller, I., Garrido, J., Bong, D., d'Agostino, M.-A., Iagnocco, A., Karim, Z., Terslev, L., Swen, N., Balint, P., Baudoin, P., van Reesema, D.S., Pineda, C., Wakefield, R.J., Naredo, E., 2012. Reliability testing of tendon disease using two different scanning methods in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 51, 1655–1661. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes103>
- Buckland-Wright, J.C., Walker, S.R., 1987. Incidence and size of erosions in the wrist and hand of rheumatoid patients: a quantitative microfocal radiographic study. *Ann. Rheum. Dis.* 46, 463–467. <https://doi.org/10.1136/ard.46.6.463>
- Burgers, L.E., Nieuwenhuis, W.P., van Steenbergen, H.W., Newsum, E.C., Huizinga, T.W.J., Reijnders, M., le Cessie, S., van der Helm-van Mil, A.H.M., 2016. Magnetic resonance imaging-detected inflammation is associated with functional disability in early arthritis—results of a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford)* 55, 2167–2175. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew334>
- Catrina, A.I., Svensson, C.I., Malmström, V., Schett, G., Klareskog, L., 2017. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 13, 79–86. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.200>

- Chimenti, M.S., Perricone, C., Novelli, L., Caso, F., Costa, L., Bogdanos, D., Conigliaro, P., Triggianese, P., Ciccacci, C., Borgiani, P., Perricone, R., 2018. Interaction between microbiome and host genetics in psoriatic arthritis. *Autoimmunity Reviews* 17, 276–283. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.002>
- Choy, E., 2012. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 51 Suppl 5, v3-11. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes113>
- Choy, E., Ganeshalingam, K., Semb, A.G., Szekanecz, Z., Nurmohamed, M., 2014. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)* 53, 2143–2154. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu224>
- Chu, C.Q., Field, M., Allard, S., Abney, E., Feldmann, M., Maini, R.N., 1992. Detection of cytokines at the cartilage/pannus junction in patients with rheumatoid arthritis: implications for the role of cytokines in cartilage destruction and repair. *Br. J. Rheumatol.* 31, 653–661.
- Coates, L.C., Conaghan, P.G., D’Agostino, M.A., De Wit, M., Fitzgerald, O., Kvien, T.K., Lories, R., Mease, P., Nash, P., Schett, G., Soriano, E.R., Emery, P., 2018. Remission in psoriatic arthritis-where are we now? *Rheumatology (Oxford)* 57, 1321–1331. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex344>
- Coates, L.C., Conaghan, P.G., Emery, P., Green, M.J., Ibrahim, G., MacIver, H., Helliwell, P.S., 2012a. Sensitivity and specificity of the Classification of Psoriatic Arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 64, 3150–3155. <https://doi.org/10.1002/art.34536>
- Coates, L.C., Helliwell, P.S., 2016. Treating to target in psoriatic arthritis: how to implement in clinical practice. *Ann. Rheum. Dis.* 75, 640–643. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208617>
- Coates, L.C., Helliwell, P.S., 2015. Treat to target in psoriatic arthritis-evidence, target, research agenda. *Curr Rheumatol Rep* 17, 517. <https://doi.org/10.1007/s11926-015-0517-0>
- Coates, L.C., Helliwell, P.S., 2010. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care & Research* 62, 965–969. <https://doi.org/10.1002/acr.20155>
- Coates, L.C., Hodgson, R., Conaghan, P.G., Freeston, J.E., 2012b. MRI and ultrasonography for diagnosis and monitoring of psoriatic arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology, Imaging in Arthritis* 26, 805–822. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2012.09.004>
- Coates, L.C., Kavanaugh, A., Mease, P.J., Soriano, E.R., Acosta-Felquer, M.L., Armstrong,

A.W., Bautista-Molano, W., Boehncke, W.-H., Campbell, W., Cauli, A., Espinoza, L.R., Fitzgerald, O., Gladman, D.D., Gottlieb, A., Helliwell, P.S., Husni, M.E., Love, T.J., Lubrano, E., McHugh, N., Nash, P., Ogdie, A., Orbai, A.-M., Parkinson, A., O'Sullivan, D., Rosen, C.F., Schwartzman, S., Siegel, E.L., Toloza, S., Tuong, W., Ritchlin, C.T., 2016. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* 68, 1060–1071. <https://doi.org/10.1002/art.39573>

Colebatch, A.N., Edwards, C.J., Østergaard, M., van der Heijde, D., Balint, P.V., D'Agostino, M.-A., Forslind, K., Grassi, W., Haavardsholm, E.A., Haugeberg, G., Jurik, A.-G., Landewé, R.B.M., Naredo, E., O'Connor, P.J., Ostendorf, B., Potocki, K., Schmidt, W.A., Smolen, J.S., Sokolovic, S., Watt, I., Conaghan, P.G., 2013. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 72, 804–814. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203158>

Combe, B., Landewe, R., Daien, C.I., Hua, C., Aletaha, D., Álvaro-Gracia, J.M., Bakkers, M., Brodin, N., Burmester, G.R., Codreanu, C., Conway, R., Dougados, M., Emery, P., Ferraccioli, G., Fonseca, J., Raza, K., Silva-Fernández, L., Smolen, J.S., Skingle, D., Szekanecz, Z., Kvien, T.K., Mil, A. van der H., Vollenhoven, R. van, 2017. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 76, 948–959. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210602>

Conaghan, P., Bird, P., Ejbjerg, B., O'Connor, P., Peterfy, C., McQueen, F., Lassere, M., Emery, P., Shnier, R., Edmonds, J., Østergaard, M., 2005. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the metacarpophalangeal joints. *Ann. Rheum. Dis.* 64 Suppl 1, i11-21. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.031815>

Conaghan, P., Edmonds, J., Emery, P., Genant, H., Gibbon, W., Klarlund, M., Lassere, M., McGonagle, D., McQueen, F., O'Connor, P., Peterfy, C., Shnier, R., Stewart, N., Østergaard, M., 2001. Magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis: summary of OMERACT activities, current status, and plans. *J. Rheumatol.* 28, 1158–1162.

Conaghan, P., Lassere, M., Østergaard, M., Peterfy, C., McQueen, F., O'Connor, P., Bird, P., Ejbjerg, B., Klarlund, M., Shnier, R., Genant, H., Emery, P., Edmonds, J., 2003. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Exercise 4: an international multi-center longitudinal study using the RA-MRI Score. *J. Rheumatol.* 30, 1376–1379.

Conaghan, P.G., McQueen, F.M., Peterfy, C.G., Lassere, M.N.D., Bird, P., O'Connor, P.J., Haavardsholm, E., Edmonds, J.P., Genant, H.K., Østergaard, M., n.d. The evidence for magnetic resonance imaging as an outcome measure in proof-of-concept rheumatoid arthritis studies. *Journal of Rheumatology* 6.

- Conaghan, P.G., O'Connor, P., McGonagle, D., Astin, P., Wakefield, R.J., Gibbon, W.W., Quinn, M., Karim, Z., Green, M.J., Proudman, S., Isaacs, J., Emery, P., 2003. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 48, 64–71. <https://doi.org/10.1002/art.10747>
- Conaghan, P.G., Østergaard, M., Bowes, M.A., Wu, C., Fuerst, T., van der Heijde, D., Irazoque-Palazuelos, F., Soto-Raices, O., Hrycaj, P., Xie, Z., Zhang, R., Wyman, B.T., Bradley, J.D., Soma, K., Wilkinson, B., 2016. Comparing the effects of tofacitinib, methotrexate and the combination, on bone marrow oedema, synovitis and bone erosion in methotrexate-naive, early active rheumatoid arthritis: results of an exploratory randomised MRI study incorporating semiquantitative and quantitative techniques. *Ann. Rheum. Dis.* 75, 1024–1033. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208267>
- Crowley, A.R., Dong, J., McHaffie, A., Clarke, A.W., Reeves, Q., Williams, M., Robinson, E., Dalbeth, N., McQueen, F.M., 2011. Measuring bone erosion and edema in rheumatoid arthritis: a comparison of manual segmentation and RAMRIS methods. *J Magn Reson Imaging* 33, 364–371. <https://doi.org/10.1002/jmri.22425>
- Cyteval, C., Miquel, A., Hoa, D., Daures, J.P., Mariette, X., Combe, B., 2010. Rheumatoid arthritis of the hand: monitoring with a simplified MR imaging scoring method—preliminary assessment. *Radiology* 256, 863–869. <https://doi.org/10.1148/radiol.10091759>
- de Vlam, K., Gottlieb, A.B., Mease, P.J., 2014. Current concepts in psoriatic arthritis: pathogenesis and management. *Acta Derm. Venereol.* 94, 627–634. <https://doi.org/10.2340/00015555-1833>
- Deandrade, J.R., Casagrande, P.A., 1965. A SEVEN-DAY VARIABILITY STUDY OF 499 PATIENTS WITH PERIPHERAL RHEUMATOID ARTHRITIS. *Arthritis Rheum.* 8, 302–334.
- Deane, K.D., Demoruelle, M.K., Kelmenson, L.B., Kuhn, K.A., Norris, J.M., Holers, V.M., 2017. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology, Individuals at risk of rheumatoid arthritis—the evolving story* 31, 3–18. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.08.003>
- Del Grande, F., Santini, F., Herzka, D.A., Aro, M.R., Dean, C.W., Gold, G.E., Carrino, J.A., 2014. Fat-suppression techniques for 3-T MR imaging of the musculoskeletal system. *Radiographics* 34, 217–233. <https://doi.org/10.1148/rg.341135130>
- Derksen, V.F.A.M., Huizinga, T.W.J., van der Woude, D., 2017. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol* 39, 437–446. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0627-z>

- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, 2007. Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie. Steinkopff Verlag, Darmstadt.
- Dhir, V., Aggarwal, A., 2013. Psoriatic Arthritis: a Critical Review. *Clinic Rev Allerg Immunol* 44, 141–148. <https://doi.org/10.1007/s12016-012-8302-6>
- Diekhoff, T., Engelhard, N., Fuchs, M., Pumberger, M., Putzier, M., Mews, J., Makowski, M., Hamm, B., Hermann, K.-G.A., 2019. Single-source dual-energy computed tomography for the assessment of bone marrow oedema in vertebral compression fractures: a prospective diagnostic accuracy study. *Eur Radiol* 29, 31–39. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5568-y>
- Dihlmann, W., 1987. Gelenke und Wirbelverbindungen, 3rd ed. Thieme, Stuttgart.
- Døhn, U.M., Conaghan, P.G., Eshed, I., Boonen, A., Boyesen, P., Peterfy, C.G., Lillegraven, S., Ejbjerg, B., Gandjbakhch, F., Bird, P., Foltz, V., Genant, H.K., Haavardsholm, E., McQueen, F.M., Østergaard, M., 2014. The OMERACT-RAMRIS rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging joint space narrowing score: intrareader and interreader reliability and agreement with computed tomography and conventional radiography. *J. Rheumatol.* 41, 392–397. <https://doi.org/10.3899/jrheum.131087>
- Døhn, U.M., Ejbjerg, B., Boonen, A., Hetland, M.L., Hansen, M.S., Knudsen, L.S., Hansen, A., Madsen, O.R., Hasselquist, M., Møller, J.M., Østergaard, M., 2011. No overall progression and occasional repair of erosions despite persistent inflammation in adalimumab-treated rheumatoid arthritis patients: results from a longitudinal comparative MRI, ultrasonography, CT and radiography study. *Ann. Rheum. Dis.* 70, 252–258. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.123729>
- Døhn, U.M., Ejbjerg, B.J., Court-Payen, M., Hasselquist, M., Narvestad, E., Szkudlarek, M., Møller, J.M., Thomsen, H.S., Østergaard, M., 2006. Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints. *Arthritis Res. Ther.* 8, R110. <https://doi.org/10.1186/ar1995>
- Døhn, U.M., Ejbjerg, B.J., Hasselquist, M., Narvestad, E., Møller, J., Thomsen, H.S., Østergaard, M., 2008. Detection of bone erosions in rheumatoid arthritis wrist joints with magnetic resonance imaging, computed tomography and radiography. *Arthritis Res. Ther.* 10, R25. <https://doi.org/10.1186/ar2378>
- Døhn, U.M., Terslev, L., Szkudlarek, M., Hansen, M.S., Hetland, M.L., Hansen, A., Madsen, O.R., Hasselquist, M., Møller, J., Østergaard, M., 2013. Detection, scoring and volume assessment of bone erosions by ultrasonography in rheumatoid arthritis: comparison with CT. *Ann. Rheum. Dis.* 72, 530–534. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201114>

Dolcino, M., Lunardi, C., Ottria, A., Tinazzi, E., Patuzzo, G., Puccetti, A., 2014. Crossreactive Autoantibodies Directed against Cutaneous and Joint Antigens Are Present in Psoriatic Arthritis. *PLOS ONE* 9, e115424. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115424>

Dougados, M., van der Linden, S., Juhlin, R., Huitfeldt, B., Amor, B., Calin, A., Cats, A., Dijkmans, B., Olivieri, I., Pasero, G., 1991. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 34, 1218–1227. <https://doi.org/10.1002/art.1780341003>

Duer-Jensen, A., Hørslev-Petersen, K., Hetland, M.L., Bak, L., Ejbjerg, B.J., Hansen, M.S., Johansen, J.S., Lindegaard, H.M., Vinterberg, H., Møller, J.M., Østergaard, M., 2011. Bone edema on magnetic resonance imaging is an independent predictor of rheumatoid arthritis development in patients with early undifferentiated arthritis. *Arthritis Rheum.* 63, 2192–2202. <https://doi.org/10.1002/art.30396>

Eastmond, C.J., 1994. Psoriatic arthritis. Genetics and HLA antigens. *Baillieres Clin Rheumatol* 8, 263–276.

Ejbjerg, B., McQueen, F., Lassere, M., Haavardsholm, E., Conaghan, P., O'Connor, P., Bird, P., Peterfy, C., Edmonds, J., Szkudlarek, M., Genant, H., Emery, P., Østergaard, M., 2005. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the wrist joint. *Ann. Rheum. Dis.* 64 Suppl 1, i23-47. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.031823>

Ejbjerg, B., Narvestad, E., Rostrup, E., Szkudlarek, M., Jacobsen, S., Thomsen, H.S., Østergaard, M., 2004. Magnetic resonance imaging of wrist and finger joints in healthy subjects occasionally shows changes resembling erosions and synovitis as seen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 50, 1097–1106. <https://doi.org/10.1002/art.20135>

Ejbjerg, B. J., Narvestad, E., Jacobsen, S., Thomsen, H.S., Østergaard, M., 2005. Optimised, low cost, low field dedicated extremity MRI is highly specific and sensitive for synovitis and bone erosions in rheumatoid arthritis wrist and finger joints: comparison with conventional high field MRI and radiography. *Ann. Rheum. Dis.* 64, 1280–1287. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.029850>

Ejbjerg, Bo Jannik, Vestergaard, A., Jacobsen, S., Thomsen, H.S., Østergaard, M., 2005. The smallest detectable difference and sensitivity to change of magnetic resonance imaging and radiographic scoring of structural joint damage in rheumatoid arthritis finger, wrist, and toe joints: A comparison of the omeract rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score applied to different joint combinations and the sharp/van der heijde radiographic score. *Arthritis & Rheumatism* 52, 2300–2306. <https://doi.org/10.1002/art.21207>

Eker, Y.Ö., Pamuk, Ö.N., Pamuk, G.E., Dönmez, S., Çakır, N., 2014. The Frequency of anti-CCP

- antibodies in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis and their relationship with clinical features and parameters of angiogenesis: A comparative study. *Eur J Rheumatol* 1, 67–71. <https://doi.org/10.5152/eurjrheumatol.2014.022>
- El Miedany, Y., El Gaafary, M., Youssef, S., Ahmed, I., Nasr, A., 2015. Tailored approach to early psoriatic arthritis patients: clinical and ultrasonographic predictors for structural joint damage. *Clin. Rheumatol.* 34, 307–313. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2630-2>
- Elnady, B., El Shaarawy, N.K., Dawoud, N.M., Elkhoully, T., Desouky, D.E.-S., ElShafey, E.N., El Husseiny, M.S., Rasker, J.J., 2019. Subclinical synovitis and enthesitis in psoriasis patients and controls by ultrasonography in Saudi Arabia; incidence of psoriatic arthritis during two years. *Clin. Rheumatol.* 38, 1627–1635. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04445-0>
- Emery, P., McInnes, I.B., van Vollenhoven, R., Kraan, M.C., 2008. Clinical identification and treatment of a rapidly progressing disease state in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 47, 392–398. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem257>
- Endler, G., Demel, U., Forster, E., Griesmacher, A., Hübner, C., Klotz, W., Steiner, G., Wagner, W., Herold, M., 2012. [Laboratory diagnostics for early detection of rheumatic autoimmune diseases: a guide for the general practitioner]. *Wien Med Wochenschr* 162, 454–463. <https://doi.org/10.1007/s10354-012-0134-8>
- Eshed, I., Feist, E., Althoff, C.E., Hamm, B., Konen, E., Burmester, G.-R., Backhaus, M., Hermann, K.-G.A., 2009. Tenosynovitis of the flexor tendons of the hand detected by MRI: an early indicator of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 48, 887–891. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep136>
- European Medicines Agency, 2017. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of rheumatoid arthritis. CPMP/EWP/556/95 Rev. 2.
- Faustini, F., Simon, D., Oliveira, I., Kleyer, A., Haschka, J., Englbrecht, M., Cavalcante, A.R., Kraus, S., Tabosa, T.P., Figueiredo, C., Hueber, A.J., Kocijan, R., Cavallaro, A., Schett, G., Sticherling, M., Rech, J., 2016. Subclinical joint inflammation in patients with psoriasis without concomitant psoriatic arthritis: a cross-sectional and longitudinal analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 75, 2068–2074. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208821>
- Felbo, S.K., Terslev, L., Østergaard, M., 2018. Imaging in peripheral and axial psoriatic arthritis: contributions to diagnosis, follow-up, prognosis and knowledge of pathogenesis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 36 Suppl 114, 24–34.
- Feletar, M., Hall, S., Bird, P., 2016. Evaluation of Magnetic Resonance Imaging Responsiveness in Active Psoriatic Arthritis at Multiple Timepoints during the First 12 Weeks of Antitumor

Necrosis Factor Therapy. *The Journal of Rheumatology* 43, 75–80.
<https://doi.org/10.3899/jrheum.150347>

Felson, D.T., Anderson, J.J., Boers, M., Bombardier, C., Furst, D., Goldsmith, C., Katz, L.M., Lightfoot, R., Paulus, H., Strand, V., 1995. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 38, 727–735.
<https://doi.org/10.1002/art.1780380602>

Felson, D.T., Smolen, J.S., Wells, G., Zhang, B., van Tuyl, L.H.D., Funovits, J., Aletaha, D., Allaart, C.F., Bathon, J., Bombardieri, S., Brooks, P., Brown, A., Matucci-Cerinic, M., Choi, H., Combe, B., de Wit, M., Dougados, M., Emery, P., Furst, D., Gomez-Reino, J., Hawker, G., Keystone, E., Khanna, D., Kirwan, J., Kvien, T.K., Landewé, R., Listing, J., Michaud, K., Martin-Mola, E., Montie, P., Pincus, T., Richards, P., Siegel, J.N., Simon, L.S., Sokka, T., Strand, V., Tugwell, P., Tyndall, A., van der Heijde, D., Verstappen, S., White, B., Wolfe, F., Zink, A., Boers, M., American College of Rheumatology, European League Against Rheumatism, 2011. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum.* 63, 573–586.
<https://doi.org/10.1002/art.30129>

Ficjan, A., Husic, R., Gretler, J., Lackner, A., Graninger, W.B., Gutierrez, M., Duftner, C., Hermann, J., Dejaco, C., 2014. Ultrasound composite scores for the assessment of inflammatory and structural pathologies in Psoriatic Arthritis (PsASon-Score). *Arthritis Research & Therapy* 16, 476. <https://doi.org/10.1186/s13075-014-0476-2>

Finzel, S., Sahinbegovic, E., Kocijan, R., Engelke, K., Englbrecht, M., Schett, G., 2014. Inflammatory bone spur formation in psoriatic arthritis is different from bone spur formation in hand osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)* 66, 2968–2975.
<https://doi.org/10.1002/art.38794>

Firestein, G., McInnes, I.B., 2017. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity* 46, 183–196. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.006>

FitzGerald, O., Haroon, M., Giles, J.T., Winchester, R., 2015. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Research & Therapy* 17, 115.
<https://doi.org/10.1186/s13075-015-0640-3>

Fleming, A., Benn, R.T., Corbett, M., Wood, P.H., 1976. Early rheumatoid disease. II. Patterns of joint involvement. *Ann. Rheum. Dis.* 35, 361–364. <https://doi.org/10.1136/ard.35.4.361>

Foley-Nolan, D., Stack, J.P., Ryan, M., Redmond, U., Barry, C., Ennis, J., Coughlan, R.J., 1991. Magnetic resonance imaging in the assessment of rheumatoid arthritis--a comparison with plain film radiographs. *Br. J. Rheumatol.* 30, 101–106.

- Fransen, J., Antoni, C., Mease, P.J., Uter, W., Kavanaugh, A., Kalden, J.R., Riel, P.L.C.M.V., 2006. Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors. *Annals of the Rheumatic Diseases* 65, 1373–1378. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.051706>
- Fraum, T.J., Ludwig, D.R., Bashir, M.R., Fowler, K.J., 2017. Gadolinium-based contrast agents: A comprehensive risk assessment. *J Magn Reson Imaging* 46, 338–353. <https://doi.org/10.1002/jmri.25625>
- Frenken, M., Schleich, C., Brinks, R., Abrar, D.B., Goertz, C., Schneider, M., Ostendorf, B., Seewerin, P., 2019. The value of the simplified RAMRIS-5 in early RA patients under methotrexate therapy using high-field MRI. *Arthritis Res. Ther.* 21, 21. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1789-3>
- Fritsch, P., Schwarz, T., 2018. *Dermatologie, Venerologie*, 3rd ed. Springer, Berlin.
- Gandjbakhch, F., Conaghan, P.G., Ejbjerg, B., Haavardsholm, E.A., Foltz, V., Brown, A.K., Døhn, U.M., Lassere, M., Freeston, J., Bøyesen, P., Bird, P., Fautrel, B., Hetland, M.L., Emery, P., Bourgeois, P., Hørslev-Petersen, K., Kvien, T.K., McQUEEN, F., Østergaard, M., 2011. Synovitis and Osteitis Are Very Frequent in Rheumatoid Arthritis Clinical Remission: Results from an MRI Study of 294 Patients in Clinical Remission or Low Disease Activity State. *The Journal of Rheumatology* 38, 2039–2044. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110421>
- Generali, E., Scirè, C.A., Favalli, E.G., Selmi, C., 2016. Biomarkers in psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Expert Review of Clinical Immunology* 12, 651–660. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1147954>
- Gerhold, K., Richter, A., Schneider, M., Bergerhausen, H.-J., Demary, W., Liebhaber, A., Listing, J., Zink, A., Strangfeld, A., 2015. Health-related quality of life in patients with long-standing rheumatoid arthritis in the era of biologics: data from the German biologics register RABBIT. *Rheumatology (Oxford)* 54, 1858–1866. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev194>
- Ghanem, N., Uhl, M., Pache, G., Bley, T., Walker, U.A., Langer, M., 2007. MRI in psoriatic arthritis with hand and foot involvement. *Rheumatol. Int.* 27, 387–393. <https://doi.org/10.1007/s00296-006-0220-6>
- Gladman, D., Rigby, W., Azevedo, V.F., Behrens, F., Blanco, R., Kaszuba, A., Kudlacz, E., Wang, C., Menon, S., Hendrikx, T., Kanik, K.S., 2017. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 377, 1525–1536. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615977>
- Gladman, D.D., Anhorn, K.A., Schachter, R.K., Mervart, H., 1986. HLA antigens in psoriatic

arthritis. *J. Rheumatol.* 13, 586–592.

Gladman, D.D., Antoni, C., Mease, P., Clegg, D.O., Nash, P., 2005. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann. Rheum. Dis.* 64 Suppl 2, ii14-17. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.032482>

Gladman, D.D., Chandran, V., 2011. Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto Psoriatic Arthritis Program. *Rheumatology (Oxford)* 50, 25–31. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq262>

Gladman, D.D., Shuckett, R., Russell, M.L., Thorne, J.C., Schachter, R.K., 1987. Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients. *Q. J. Med.* 62, 127–141.

Glinatsi, D., Bird, P., Gandjbakhch, F., Mease, P.J., Bøyesen, P., Peterfy, C.G., Conaghan, P.G., Østergaard, M., 2015. Validation of the OMERACT Psoriatic Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (PsAMRIS) for the Hand and Foot in a Randomized Placebo-controlled Trial. *J. Rheumatol.* 42, 2473–2479. <https://doi.org/10.3899/jrheum.141010>

Gossec, L., Smolen, J.S., Ramiro, S., de Wit, M., Cutolo, M., Dougados, M., Emery, P., Landewé, R., Oliver, S., Aletaha, D., Betteridge, N., Braun, J., Burmester, G., Cañete, J.D., Damjanov, N., FitzGerald, O., Haglund, E., Helliwell, P., Kvien, T.K., Lories, R., Luger, T., Maccarone, M., Marzo-Ortega, H., McGonagle, D., McInnes, I.B., Olivieri, I., Pavelka, K., Schett, G., Sieper, J., van den Bosch, F., Veale, D.J., Wollenhaupt, J., Zink, A., van der Heijde, D., 2016. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann. Rheum. Dis.* 75, 499–510. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208337>

Grassi, W., De Angelis, R., Lamanna, G., Cervini, C., 1998. The clinical features of rheumatoid arthritis. *European Journal of Radiology* 27, S18–S24. [https://doi.org/10.1016/S0720-048X\(98\)00038-2](https://doi.org/10.1016/S0720-048X(98)00038-2)

Grassi, W., Okano, T., Di Geso, L., Filippucci, E., 2015. Imaging in rheumatoid arthritis: options, uses and optimization. *Expert Rev Clin Immunol* 11, 1131–1146. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2015.1075395>

Gregersen, P.K., Silver, J., Winchester, R.J., 1987. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 30, 1205–1213. <https://doi.org/10.1002/art.1780301102>

Gulani, V., Calamante, F., Shellock, F.G., Kanal, E., Reeder, S.B., International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2017. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol* 16, 564–570. <https://doi.org/10.1016/S1474->

Gutierrez, M., Di Geso, L., Salaffi, F., Bertolazzi, C., Tardella, M., Filosa, G., Filippucci, E., Grassi, W., 2012. Development of a preliminary US power Doppler composite score for monitoring treatment in PsA. *Rheumatology (Oxford)* 51, 1261–1268. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes014>

Haavardsholm, E.A., Bøyesen, P., Østergaard, M., Schildvold, A., Kvien, T.K., 2008. Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: bone marrow oedema predicts erosive progression. *Ann. Rheum. Dis.* 67, 794–800. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.071977>

Haavardsholm, E.A., Østergaard, M., Hammer, H.B., Bøyesen, P., Boonen, A., van der Heijde, D., Kvien, T.K., 2009. Monitoring anti-TNFalpha treatment in rheumatoid arthritis: responsiveness of magnetic resonance imaging and ultrasonography of the dominant wrist joint compared with conventional measures of disease activity and structural damage. *Ann. Rheum. Dis.* 68, 1572–1579. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.091801>

Haglund, E., Bremander, A.B., Petersson, I.F., Strömbeck, B., Bergman, S., Jacobsson, L.T.H., Turkiewicz, A., Geborek, P., Englund, M., 2011. Prevalence of spondyloarthritis and its subtypes in southern Sweden. *Ann. Rheum. Dis.* 70, 943–948. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.141598>

Han, J., Geng, Y., Deng, X., Zhang, Z., 2016. Subclinical Synovitis Assessed by Ultrasound Predicts Flare and Progressive Bone Erosion in Rheumatoid Arthritis Patients with Clinical Remission: A Systematic Review and Metaanalysis. *J. Rheumatol.* 43, 2010–2018. <https://doi.org/10.3899/jrheum.160193>

Härle, P., Letschert, K., Wittig, B., Mrowietz, U., 2016. Sensitivity of the GEPARD Patient Questionnaire to Identify Psoriatic Arthritis in Patients with Psoriasis in Daily Practice: The GEPARD-Life Study. *Dermatology (Basel)* 232, 597–605. <https://doi.org/10.1159/000448029>

Haroon, M., Gallagher, P., FitzGerald, O., 2015. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 74, 1045–1050. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204858>

Haroon, M., Gallagher, P., Heffernan, E., FitzGerald, O., 2014. High Prevalence of Metabolic Syndrome and of Insulin Resistance in Psoriatic Arthritis is Associated with the Severity of Underlying Disease. *The Journal of Rheumatology* 41, 1357–1365. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140021>

Healy, P.J., Groves, C., Chandramohan, M., Helliwell, P.S., 2008. MRI changes in psoriatic dactylitis—extent of pathology, relationship to tenderness and correlation with clinical indices.

Rheumatology (Oxford) 47, 92–95. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem315>

Heijde, D. van der, Mil, A.H.M. van der H., Aletaha, D., Bingham, C.O., Burmester, G.R., Dougados, M., Emery, P., Felson, D., Knevel, R., Kvien, T.K., Landewé, R.B.M., Lukas, C., McInnes, I., Silman, A.J., Smolen, J.S., Stanislawska-Biernat, E., Zink, A., Combe, B., 2013. EULAR definition of erosive disease in light of the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria. *Annals of the Rheumatic Diseases* 72, 479–481. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202779>

Heijde, D. van der, Sharp, J., Wassenberg, S., Gladman, D.D., 2005. Psoriatic arthritis imaging: a review of scoring methods. *Annals of the Rheumatic Diseases* 64, ii61–ii64. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.030809>

Helliwell, P., Taylor, W., 2005. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 64, ii3–ii8. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.032318>

Helliwell, P.S., Firth, J., Ibrahim, G.H., Melsom, R.D., Shah, I., Turner, D.E., 2005. Development of an assessment tool for dactylitis in patients with psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.* 32, 1745–1750.

Hense, S., Luque Ramos, A., Callhoff, J., Albrecht, K., Zink, A., Hoffmann, F., 2016. [Prevalence of rheumatoid arthritis in Germany based on health insurance data : Regional differences and first results of the PROCLAIR study]. *Z Rheumatol* 75, 819–827. <https://doi.org/10.1007/s00393-016-0088-0>

Her, M., Kavanaugh, A., 2014. A review of disease activity measures for psoriatic arthritis: what is the best approach? *Expert Rev Clin Immunol* 10, 1241–1254. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.943663>

Hervé-Somma, C.M., Sebag, G.H., Prieur, A.M., Bonnerot, V., Lallemand, D.P., 1992. Juvenile rheumatoid arthritis of the knee: MR evaluation with Gd-DOTA. *Radiology* 182, 93–98. <https://doi.org/10.1148/radiology.182.1.1727317>

Hetland, M.L., Ejbjerg, B., Hørslev-Petersen, K., Jacobsen, S., Vestergaard, A., Jurik, A.G., Stengaard-Pedersen, K., Junker, P., Lottenburger, T., Hansen, I., Andersen, L.S., Tarp, U., Skjødt, H., Pedersen, J.K., Majgaard, O., Svendsen, A.J., Ellingsen, T., Lindegaard, H., Christensen, A.F., Vallø, J., Torfing, T., Narvestad, E., Thomsen, H.S., Ostergaard, M., CIMESTR study group, 2009. MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year randomised controlled trial (CIMESTR). *Ann. Rheum. Dis.* 68, 384–390. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.088245>

Hetland, M.L., Stengaard-Pedersen, K., Junker, P., Østergaard, M., Ejbjerg, B.J., Jacobsen, S.,

Lottenburger, T., Hansen, I., Tarp, U., Andersen, L.S., Svendsen, A., Pedersen, J.K., Lauridsen, U.B., Ellingsen, T., Lindegaard, H., Pødenphant, J., Vestergaard, A., Jurik, A.G., Hørslev-Petersen, K., CIMESTRA study group, 2010. Radiographic progression and remission rates in early rheumatoid arthritis - MRI bone oedema and anti-CCP predicted radiographic progression in the 5-year extension of the double-blind randomised CIMESTRA trial. *Ann. Rheum. Dis.* 69, 1789–1795. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.125534>

Hettenkofer, H.-J., Schneider, M., Braun, J., 2015. *Rheumatologie*, 6th ed. Thieme, Stuttgart.

Hirota, T., Suzuki, T., Hagiwara, S., Ogishima, H., Matsumoto, I., Sumida, T., 2014. Analysis of the usefulness of magnetic resonance imaging evaluation for rheumatoid arthritis treated with biological agents in the early phase: retrospective observation of abatacept and infliximab. *Clin. Exp. Rheumatol.* 32, 991.

Hodgson, R.J., O'Connor, P., Moots, R., 2008. MRI of rheumatoid arthritis image quantitation for the assessment of disease activity, progression and response to therapy. *Rheumatology (Oxford)* 47, 13–21. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem250>

Horreau, C., Pouplard, C., Brenaut, E., Barnetche, T., Misery, L., Cribier, B., Jullien, D., Aractingi, S., Aubin, F., Joly, P., Maître, M.L., Ortonne, J.-P., Paul, C., Richard, M.-A., 2013. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 27, 12–29. <https://doi.org/10.1111/jdv.12163>

Huang, J., Stewart, N., Crabbe, J., Robinson, E., McLean, L., Yeoman, S., Tan, P.L., McQueen, F.M., 2000. A 1-year follow-up study of dynamic magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis reveals synovitis to be increased in shared epitope-positive patients and predictive of erosions at 1 year. *Rheumatology (Oxford)* 39, 407–416. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.4.407>

Huizinga, T.W.J., Amos, C.I., van der Helm-van Mil, A.H.M., Chen, W., van Gaalen, F.A., Jawaheer, D., Schreuder, G.M.T., Wener, M., Breedveld, F.C., Ahmad, N., Lum, R.F., de Vries, R.R.P., Gregersen, P.K., Toes, R.E.M., Criswell, L.A., 2005. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum.* 52, 3433–3438. <https://doi.org/10.1002/art.21385>

Huizinga, T.W.J., van der Helm-van Mil, A., 2011. A quantitative approach to early rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 69, 116–121.

Humphreys, J.H., Verstappen, S.M.M., Hyrich, K.L., Chipping, J.R., Marshall, T., Symmons, D.P.M., 2013. The incidence of rheumatoid arthritis in the UK: comparisons using the 2010 ACR/EULAR classification criteria and the 1987 ACR classification criteria. Results from the

- Norfolk Arthritis Register. *Ann. Rheum. Dis.* 72, 1315–1320. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201960>
- Huscher, D., Merkesdal, S., Thiele, K., Zeidler, H., Schneider, M., Zink, A., German Collaborative Arthritis Centres, 2006. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann. Rheum. Dis.* 65, 1175–1183. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.046367>
- Huscher, D., Mittendorf, T., von Hinüber, U., Kötter, I., Hoese, G., Pfäfflin, A., Bischoff, S., Zink, A., German Collaborative Arthritis Centres, 2015. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. *Ann. Rheum. Dis.* 74, 738–745. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204311>
- Huynh, D., Kavanaugh, A., 2015. Psoriatic arthritis: current therapy and future approaches. *Rheumatology (Oxford)* 54, 20–28. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu237>
- Inanc, N., Dalkılıç, E., Kamalı, S., Kasapoglu-Günel, E., Elbir, Y., Direskeneli, H., Inanc, M., 2007. Anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 26, 17–23. <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0214-5>
- Jacobson, J.A., Girish, G., Jiang, Y., Resnick, D., 2008. Radiographic evaluation of arthritis: inflammatory conditions. *Radiology* 248, 378–389. <https://doi.org/10.1148/radiol.2482062110>
- Jamnitski, A., Symmons, D., Peters, M.J.L., Sattar, N., McInnes, I., McInnes, I., Nurmohamed, M.T., 2013. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. *Ann. Rheum. Dis.* 72, 211–216. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201194>
- Jarrett, S.J., Conaghan, P.G., Sloan, V.S., Papanastasiou, P., Ortmann, C.-E., O'Connor, P.J., Grainger, A.J., Emery, P., 2006. Preliminary evidence for a structural benefit of the new bisphosphonate zoledronic acid in early rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 54, 1410–1414. <https://doi.org/10.1002/art.21824>
- Jevtic, V., Watt, I., Rozman, B., Kos-Golja, M., Demsar, F., Jarh, O., 1995. Distinctive radiological features of small hand joints in rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis demonstrated by contrast-enhanced (Gd-DTPA) magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol.* 24, 351–355. <https://doi.org/10.1007/bf00197064>
- Jimenez-Boj, E., Nöbauer-Huhmann, I., Hanslik-Schnabel, B., Dorotka, R., Wanivenhaus, A.-H., Kainberger, F., Trattnig, S., Axmann, R., Tsuji, W., Hermann, S., Smolen, J., Schett, G., 2007. Bone erosions and bone marrow edema as defined by magnetic resonance imaging reflect true bone marrow inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 56, 1118–1124. <https://doi.org/10.1002/art.22496>

- Joshua, F., Edmonds, J., Lassere, M., 2006. Power Doppler ultrasound in musculoskeletal disease: a systematic review. *Semin. Arthritis Rheum.* 36, 99–108. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.04.009>
- Källberg, H., Padyukov, L., Plenge, R.M., Rönnelid, J., Gregersen, P.K., van der Helm-van Mil, A.H.M., Toes, R.E.M., Huizinga, T.W., Klareskog, L., Alfredsson, L., 2007. Gene-Gene and Gene-Environment Interactions Involving HLA-DRB1, PTPN22, and Smoking in Two Subsets of Rheumatoid Arthritis. *The American Journal of Human Genetics* 80, 867–875. <https://doi.org/10.1086/516736>
- Kampylafka, E., Simon, D., d'Oliveira, I., Linz, C., Lerchen, V., Englbrecht, M., Rech, J., Kleyer, A., Sticherling, M., Schett, G., Hueber, A.J., 2019. Disease interception with interleukin-17 inhibition in high-risk psoriasis patients with subclinical joint inflammation—data from the prospective IVEPSA study. *Arthritis Res. Ther.* 21, 178. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1957-0>
- Kane, D., Greaney, T., Bresnihan, B., Gibney, R., FitzGerald, O., 1999. Ultrasonography in the diagnosis and management of psoriatic dactylitis. *J. Rheumatol.* 26, 1746–1751.
- Karason, A., Love, T.J., Gudbjornsson, B., 2009. A strong heritability of psoriatic arthritis over four generations—the Reykjavik Psoriatic Arthritis Study. *Rheumatology (Oxford)* 48, 1424–1428. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep243>
- Karlson, E.W., Ding, B., Keenan, B.T., Liao, K., Costenbader, K.H., Klareskog, L., Alfredsson, L., Chibnik, L.B., 2013. Association of environmental and genetic factors and gene-environment interactions with risk of developing rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65, 1147–1156. <https://doi.org/10.1002/acr.22005>
- Kauffmann, G.W., Moser, E., Sauer, R., 2006. *Radiologie*, 3rd ed. Urban & Fischer, München, Jena.
- Kavanaugh, A., Antoni, C.E., Gladman, D., Wassenberg, S., Zhou, B., Beutler, A., Keenan, G., Burmester, G., Furst, D.E., Weisman, M.H., Kalden, J.R., Smolen, J., van der Heijde, D., 2006. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann. Rheum. Dis.* 65, 1038–1043. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.045658>
- Kehl, A.S., Corr, M., Weisman, M.H., 2016. Enthesitis. *Arthritis Rheumatol* 68, 312–322. <https://doi.org/10.1002/art.39458>
- Kellgren, J.H., 1956. Radiological signs of rheumatoid arthritis; a study of observer differences in the reading of hand films. *Ann. Rheum. Dis.* 15, 55–60. <https://doi.org/10.1136/ard.15.1.55>
- Kerschbaumer, A., Fenzl, K.H., Erlacher, L., Aletaha, D., 2016. An overview of psoriatic arthritis

- epidemiology, clinical features, pathophysiology and novel treatment targets. *Wien Klin Wochenschr* 128, 791–795. <https://doi.org/10.1007/s00508-016-1111-9>
- Kim, H.-K., Lee, G.H., Chang, Y., 2018. Gadolinium as an MRI contrast agent. *Future Med Chem* 10, 639–661. <https://doi.org/10.4155/fmc-2017-0215>
- Kim, Y., Oh, H.-C., Park, J.W., Kim, I.-S., Kim, J.-Y., Kim, K.-C., Chae, D.-S., Jo, W.-L., Song, J.-H., 2017. Diagnosis and Treatment of Inflammatory Joint Disease. *Hip Pelvis* 29, 211–222. <https://doi.org/10.5371/hp.2017.29.4.211>
- Kirkham, B., De, K.V., Li, W., Boggs, R., Mallbris, L., Nab, H.W., Tarallo, M., 2015. Early treatment of psoriatic arthritis is associated with improved patient-reported outcomes: findings from the etanercept PRESTA trial. *Clin Exp Rheumatol* 33, 11–19.
- Klareskog, L., Stolt, P., Lundberg, K., Källberg, H., Bengtsson, C., Grunewald, J., Rönnelid, J., Harris, H.E., Ulfgren, A.-K., Rantapää-Dahlqvist, S., Eklund, A., Padyukov, L., Alfredsson, L., 2006. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 54, 38–46. <https://doi.org/10.1002/art.21575>
- Klarlund, M., Ostergaard, M., Jensen, K.E., Madsen, J.L., Skjødt, H., Lorenzen, I., 2000. 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.* 59, 521–528. <https://doi.org/10.1136/ard.59.7.521>
- Kolarz, K., Targońska-Stepniak, B., Majdan, M., 2018. [Early reumatoid arthritis]. *Wiad. Lek.* 71, 1061–1065.
- König, H., Sieper, J., Wolf, K.J., 1990. [Dynamic magnetic resonance imaging in the differentiation of inflammatory joint lesions]. *Rofo* 153, 1–5. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1033323>
- Kuijk, A.W.R. van, Reinders-Blankert, P., Smeets, T.J.M., Dijkmans, B. a. C., Tak, P.P., 2006. Detailed analysis of the cell infiltrate and the expression of mediators of synovial inflammation and joint destruction in the synovium of patients with psoriatic arthritis: implications for treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases* 65, 1551–1557. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.050963>
- Kurucay, M., Henes, J., Xenitidis, T., Kümmerle-Deschner, J., Horger, M., 2017. [Non-infectious Causes for Digital Bone Marrow Edema]. *Rofo* 189, 491–496. <https://doi.org/10.1055/s-0043-100353>
- Lacaille, D., Avina-Zubieta, J.A., Sayre, E.C., Abrahamowicz, M., 2017. Improvement in 5-year mortality in incident rheumatoid arthritis compared with the general population-closing the

mortality gap. *Ann. Rheum. Dis.* 76, 1057–1063. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209562>

Lambert, R.G.W., Østergaard, M., Jaremko, J.L., 2018. Magnetic Resonance Imaging in Rheumatology. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 26, 599–613. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2018.06.008>

Larsen, A., Dale, K., Eek, M., 1977. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 18, 481–491.

Lassere, M., McQueen, F., Østergaard, M., Conaghan, P., Shnier, R., Peterfy, C., Klarlund, M., Bird, P., O'Connor, P., Stewart, N., Emery, P., Genant, H., Edmonds, J., 2003. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Exercise 3: an international multicenter reliability study using the RA-MRI Score. *J. Rheumatol.* 30, 1366–1375.

Laugisch, O., Wong, A., Sroka, A., Kantyka, T., Koziel, J., Neuhaus, K., Sculean, A., Venables, P.J., Potempa, J., Möller, B., Eick, S., 2016. Citrullination in the periodontium—a possible link between periodontitis and rheumatoid arthritis. *Clin Oral Invest* 20, 675–683. <https://doi.org/10.1007/s00784-015-1556-7>

Llopis, E., Kroon, H.M., Acosta, J., Bloem, J.L., 2017. Conventional Radiology in Rheumatoid Arthritis. *Radiol. Clin. North Am.* 55, 917–941. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2017.04.002>

Loew, R., Kreitner, K.F., Runkel, M., Zoellner, J., Thelen, M., 2000. MR arthrography of the shoulder: comparison of low-field (0.2 T) vs high-field (1.5 T) imaging. *Eur Radiol* 10, 989–996. <https://doi.org/10.1007/s003300051050>

Lundberg, K., Wegner, N., Yucel-Lindberg, T., Venables, P.J., 2010. Periodontitis in RA—the citrullinated enolase connection. *Nat Rev Rheumatol* 6, 727–730. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.139>

MacGregor, A.J., Snieder, H., Rigby, A.S., Koskenvuo, M., Kaprio, J., Aho, K., Silman, A.J., 2000. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis & Rheumatism* 43, 30–37. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200001\)43:1<30::AID-ANR5>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200001)43:1<30::AID-ANR5>3.0.CO;2-B)

Machold, K.P., Stamm, T.A., Eberl, G.J.M., Nell, V.K.P., Dunky, A., Uffmann, M., Smolen, J.S., 2002. Very recent onset arthritis—clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J. Rheumatol.* 29, 2278–2287.

Mandl, P., Navarro-Compán, V., Terslev, L., Aegerter, P., van der Heijde, D., D'Agostino, M.A., Baraliakos, X., Pedersen, S.J., Jurik, A.G., Naredo, E., Schueller-Weidekamm, C., Weber, U., Wick, M.C., Bakker, P. a. C., Filippucci, E., Conaghan, P.G., Rudwaleit, M., Schett, G., Sieper,

- J., Tarp, S., Marzo-Ortega, H., Østergaard, M., European League Against Rheumatism (EULAR), 2015. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann. Rheum. Dis.* 74, 1327–1339. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206971>
- Mangnus, L., Schoones, J.W., van der Helm-van Mil, A.H.M., 2015. What is the prevalence of MRI-detected inflammation and erosions in small joints in the general population? A collation and analysis of published data. *RMD Open* 1, e000005. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2014-000005>
- Martinez-Prat, L., Nissen, M.J., Lamacchia, C., Bentow, C., Cesana, L., Roux-Lombard, P., Gabay, C., Mahler, M., 2018. Comparison of Serological Biomarkers in Rheumatoid Arthritis and Their Combination to Improve Diagnostic Performance. *Front Immunol* 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01113>
- Marzo-Ortega, H., McGonagle, D., Rhodes, L.A., Tan, A.L., Conaghan, P.G., O'Connor, P., Tanner, S.F., Fraser, A., Veale, D., Emery, P., 2007. Efficacy of infliximab on MRI-determined bone oedema in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 66, 778–781. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.063818>
- Mathew, A.J., Bird, P., Gupta, A., George, R., Danda, D., 2018. Magnetic resonance imaging (MRI) of feet demonstrates subclinical inflammatory joint disease in cutaneous psoriasis patients without clinical arthritis. *Clin. Rheumatol.* 37, 383–388. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3895-z>
- McGonagle, D., 2009. Enthesitis: an autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 23, 9–13. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03363.x>
- McGonagle, D., Ash, Z., Dickie, L., McDermott, M., Aydin, S.Z., 2011. The early phase of psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 70 Suppl 1, i71-76. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.144097>
- McGonagle, Dennis, Conaghan, P., Emery, P., 1999. Psoriatic arthritis: A unified concept twenty years on. *Arthritis & Rheumatism* 42, 1080–1086.
- McGonagle, D., Conaghan, P.G., O'Connor, P., Gibbon, W., Green, M., Wakefield, R., Ridgway, J., Emery, P., 1999. The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 42, 1706–1711. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199908\)42:8<1706::AID-ANR20>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199908)42:8<1706::AID-ANR20>3.0.CO;2-Z)
- McGonagle, D., Tan, A.L., 2015. The enthesis in psoriatic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 33, S36-39.

- McGonagle, D., Tan, A.L., 2008. What magnetic resonance imaging has told us about the pathogenesis of rheumatoid arthritis--the first 50 years. *Arthritis Res. Ther.* 10, 222. <https://doi.org/10.1186/ar2512>
- McGonagle, D., Tan, A.L., Benjamin, M., 2008. The biomechanical link between skin and joint disease in psoriasis and psoriatic arthritis: what every dermatologist needs to know. *Ann. Rheum. Dis.* 67, 1–4. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.080952>
- McHugh, N.J., 2015. Early Psoriatic Arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 41, 615–622. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.07.005>
- McHugh, N.J., Balachrishnan, C., Jones, S.M., 2003. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 42, 778–783. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg217>
- McQueen, F., Lassere, M., Duer-Jensen, A., Wiell, C., Conaghan, P.G., Gandjbakhch, F., Hermann, K.-G.A., Bird, P., Bøyesen, P., Peterfy, C., Ejbjerg, B., Haavardsholm, E.A., Coates, L., Ostergaard, M., 2009. Testing an OMERACT MRI scoring system for peripheral psoriatic arthritis in cross-sectional and longitudinal settings. *J. Rheumatol.* 36, 1811–1815. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090351>
- McQueen, F.M., 2012. Bone marrow edema and osteitis in rheumatoid arthritis: the imaging perspective. *Arthritis Res. Ther.* 14, 224. <https://doi.org/10.1186/ar4035>
- McQueen, F.M., Benton, N., Perry, D., Crabbe, J., Robinson, E., Yeoman, S., McLean, L., Stewart, N., 2003. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 48, 1814–1827. <https://doi.org/10.1002/art.11162>
- McQueen, F.M., Gao, A., Ostergaard, M., King, A., Shalley, G., Robinson, E., Doyle, A., Clark, B., Dalbeth, N., 2007. High-grade MRI bone oedema is common within the surgical field in rheumatoid arthritis patients undergoing joint replacement and is associated with osteitis in subchondral bone. *Ann. Rheum. Dis.* 66, 1581–1587. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.070326>
- McQueen, F.M., Ostendorf, B., 2006. What is MRI bone oedema in rheumatoid arthritis and why does it matter? *Arthritis Res. Ther.* 8, 222. <https://doi.org/10.1186/ar2075>
- McQueen, F.M., Stewart, N., Crabbe, J., Robinson, E., Yeoman, S., Tan, P.L., McLean, L., 1999. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals progression of erosions despite clinical improvement. *Ann. Rheum. Dis.* 58, 156–163. <https://doi.org/10.1136/ard.58.3.156>
- Mease, P., Hall, S., FitzGerald, O., van der Heijde, D., Merola, J.F., Avila-Zapata, F., Cieślak,

D., Graham, D., Wang, C., Menon, S., Hendriks, T., Kanik, K.S., 2017. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N. Engl. J. Med.* 377, 1537–1550. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615975>

Mease, P.J., 2011. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care & Research* 63, S64–S85. <https://doi.org/10.1002/acr.20577>

Mease, P.J., Coates, L.C., 2018. Considerations for the definition of remission criteria in psoriatic arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 47, 786–796. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.10.021>

Mease, P.J., Gladman, D.D., Papp, K.A., Khraishi, M.M., Thaçi, D., Behrens, F., Northington, R., Fuiman, J., Bananis, E., Boggs, R., Alvarez, D., 2013. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J. Am. Acad. Dermatol.* 69, 729–735. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.07.023>

Mease, P.J., Kivitz, A.J., Burch, F.X., Siegel, E.L., Cohen, S.B., Ory, P., Salonen, D., Rubenstein, J., Sharp, J.T., Tsuji, W., 2004. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum.* 50, 2264–2272. <https://doi.org/10.1002/art.20335>

Minaur, N.J., Jacoby, R.K., Cosh, J.A., Taylor, G., Rasker, J.J., 2004. Outcome after 40 years with rheumatoid arthritis: a prospective study of function, disease activity, and mortality. *The Journal of Rheumatology Supplement* 69, 3–8.

Molenaar, E.T.H., Voskuyl, A.E., Dinant, H.J., Bezemer, P.D., Boers, M., Dijkmans, B.A.C., 2004. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum.* 50, 36–42. <https://doi.org/10.1002/art.11481>

Moll, J.M., Wright, V., 1973. Psoriatic arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 3, 55–78.

Möller, B., Aletaha, D., Andor, M., Atkinson, A., Aubry-Rozier, B., Brulhart, L., Dan, D., Finckh, A., Grobóty, V., Mandl, P., Micheroli, R., Nissen, M.J., Nydegger, A.M., Scherer, A., Tamborrini, G., Ziswiler, H.-R., Zufferey, P., 2019. Synovitis in rheumatoid arthritis detected by grey scale ultrasound predicts the development of erosions over the next three years. *Rheumatology (Oxford)*. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez460>

- Möller, I., Janta, I., Backhaus, M., Ohrndorf, S., Bong, D.A., Martinoli, C., Filippucci, E., Sconfienza, L.M., Terslev, L., Damjanov, N., Hammer, H.B., Sudol-Szopinska, I., Grassi, W., Balint, P., Bruyn, G.A.W., D'Agostino, M.A., Hollander, D., Siddle, H.J., Supp, G., Schmidt, W.A., Iagnocco, A., Koski, J., Kane, D., Fodor, D., Bruns, A., Mandl, P., Kaeley, G.S., Micu, M., Ho, C., Vlad, V., Chávez-López, M., Filippou, G., Cerón, C.E., Nestorova, R., Quintero, M., Wakefield, R., Carmona, L., Naredo, E., 2017. The 2017 EULAR standardised procedures for ultrasound imaging in rheumatology. *Ann. Rheum. Dis.* 76, 1974–1979. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211585>
- Møller-Bisgaard, S., Hørslev-Petersen, K., Ejbjerg, B.J., Boesen, M., Hetland, M.L., Christensen, R., Møller, J., Krogh, N.S., Stengaard-Pedersen, K., Østergaard, M., 2015. Impact of a magnetic resonance imaging-guided treat-to-target strategy on disease activity and progression in patients with rheumatoid arthritis (the IMAGINE-RA trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 16, 178. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0693-2>
- Mulherin, D., Fitzgerald, O., Bresnihan, B., 1996. Clinical improvement and radiological deterioration in rheumatoid arthritis: evidence that the pathogenesis of synovial inflammation and articular erosion may differ. *Br. J. Rheumatol.* 35, 1263–1268. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/35.12.1263>
- Mundwiler, M.L., Maranian, P., Brown, D.H., Silverman, J.M., Wallace, D., Khanna, D., Louie, J., Furst, D.E., Weisman, M.H., 2009. The utility of MRI in predicting radiographic erosions in the metatarsophalangeal joints of the rheumatoid foot: a prospective longitudinal cohort study. *Arthritis Res. Ther.* 11, R94. <https://doi.org/10.1186/ar2737>
- Myasoedova, E., Gabriel, S.E., Matteson, E.L., Davis, J.M., Therneau, T.M., Crowson, C.S., 2017. Decreased Cardiovascular Mortality in Patients with Incident Rheumatoid Arthritis (RA) in Recent Years: Dawn of a New Era in Cardiovascular Disease in RA? *J. Rheumatol.* 44, 732–739. <https://doi.org/10.3899/jrheum.161154>
- Nakahara, R., Nishida, K., Hashizume, K., Harada, R., Machida, T., Horita, M., Ohtsuka, A., Ozaki, T., 2015. MRI of rheumatoid arthritis: comparing the outcome measures in rheumatology clinical trials (OMERACT) scoring and volume of synovitis for the assessment of biologic therapy. *Acta Med. Okayama* 69, 29–35. <https://doi.org/10.18926/AMO/53119>
- Narváez, J.A., Narváez, J., De Lama, E., De Albert, M., 2010. MR imaging of early rheumatoid arthritis. *Radiographics* 30, 143–163; discussion 163-165. <https://doi.org/10.1148/rg.301095089>
- Nast, A., Amelunxen, L., Augustin, M., Boehncke, W.-H., Dressler, C., Gaskins, M., Härle, P., Hoffstadt, B., Klaus, J., Koza, J., Mrowietz, U., Ockenfels, H.-M., Philipp, S., Reich, K., Rosenbach, T., Rzany, B., Schlaeger, M., Schmid-Ott, G., Sebastian, M., Kiedrowski, R. von,

- Weberschock, T., 2018. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update – Kurzfassung Teil 2 – Besondere Patientengruppen und spezielle Behandlungssituationen. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 16, 806–814. https://doi.org/10.1111/ddg.13538_g
- Nast, A., Boehncke, W.-H., Mrowietz, U., Ockenfels, H.-M., Philipp, S., Reich, K., Rosenbach, T., Sammain, A., Schlaeger, M., Sebastian, M., Sterry, W., Streit, V., Augustin, M., Erdmann, R., Klaus, J., Koza, J., Müller, S., Orzechowski, H.-D., Rosumeck, S., Schmid-Ott, G., Weberschock, T., Rzany, B., 2017. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2017. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 9, S1–S104. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0379.2011.07680.x>
- Navalho, M., Resende, C., Rodrigues, A.M., Pereira da Silva, J.A., Fonseca, J.E., Campos, J., Canhão, H., 2013. Bilateral evaluation of the hand and wrist in untreated early inflammatory arthritis: a comparative study of ultrasonography and magnetic resonance imaging. *J. Rheumatol.* 40, 1282–1292. <https://doi.org/10.3899/jrheum.120713>
- Nielen, M.M.J., van Schaardenburg, D., Reesink, H.W., van de Stadt, R.J., van der Horst-Bruinsma, I.E., de Koning, M.H.M.T., Habibuw, M.R., Vandenbroucke, J.P., Dijkmans, B.A.C., 2004. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* 50, 380–386. <https://doi.org/10.1002/art.20018>
- Nies, J.A.B. van, Krabben, A., Schoones, J.W., Huizinga, T.W.J., Kloppenburg, M., Mil, A.H.M. van der H., 2014. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Annals of the Rheumatic Diseases* 73, 861–870. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203130>
- Nieuwenhuis, W.P., van Steenberghe, H.W., Stomp, W., Stijnen, T., Huizinga, T.W.J., Bloem, J.L., van der Heijde, D., Reijniere, M., van der Helm-van Mil, A.H.M., 2016. The Course of Bone Marrow Edema in Early Undifferentiated Arthritis and Rheumatoid Arthritis: A Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Study at Bone Level. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)* 68, 1080–1088. <https://doi.org/10.1002/art.39550>
- Norman, G.R., Wyrwich, K.W., Patrick, D.L., 2007. The mathematical relationship among different forms of responsiveness coefficients. *Qual Life Res* 16, 815–822. <https://doi.org/10.1007/s11136-007-9180-x>
- Offidani, Andreina Cellini, Gianluc, A., 1998. Subclinical Joint Involvement in Psoriasis: Magnetic Resonance Imaging and X-ray Findings. *Acta Dermato-Venereologica* 78, 463–465. <https://doi.org/10.1080/000155598442809>
- Ogdie, A., Weiss, P., 2015. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 41, 545–568. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.07.001>

- Oğuz, F., Akdeniz, C., Ünüvar, E., Küçükbasmacı, Ö., Sidal, M., 2002. Parvovirus B19 in the acute arthropathies and juvenile rheumatoid arthritis. *Journal of Paediatrics and Child Health* 38, 358–362. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.2002.00789.x>
- Ohrndorf, S., Fischer, I.U., Kellner, H., Strunk, J., Hartung, W., Reiche, B., Burmester, G.R., Walther, M., Schmidt, W.A., Backhaus, M., 2012. Reliability of the novel 7-joint ultrasound score: results from an inter- and intraobserver study performed by rheumatologists. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64, 1238–1243. <https://doi.org/10.1002/acr.21679>
- Olivieri, I., Barozzi, L., Favaro, L., Pierro, A., Matteis, M. de, Borghi, C., Padula, A., Ferri, S., Pavlica, P., 1996. Dactylitis in patients with seronegative spondylarthropathy. Assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Arthritis & Rheumatism* 39, 1524–1528. <https://doi.org/10.1002/art.1780390912>
- Olivieri, I., Padula, A., Scarano, E., Scarpa, R., 2007. Dactylitis or “sausage-shaped” digit. *J. Rheumatol.* 34, 1217–1222.
- O’Rielly, D.D., Rahman, P., 2014. Genetics of psoriatic arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology, Spondyloarthritis* 28, 673–685. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2014.10.010>
- Ostendorf, B., Dann, P., Friemann, J., Pauly, T., Schneider, M., 2002. [Synovial membrane diagnostic assessment in rheumatoid arthritis]. *Z Rheumatol* 61, 139–150.
- Ostendorf, B., Edelmann, E., Kellner, H., Scherer, A., Kommission Bildgebende Verfahren der DGRh, 2010. [Low-field magnetic resonance imaging for rheumatoid arthritis]. *Z Rheumatol* 69, 79–86. <https://doi.org/10.1007/s00393-009-0547-y>
- Ostendorf, B., Peters, R., Dann, P., Becker, A., Scherer, A., Wedekind, F., Friemann, J., Schultz, K.P., Mödder, U., Schneider, M., 2001. Magnetic resonance imaging and miniarthroscopy of metacarpophalangeal joints: sensitive detection of morphologic changes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 44, 2492–2502. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200111\)44:11<2492::aid-art429>3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200111)44:11<2492::aid-art429>3.0.co;2-x)
- Ostendorf, B., Scherer, A., Kellner, H., Backhaus, M., 2008. [Project REMISSION(PLUS): clinical and radiological remission : new treatment goals in the management of rheumatoid arthritis]. *Z Rheumatol* 67, 707–710, 712–715. <https://doi.org/10.1007/s00393-008-0369-3>
- Ostergaard, M., 2005. Magnetic resonance imaging for accelerated assessment of drug effect and prediction of subsequent radiographic progression in rheumatoid arthritis: a study of patients receiving combined anakinra and methotrexate treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases* 64, 1503–1506. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.038018>
- Ostergaard, M., Boesen, M., 2019. Imaging in rheumatoid arthritis: the role of magnetic resonance

imaging and computed tomography. *Radiol Med* 124, 1128–1141. <https://doi.org/10.1007/s11547-019-01014-y>

Østergaard, M., Edmonds, J., McQueen, F., Peterfy, C., Lassere, M., Ejbjerg, B., Bird, P., Emery, P., Genant, H., Conaghan, P., 2005. An introduction to the EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. *Ann. Rheum. Dis.* 64 Suppl 1, i3-7. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.031773>

Østergaard, M., Emery, P., Conaghan, P.G., Fleischmann, R., Hsia, E.C., Xu, W., Rahman, M.U., 2011. Significant improvement in synovitis, osteitis, and bone erosion following golimumab and methotrexate combination therapy as compared with methotrexate alone: a magnetic resonance imaging study of 318 methotrexate-naïve rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 63, 3712–3722. <https://doi.org/10.1002/art.30592>

Ostergaard, M., Hansen, M., Stoltenberg, M., Gideon, P., Klarlund, M., Jensen, K.E., Lorenzen, I., 1999. Magnetic resonance imaging-determined synovial membrane volume as a marker of disease activity and a predictor of progressive joint destruction in the wrists of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 42, 918–929. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199905\)42:5<918::AID-ANR10>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199905)42:5<918::AID-ANR10>3.0.CO;2-2)

Østergaard, M., Hansen, M., Stoltenberg, M., Jensen, K.E., Szkudlarek, M., Pedersen-Zbinden, B., Lorenzen, I., 2003a. New radiographic bone erosions in the wrists of patients with rheumatoid arthritis are detectable with magnetic resonance imaging a median of two years earlier. *Arthritis Rheum.* 48, 2128–2131. <https://doi.org/10.1002/art.11076>

Ostergaard, M., McQueen, F., Wiell, C., Bird, P., Bøyesen, P., Ejbjerg, B., Peterfy, C., Gandjbakhch, F., Duer-Jensen, A., Coates, L., Haavardsholm, E.A., Hermann, K.-G.A., Lassere, M., O'Connor, P., Emery, P., Genant, H., Conaghan, P.G., 2009. 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.* 36, 1816–1824. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090352>

Ostergaard, M., Møller Døhn, U., Duer-Jensen, A., Hetland, M.L., Hørslev-Petersen, K., Sten-gaard-Pedersen, K., Junker, P., Pødenphant, J., Ejbjerg, B., 2011. Patterns of magnetic resonance imaging bone erosion in rheumatoid arthritis--which bones are most frequently involved and show the most change? *J. Rheumatol.* 38, 2014–2017. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110416>

Østergaard, M., Pedersen, S.J., Døhn, U.M., 2008. Imaging in rheumatoid arthritis--status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 22, 1019–1044. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2008.09.014>

- Østergaard, M., Peterfy, C., Conaghan, P., McQueen, F., Bird, P., Ejbjerg, B., Shnier, R., O'Connor, P., Klarlund, M., Emery, P., Genant, H., Lassere, M., Edmonds, J., 2003b. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. *J. Rheumatol.* 30, 1385–1386.
- Østergaard, M., Peterfy, C.G., Bird, P., Gandjbakhch, F., Glinatsi, D., Eshed, I., Haavardsholm, E.A., Lillegraven, S., Bøyesen, P., Ejbjerg, B., Foltz, V., Emery, P., Genant, H.K., Conaghan, P.G., 2017. The OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging (MRI) Scoring System: Updated Recommendations by the OMERACT MRI in Arthritis Working Group. *The Journal of Rheumatology* 44, 1706–1712. <https://doi.org/10.3899/jrheum.161433>
- Østergaard, M., Szkudlarek, M., 2001. Magnetic resonance imaging of soft tissue changes in rheumatoid arthritis wrist joints. *Semin Musculoskelet Radiol* 5, 257–274. <https://doi.org/10.1055/s-2001-17543>
- Palosaari, K., Vuotila, J., Takalo, R., Jartti, A., Niemelä, R.K., Karjalainen, A., Haapea, M., Soini, I., Tervonen, O., Hakala, M., 2006. Bone oedema predicts erosive progression on wrist MRI in early RA--a 2-yr observational MRI and NC scintigraphy study. *Rheumatology (Oxford)* 45, 1542–1548. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ke1137>
- Partsch, G., Steiner, G., Leeb, B.F., Dunky, A., Bröll, H., Smolen, J.S., 1997. Highly increased levels of tumor necrosis factor-alpha and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. *J. Rheumatol.* 24, 518–523.
- Payet, J., Goulvestre, C., Bialé, L., Avouac, J., Wipff, J., Job-Deslandre, C., Batteux, F., Dougados, M., Kahan, A., Allanore, Y., 2014. Anticyclic Citrullinated Peptide Antibodies in Rheumatoid and Nonrheumatoid Rheumatic Disorders: Experience with 1162 Patients. *The Journal of Rheumatology* 41, 2395–2402. <https://doi.org/10.3899/jrheum.131375>
- Peluso, R., Iervolino, S., Vitiello, M., Bruner, V., Lupoli, G., Di Minno, M.N.D., 2015. Extra-articular manifestations in psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol* 34, 745–753. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2652-9>
- Perez-Alamino, R., Garcia-Valladares, I., Cuchacovich, R., Iglesias-Gamarra, A., Espinoza, L.R., 2014. Are anti-CCP antibodies in psoriatic arthritis patients a biomarker of erosive disease? *Rheumatol. Int.* 34, 1211–1216. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-2956-8>
- Peterfy, C., Østergaard, M., Conaghan, P.G., 2013. MRI comes of age in RA clinical trials. *Ann. Rheum. Dis.* 72, 794–796. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202696>
- Pisetsky, D.S., 2017. Advances in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Costs and Challenges. *North Carolina Medical Journal* 78, 337–340. <https://doi.org/10.18043/nmc.78.5.337>

- Plewig, G., Landthaler, M., Burgdorf, W.H.C., Hertl, M., Ruzicka, T., 2012. Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie, 6th ed. Springer, Berlin Heidelberg.
- Poggenborg, R.P., Sørensen, I.J., Pedersen, S.J., Østergaard, M., 2015. Magnetic resonance imaging for diagnosing, monitoring and prognostication in psoriatic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 33, S66-69.
- Poggenborg, R.P., Wiell, C., Bøyesen, P., Boonen, A., Bird, P., Pedersen, S.J., Sørensen, I.J., Madsen, O.R., Slot, O., Møller, J.M., Hasselquist, M., Kubassova, O., Østergaard, M., 2014. No overall damage progression despite persistent inflammation in adalimumab-treated psoriatic arthritis patients: results from an investigator-initiated 48-week comparative magnetic resonance imaging, computed tomography and radiography trial. *Rheumatology (Oxford)* 53, 746–756. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket426>
- Pongratz, G., 2016. Glukokortikoid-Therapie bei rheumatoider Arthritis – Pro. *Dtsch med Wochenschr* 141, 1650–1650. <https://doi.org/10.1055/s-0042-110983>
- Prevoo, M.L.L., Hof, M.A.V., Kuper, H.H., Leeuwen, M.A.V., Putte, L.B.A.V.D., Riel, P.L.C.M.V., 1995. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 38, 44–48. <https://doi.org/10.1002/art.1780380107>
- Quinn, M.A., Conaghan, P.G., O'Connor, P.J., Karim, Z., Greenstein, A., Brown, A., Brown, C., Fraser, A., Jarret, S., Emery, P., 2005. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 52, 27–35. <https://doi.org/10.1002/art.20712>
- Radtke, M.A., Reich, K., Blome, C., Rustenbach, S., Augustin, M., 2009. Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 23, 683–691. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03159.x>
- Rahman, P., Gladman, D.D., Cook, R.J., Zhou, Y., Young, G., Salonen, D., 1998. Radiological assessment in psoriatic arthritis. *Br. J. Rheumatol.* 37, 760–765. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/37.7.760>
- Ramonda, R., Modesti, V., Ortolan, A., Scanu, A., Bassi, N., Oliviero, F., Punzi, L., 2013. Serological markers in psoriatic arthritis: promising tools. *Exp Biol Med (Maywood)* 238, 1431–1436. <https://doi.org/10.1177/1535370213506435>

- Rantapää-Dahlqvist, S., de Jong, B.A.W., Berglin, E., Hallmans, G., Wadell, G., Stenlund, H., Sundin, U., van Venrooij, W.J., 2003. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 48, 2741–2749. <https://doi.org/10.1002/art.11223>
- Raposo, I., Torres, T., 2015. Nail psoriasis as a predictor of the development of psoriatic arthritis. *Actas Dermosifiliogr* 106, 452–457. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2015.02.005>
- Rat, A.-C., Boissier, M.-C., 2004. Rheumatoid arthritis: direct and indirect costs. *Joint Bone Spine* 71, 518–524. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2004.01.003>
- Rau, R., Lingg, G., Wassenberg, S., Schorn, C., Scherer, A., Kommission “Bildgebende Verfahren” der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, 2005. [Imaging techniques in rheumatology: conventional radiography in rheumatoid arthritis]. *Z Rheumatol* 64, 473–487. <https://doi.org/10.1007/s00393-005-0663-2>
- Rau, R., Wassenberg, S., Herborn, G., Stucki, G., Gebler, A., 1998. A new method of scoring radiographic change in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 25, 2094–2107.
- Raychaudhuri, S., Sandor, C., Stahl, E.A., Freudenberg, J., Lee, H.-S., Jia, X., Alfredsson, L., Padyukov, L., Klareskog, L., Worthington, J., Siminovitch, K.A., Bae, S.-C., Plenge, R.M., Gregersen, P.K., de Bakker, P.I.W., 2012. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nature Genetics* 44, 291–296. <https://doi.org/10.1038/ng.1076>
- Raychaudhuri, S.P., Wilken, R., Sukhov, A.C., Raychaudhuri, S.K., Maverakis, E., 2017. Management of psoriatic arthritis: Early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies. *J. Autoimmun.* 76, 21–37. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.10.009>
- Reijnierse, M., Helm-Mil, A. van der, Eshed, I., Schueller-Weidekamm, C., 2018. Magnetic Resonance Imaging of Rheumatoid Arthritis: Peripheral Joints and Spine. *Semin Musculoskelet Radiol* 22, 127–146. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1639474>
- Ritchlin, C., Haas-Smith, S.A., Hicks, D., Cappuccio, J., Osterland, C.K., Looney, R.J., 1998. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J. Rheumatol.* 25, 1544–1552.
- Ritchlin, C.T., Colbert, R.A., Gladman, D.D., 2017. Psoriatic Arthritis. *New England Journal of Medicine* 376, 957–970. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1505557>
- Ritchlin, C.T., Haas-Smith, S.A., Li, P., Hicks, D.G., Schwarz, E.M., 2003. Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J. Clin. Invest.* 111, 821–831. <https://doi.org/10.1172/JCI16069>
- Rogosnitzky, M., Branch, S., 2016. Gadolinium-based contrast agent toxicity: a review of known

and proposed mechanisms. *Biometals* 29, 365–376. <https://doi.org/10.1007/s10534-016-9931-7>

Rosen, C.F., Mussani, F., Chandran, V., Eder, L., Thavaneswaran, A., Gladman, D.D., 2012. Patients with psoriatic arthritis have worse quality of life than those with psoriasis alone. *Rheumatology (Oxford)* 51, 571–576. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker365>

Sadek, H.A., Abdel-Nasser, A.M., El-Amawy, T.A., Hassan, S.Z., 2007. Rheumatic manifestations of psoriasis. *Clin. Rheumatol.* 26, 488–498. <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0307-1>

Sakkas, L.I., Loqueman, N., Bird, H., Vaughan, R.W., Welsh, K.I., Panayi, G.S., 1990. HLA class II and T cell receptor gene polymorphisms in psoriatic arthritis and psoriasis. *J. Rheumatol.* 17, 1487–1490.

Salaffi, F., Carotti, M., Beci, G., Di Carlo, M., Giovagnoni, A., 2019. Radiographic scoring methods in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Radiol Med* 124, 1071–1086. <https://doi.org/10.1007/s11547-019-01001-3>

Saleem, B., Brown, A.K., Keen, H., Nizam, S., Freeston, J., Karim, Z., Quinn, M., Wakefield, R., Hensor, E., Conaghan, P.G., Emery, P., 2009. Disease remission state in patients treated with the combination of tumor necrosis factor blockade and methotrexate or with disease-modifying antirheumatic drugs: A clinical and imaging comparative study. *Arthritis Rheum.* 60, 1915–1922. <https://doi.org/10.1002/art.24596>

Sandorfi, N., Freundlich, B., 1997. Psoriatic and seronegative inflammatory arthropathy associated with a traumatic onset: 4 cases and a review of the literature. *J. Rheumatol.* 24, 187–192.

Sanmartí, R., Gómez-Centeno, A., Ercilla, G., Larrosa, M., Viñas, O., Vazquez, I., Gómez-Puerta, J.A., Gratacós, J., Salvador, G., Cañete, J.D., 2007. Prognostic factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a two year prospective study after a structured therapeutic strategy using DMARDs and very low doses of glucocorticoids. *Clin. Rheumatol.* 26, 1111–1118. <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0462-4>

Savnik, A., Malmskov, H., Thomsen, H.S., Graff, L.B., Nielsen, H., Danneskiold-Samsøe, B., Boesen, J., Bliddal, H., 2002. MRI of the wrist and finger joints in inflammatory joint diseases at 1-year interval: MRI features to predict bone erosions. *Eur Radiol* 12, 1203–1210. <https://doi.org/10.1007/s003300101114>

Schacherl, M., Schilling, F., 1967. [Roentgen findings of the extremity joints in psoriatic polyarthritis]. *Z Rheumaforsch* 26, 442–450.

Scherer, A., Ostendorf, B., Engelbrecht, V., Poll, L.W., Becker, A., Dann, P., Peters, R., Schneider, M., Mödder, U., 2001. [MR-morphological changes of the metacarpophalangeal joints in patients with rheumatoid arthritis: Comparison of early and chronic stages]. *Rofu* 173, 902–

907. <https://doi.org/10.1055/s-2001-17582>

Schiff, M.H., Hobbs, K.F., Gensler, T., Keenan, G.F., 2007. A retrospective analysis of low-field strength magnetic resonance imaging and the management of patients with rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 23, 961–968. <https://doi.org/10.1185/030079907x178892>

Schirmer, C., Scheel, A.K., Althoff, C.E., Schink, T., Eshed, I., Lembecke, A., Burmester, G.-R., Backhaus, M., Hamm, B., Hermann, K.-G.A., 2007. Diagnostic quality and scoring of synovitis, tenosynovitis and erosions in low-field MRI of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional MRI. *Ann. Rheum. Dis.* 66, 522–529. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.056366>

Schleich, C., Buchbender, C., Sewerin, P., Miese, F., Aissa, J., Brinks, R., Schneider, M., Antoch, G., Ostendorf, B., 2015. Evaluation of a simplified version of the Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (RAMRIS) comprising 5 joints (RAMRIS5). *Clin. Exp. Rheumatol.* 33, 209–215.

Schmidt, W.A., 2014. Ultrasound in rheumatology. *Int J Rheum Dis* 17, 711–715. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12545>

Schmidt, W.A., Schicke, B., Ostendorf, B., Scherer, A., Krause, A., Walther, M., 2013. Low-field MRI versus ultrasound: which is more sensitive in detecting inflammation and bone damage in MCP and MTP joints in mild or moderate rheumatoid arthritis? *Clin. Exp. Rheumatol.* 31, 91–96.

Schneider, M., Baseler, G., Funken, O., Heberger, S., Kiltz, U., Klose, P., Krüger, K., Langhorst, J., Mau, W., Oltman, R., Richter, B., Seitz, S., Sewerin, P., Tholen, R., Weseloh, C., Witthöft, M., Specker, C., 2019. Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis 123.

Schneider, M., Lelgemann, M., Abholz, H.-H., Blumenroth, M., Flügge, C., Gerken, M., Jäniche, H., Kunz, R., Krüger, K., Mau, W., Specker, C., Zellner, M., 2011. Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis www.dgrh.de/leitlinien.html. SpringerMedizin, Berlin; Heidelberg; New York, NY.

Schneider, M., Ostendorf, B., 2012. [Treat-to-target and remission: current strategies in rheumatoid arthritis]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 137, 1761–1765. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1305221>

Schoels, M., Alasti, F., Smolen, J.S., Aletaha, D., 2017. Evaluation of newly proposed remission cut-points for disease activity score in 28 joints (DAS28) in rheumatoid arthritis patients upon IL-6 pathway inhibition. *Arthritis Res. Ther.* 19, 155. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1346-5>

- Scirè, C.A., Montecucco, C., Codullo, V., Epis, O., Todoerti, M., Caporali, R., 2009. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology (Oxford)* 48, 1092–1097. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep171>
- Sewerin, P., Brinks, R., Schneider, M., Haase, I., Vordenbäumen, S., 2019. Prevalence and incidence of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 78, 286–287. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214065>
- Sewerin, P., Buchbender, C., Vordenbäumen, S., Scherer, A., Miese, F., Brinks, R., Wittsack, H.-J., Klein, S., Schneider, M., Antoch, G., Ostendorf, B., 2014. Advantages of a combined rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score (RAMRIS) for hand and feet: does the RAMRIS of the hand alone underestimate disease activity and progression? *BMC Musculoskelet Disord* 15, 104. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-104>
- Sewerin, P., Schleich, C., Vordenbäumen, S., Ostendorf, B., 2018. Update on imaging in rheumatic diseases: cartilage. *Clin. Exp. Rheumatol.* 36 Suppl 114, 139–144.
- Sewerin, P., Vordenbaeumen, S., Hoyer, A., Brinks, R., Buchbender, C., Miese, F., Schleich, C., Klein, S., Schneider, M., Ostendorf, B., 2017. Silent progression in patients with rheumatoid arthritis: is DAS28 remission an insufficient goal in RA? Results from the German Remission-plus cohort. *BMC Musculoskelet Disord* 18, 163. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1528-y>
- Sharp, J.T., Young, D.Y., Bluhm, G.B., Brook, A., Brower, A.C., Corbett, M., Decker, J.L., Genant, H.K., Gofton, J.P., Goodman, N., 1985. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 28, 1326–1335. <https://doi.org/10.1002/art.1780281203>
- Sherina, N., Hreggvidsdottir, H.S., Bengtsson, C., Hansson, M., Israelsson, L., Alfredsson, L., Lundberg, K., 2017. Low levels of antibodies against common viruses associate with anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis; implications for disease aetiology. *Arthritis Res. Ther.* 19, 219. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1423-9>
- Sherry, A.D., Caravan, P., Lenkinski, R.E., 2009. Primer on gadolinium chemistry. *J Magn Reson Imaging* 30, 1240–1248. <https://doi.org/10.1002/jmri.21966>
- Shrout, P.E., Fleiss, J.L., 1979. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull* 86, 420–428. <https://doi.org/10.1037//0033-2909.86.2.420>
- Sigmundsdottir, H., Sigurgeirsson, B., Troye-Blomberg, M., Good, M.F., Valdimarsson, H., Jonsdottir, I., 1997. Circulating T cells of patients with active psoriasis respond to streptococcal M-peptides sharing sequences with human epidermal keratins. *Scand. J. Immunol.* 45, 688–697.

<https://doi.org/10.1046/j.1365-3083.1997.d01-438.x>

Silman, A.J., Pearson, J.E., 2002. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 4, S265. <https://doi.org/10.1186/ar578>

Simon, D., Faustini, F., Kleyer, A., Haschka, J., Englbrecht, M., Kraus, S., Hueber, A.J., Kocijan, R., Sticherling, M., Schett, G., Rech, J., 2016. Analysis of periarticular bone changes in patients with cutaneous psoriasis without associated psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 75, 660–666. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206347>

Simons, G., Stack, R.J., Stoffer-Marx, M., Englbrecht, M., Mosor, E., Buckley, C.D., Kumar, K., Hansson, M., Hueber, A., Stamm, T., Falahee, M., Raza, K., 2018. Perceptions of first-degree relatives of patients with rheumatoid arthritis about lifestyle modifications and pharmacological interventions to reduce the risk of rheumatoid arthritis development: a qualitative interview study. *BMC Rheumatol* 2, 31. <https://doi.org/10.1186/s41927-018-0038-3>

Singh, J.A., Guyatt, G., Ogdie, A., Gladman, D.D., Deal, C., Deodhar, A., Dubreuil, M., Dunham, J., Husni, M.E., Kenny, S., Kwan-Morley, J., Lin, J., Marchetta, P., Mease, P.J., Merola, J.F., Miner, J., Ritchlin, C.T., Siaton, B., Smith, B.J., Van Voorhees, A.S., Jonsson, A.H., Shah, A.A., Sullivan, N., Turgunbaev, M., Coates, L.C., Gottlieb, A., Magrey, M., Nowell, W.B., Orbai, A.-M., Reddy, S.M., Scher, J.U., Siegel, E., Siegel, M., Walsh, J.A., Turner, A.S., Reston, J., 2019. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 71, 2–29. <https://doi.org/10.1002/acr.23789>

Smolen, J.S., Aletaha, D., McInnes, I.B., 2016a. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 388, 2023–2038. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)

Smolen, J.S., Breedveld, F.C., Burmester, G.R., Bykerk, V., Dougados, M., Emery, P., Kvien, T.K., Navarro-Compán, M.V., Oliver, S., Schoels, M., Scholte-Voshaar, M., Stamm, T., Stoffer, M., Takeuchi, T., Aletaha, D., Andreu, J.L., Aringer, M., Bergman, M., Betteridge, N., Bijlsma, H., Burkhardt, H., Cardiel, M., Combe, B., Durez, P., Fonseca, J.E., Gibofsky, A., Gomez-Reino, J.J., Graninger, W., Hannonen, P., Haraoui, B., Kouloumas, M., Landewe, R., Martin-Mola, E., Nash, P., Ostergaard, M., Östör, A., Richards, P., Sokka-Isler, T., Thorne, C., Tzioufas, A.G., van Vollenhoven, R., de Wit, M., van der Heijde, D., 2016b. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis.* 75, 3–15. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207524>

Smolen, J.S., Breedveld, F.C., Schiff, M.H., Kalden, J.R., Emery, P., Eberl, G., van Riel, P.L., Tugwell, P., 2003. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 42, 244–257. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg072>

Smolen, J.S., Schöls, M., Braun, J., Dougados, M., FitzGerald, O., Gladman, D.D., Kavanaugh, A., Landewé, R., Mease, P., Sieper, J., Stamm, T., Wit, M. de, Aletaha, D., Baraliakos, X., Betteridge, N., Bosch, F. van den, Coates, L.C., Emery, P., Gensler, L.S., Gossec, L., Helliwell, P., Jongkees, M., Kvien, T.K., Inman, R.D., McInnes, I.B., Maccarone, M., Machado, P.M., Molto, A., Ogdie, A., Poddubnyy, D., Ritchlin, C., Rudwaleit, M., Tanew, A., Thio, B., Veale, D., Vlam, K. de, Heijde, D. van der, 2018a. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases* 77, 3–17. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211734>

Smolen, J.S., Schöls, M., Braun, J., Dougados, M., FitzGerald, O., Gladman, D.D., Kavanaugh, A., Landewé, R., Mease, P., Sieper, J., Stamm, T., Wit, M. de, Aletaha, D., Baraliakos, X., Betteridge, N., Bosch, F. van den, Coates, L.C., Emery, P., Gensler, L.S., Gossec, L., Helliwell, P., Jongkees, M., Kvien, T.K., Inman, R.D., McInnes, I.B., Maccarone, M., Machado, P.M., Molto, A., Ogdie, A., Poddubnyy, D., Ritchlin, C., Rudwaleit, M., Tanew, A., Thio, B., Veale, D., Vlam, K. de, van der Heijde, D., 2018b. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann. Rheum. Dis.* 77, 3–17. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211734>

Sobolewski, P., Walecka, I., Dopytalska, K., 2017. Nail involvement in psoriatic arthritis. *Reumatologia* 55, 131–135. <https://doi.org/10.5114/reum.2017.68912>

Solivetti, F.M., Elia, F., Teoli, M., De Mutiis, C., Chimenti, S., Berardesca, E., Di Carlo, A., 2010. Role of contrast-enhanced ultrasound in early diagnosis of psoriatic arthritis. *Dermatology (Basel)* 220, 25–31. <https://doi.org/10.1159/000258049>

Somers, K., Geusens, P., Elewaut, D., De Keyser, F., Rummens, J.-L., Coenen, M., Blom, M., Stinissen, P., Somers, V., 2011. Novel autoantibody markers for early and seronegative rheumatoid arthritis. *J. Autoimmun.* 36, 33–46. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2010.10.003>

Sormaala, M.J., Ruohola, J.-P., Mattila, V.M., Koskinen, S.K., Pihlajamäki, H.K., 2011. Comparison of 1.5T and 3T MRI scanners in evaluation of acute bone stress in the foot. *BMC Musculoskelet Disord* 12, 128. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-128>

Stastny, P., 1978. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 298, 869–871. <https://doi.org/10.1056/NEJM197804202981602>

Strunk, J., Backhaus, M., Schmidt, W., Kellner, H., 2010. [Color Doppler sonography for investigation of peripheral joints and ligaments]. *Z Rheumatol* 69, 164–170. <https://doi.org/10.1007/s00393-009-0548-x>

Stuart, P.E., Nair, R.P., Tsoi, L.C., Tejasvi, T., Das, S., Kang, H.M., Ellinghaus, E., Chandran,

- V., Callis-Duffin, K., Ike, R., Li, Y., Wen, X., Enerbäck, C., Gudjonsson, J.E., Köks, S., Kingo, K., Esko, T., Mrowietz, U., Reis, A., Wichmann, H.E., Gieger, C., Hoffmann, P., Nöthen, M.M., Winkelmann, J., Kunz, M., Moreta, E.G., Mease, P.J., Ritchlin, C.T., Bowcock, A.M., Krueger, G.G., Lim, H.W., Weidinger, S., Weichenthal, M., Voorhees, J.J., Rahman, P., Gregersen, P.K., Franke, A., Gladman, D.D., Abecasis, G.R., Elder, J.T., 2015. Genome-wide Association Analysis of Psoriatic Arthritis and Cutaneous Psoriasis Reveals Differences in Their Genetic Architecture. *The American Journal of Human Genetics* 97, 816–836. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.10.019>
- Sutera, R., Bianco, A., Paoli, A., Padulo, J., Thomas, E., Iovane, A., Palma, A., 2015. Identification of normal and pathological posterior inter-malleolar ligament with dedicated high-field vs low-field MRI. A pilot study. *Muscles Ligaments Tendons J* 5, 12–17.
- Tamai, K., Yamato, M., Yamaguchi, T., Ohno, W., 1994. Dynamic magnetic resonance imaging for the evaluation of synovitis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 37, 1151–1157. <https://doi.org/10.1002/art.1780370807>
- Tan, A.L., Fukuba, E., Halliday, N.A., Tanner, S.F., Emery, P., McGonagle, D., 2015. High-resolution MRI assessment of dactylitis in psoriatic arthritis shows flexor tendon pulley and sheath-related enthesitis. *Ann. Rheum. Dis.* 74, 185–189. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205839>
- Tan, A.L., Grainger, A.J., Tanner, S.F., Emery, P., McGonagle, D., 2006. A high-resolution magnetic resonance imaging study of distal interphalangeal joint arthropathy in psoriatic arthritis and osteoarthritis: are they the same? *Arthritis Rheum.* 54, 1328–1333. <https://doi.org/10.1002/art.21736>
- Tan, A.L., McGonagle, D., 2010. Psoriatic arthritis: correlation between imaging and pathology. *Joint Bone Spine* 77, 206–211. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2009.09.011>
- Tan, Y.K., Conaghan, P.G., 2011. Imaging in rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology, Established Rheumatoid Arthritis* 25, 569–584. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2011.10.002>
- Taouli, B., Zaim, S., Peterfy, C.G., Lynch, J.A., Stork, A., Guermazi, A., Fan, B., Fye, K.H., Genant, H.K., 2004. Rheumatoid arthritis of the hand and wrist: comparison of three imaging techniques. *AJR Am J Roentgenol* 182, 937–943. <https://doi.org/10.2214/ajr.182.4.1820937>
- Taylor, W., Gladman, D., Helliwell, P., Marchesoni, A., Mease, P., Mielants, H., CASPAR Study Group, 2006. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 54, 2665–2673. <https://doi.org/10.1002/art.21972>

- Taylor, W.J., Marchesoni, A., Arreghini, M., Sokoll, K., Helliwell, P.S., 2004. A comparison of the performance characteristics of classification criteria for the diagnosis of psoriatic arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 34, 575–584. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2004.05.001>
- Teh, J., Østergaard, M., 2017. What the Rheumatologist Is Looking for and What the Radiologist Should Know in Imaging for Rheumatoid Arthritis. *Radiol. Clin. North Am.* 55, 905–916. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2017.04.001>
- Ten Brinck, R.M., van Steenberghe, H.W., van der Helm-van Mil, A.H.M., 2018. Sequence of joint tissue inflammation during rheumatoid arthritis development. *Arthritis Res. Ther.* 20, 260. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1756-z>
- Tezel, N., Yilmaz Tasdelen, O., Bodur, H., Gul, U., Kulcu Cakmak, S., Oguz, I.D., Karabulut, E., 2015. Is the health-related quality of life and functional status of patients with psoriatic arthritis worse than that of patients with psoriasis alone? *Int J Rheum Dis* 18, 63–69. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12283>
- Thomssen, H., Hoffmann, B., Schank, M., Elewaut, D., Meyer zum Büschenfelde, K.H., Märker-Hermann, E., 2000. There is no disease-specific role for streptococci-responsive synovial T lymphocytes in the pathogenesis of psoriatic arthritis. *Med. Microbiol. Immunol.* 188, 203–207.
- Thorsby, E., 1997. Invited anniversary review: HLA associated diseases. *Hum. Immunol.* 53, 1–11. [https://doi.org/10.1016/S0198-8859\(97\)00024-4](https://doi.org/10.1016/S0198-8859(97)00024-4)
- Totterman, S.M.S., 2004. Magnetic resonance imaging of psoriatic arthritis: insight from traditional and three-dimensional analysis. *Curr Rheumatol Rep* 6, 317–321.
- Tucker, L.J., Ye, W., Coates, L.C., 2018. Novel Concepts in Psoriatic Arthritis Management: Can We Treat to Target? *Curr Rheumatol Rep* 20, 71. <https://doi.org/10.1007/s11926-018-0781-x>
- Turesson, C., O’Fallon, W.M., Crowson, C.S., Gabriel, S.E., Matteson, E.L., 2003. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann. Rheum. Dis.* 62, 722–727. <https://doi.org/10.1136/ard.62.8.722>
- Tuyl, L.H.D. van, Felson, D.T., Wells, G., Smolen, J., Zhang, B., Boers, M., 2010. Evidence for predictive validity of remission on long-term outcome in rheumatoid arthritis: A systematic review. *Arthritis Care & Research* 62, 108–117. <https://doi.org/10.1002/acr.20021>
- van den Hoek, J., Boshuizen, H.C., Roorda, L.D., Tijhuis, G.J., Nurmohamed, M.T., van den Bos, G. a. M., Dekker, J., 2017. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatol. Int.* 37, 487–493. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3638-5>
- Van den Wyngaert, T., Strobel, K., Kampen, W.U., Kuwert, T., van der Bruggen, W., Mohan, H.K., Gnanasegaran, G., Delgado-Bolton, R., Weber, W.A., Beheshti, M., Langsteger, W.,

Giammarile, F., Mottaghy, F.M., Paycha, F., EANM Bone & Joint Committee and the Oncology Committee, 2016. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 43, 1723–1738. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3415-4>

van der Heijde, D., 2012. Remission by imaging in rheumatoid arthritis: should this be the ultimate goal? *Ann. Rheum. Dis.* 71 Suppl 2, i89-92. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200797>

van der Heijde, D., 2000. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J. Rheumatol.* 27, 261–263.

van der Heijde, D., Dankert, T., Nieman, F., Rau, R., Boers, M., 1999. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 38, 941–947. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/38.10.941>

van der Linden, M.P.M., van der Woude, D., Ioan-Facsinay, A., Levarht, E.W.N., Stoeken-Rijsbergen, G., Huizinga, T.W.J., Toes, R.E.M., van der Helm-van Mil, A.H.M., 2009. Value of anti-modified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 60, 2232–2241. <https://doi.org/10.1002/art.24716>

van der Woude, D., Young, A., Jayakumar, K., Mertens, B.J., Toes, R.E.M., van der Heijde, D., Huizinga, T.W.J., van der Helm-van Mil, A.H.M., 2009. Prevalence of and predictive factors for sustained disease-modifying antirheumatic drug-free remission in rheumatoid arthritis: results from two large early arthritis cohorts. *Arthritis Rheum.* 60, 2262–2271. <https://doi.org/10.1002/art.24661>

van Gestel, A.M., Prevoo, M.L., van 't Hof, M.A., van Rijswijk, M.H., van de Putte, L.B., van Riel, P.L., 1996. 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.* 39, 34–40.

van Steenbergen, H.W., Aletaha, D., Beart-van de Voorde, L.J.J., Brouwer, E., Codreanu, C., Combe, B., Fonseca, J.E., Hetland, M.L., Humby, F., Kvien, T.K., Niedermann, K., Nuño, L., Oliver, S., Rantapää-Dahlqvist, S., Raza, K., van Schaardenburg, D., Schett, G., De Smet, L., Szücs, G., Vencovský, J., Wiland, P., de Wit, M., Landewé, R.L., van der Helm-van Mil, A.H.M., 2017. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 76, 491–496. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209846>

van Steenbergen, H.W., van Nies, J.A.B., Huizinga, T.W.J., Bloem, J.L., Reijnen, M., van der

- Helm-van Mil, A.H.M., 2015. Characterising arthralgia in the preclinical phase of rheumatoid arthritis using MRI. *Ann. Rheum. Dis.* 74, 1225–1232. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205522>
- van Steenbergen, H.W., van Nies, J.A.B., Huizinga, T.W.J., Reijnerse, M., van der Helm-van Mil, A.H.M., 2014. Subclinical inflammation on MRI of hand and foot of anticitrullinated peptide antibody-negative arthralgia patients at risk for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 16, R92. <https://doi.org/10.1186/ar4536>
- Vasey, F., Espinoza, L., 1984. Psoriatic arthropathy. *Spondyloarthropathies* 151–185.
- Vasey, F.B., Deitz, C., Fenske, N.A., Germain, B.F., Espinoza, L.R., 1982. Possible involvement of group A streptococci in the pathogenesis of psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.* 9, 719–722.
- Veale, D., Rogers, S., Fitzgerald, O., 1994. CLASSIFICATION OF CLINICAL SUBSETS EN PSORIATIC ARTHRITIS. *Rheumatology (Oxford)* 33, 133–138. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/33.2.133>
- Verheul, M.K., Böhringer, S., van Delft, M.A.M., Jones, J.D., Rigby, W.F.C., Gan, R.W., Holers, V.M., Edison, J.D., Deane, K.D., Janssen, K.M.J., Westra, J., Brink, M., Rantapää-Dahlqvist, S., Huizinga, T.W.J., van der Helm-van Mil, A.H.M., van der Woude, D., Toes, R.E.M., Trouw, L.A., 2018. Triple Positivity for Anti-Citrullinated Protein Autoantibodies, Rheumatoid Factor, and Anti-Carbamylated Protein Antibodies Conferring High Specificity for Rheumatoid Arthritis: Implications for Very Early Identification of At-Risk Individuals. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)* 70, 1721–1731. <https://doi.org/10.1002/art.40562>
- Villani, A.P., Rouzaud, M., Sevrain, M., Barnetche, T., Paul, C., Richard, M.-A., Beylot-Barry, M., Misery, L., Joly, P., Le Maitre, M., Aractingi, S., Aubin, F., Cantagrel, A., Ortonne, J.-P., Jullien, D., 2015. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 73, 242–248. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.05.001>
- Wakefield, R.J., Gibbon, W.W., Conaghan, P.G., O'Connor, P., McGonagle, D., Pease, C., Green, M.J., Veale, D.J., Isaacs, J.D., Emery, P., 2000. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum.* 43, 2762–2770. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200012\)43:12<2762::AID-ANR16>3.0.CO;2-#](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200012)43:12<2762::AID-ANR16>3.0.CO;2-#)
- Wassenberg, S., 2015. Radiographic scoring methods in psoriatic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 33, S55-59.
- Wassenberg, S., 2002. [Early diagnosis of chronic polyarthritis with conventional roentgen

imaging]. *Z Rheumatol* 61, 110–119. <https://doi.org/10.1007/s003930200019>

Wassenberg, S., Fischer-Kahle, V., Herborn, G., Rau, R., 2001. A method to score radiographic change in psoriatic arthritis. *Z Rheumatol* 60, 156–166.

Wegner, N., Wait, R., Sroka, A., Eick, S., Nguyen, K.-A., Lundberg, K., Kinloch, A., Culshaw, S., Potempa, J., Venables, P.J., 2010. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 62, 2662–2672. <https://doi.org/10.1002/art.27552>

Weyand, C.M., Hicok, K.C., Conn, D.L., Goronzy, J.J., 1992. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.* 117, 801–806. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-117-10-801>

Wieners, G., Detert, J., Streitparth, F., Pech, M., Fischbach, F., Burmester, G., Ricke, J., Backhaus, M., Bruhn, H., 2007. High-resolution MRI of the wrist and finger joints in patients with rheumatoid arthritis: comparison of 1.5 Tesla and 3.0 Tesla. *Eur Radiol* 17, 2176–2182. <https://doi.org/10.1007/s00330-006-0539-0>

Wiles, N., Symmons, D.P.M., Harrison, B., Barrett, E., Barrett, J.H., Scott, D.G.I., Silman, A.J., 1999. Estimating the incidence of rheumatoid arthritis: Trying to hit a moving target? *Arthritis & Rheumatism* 42, 1339–1346. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199907\)42:7<1339::AID-ANR6>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199907)42:7<1339::AID-ANR6>3.0.CO;2-Y)

Williamson, L., Dalbeth, N., Dockerty, J.L., Gee, B.C., Weatherall, R., Wordsworth, B.P., 2004. Extended report: nail disease in psoriatic arthritis--clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology (Oxford)* 43, 790–794. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh198>

Wong, K., Gladman, D.D., Husted, J., Long, J.A., Farewell, V.T., Long, J.A., 1997. Mortality studies in psoriatic arthritis. Results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis & Rheumatism* 40, 1868–1872. <https://doi.org/10.1002/art.1780401021>

Wordsworth, B.P., Lanchbury, J.S., Sakkas, L.I., Welsh, K.I., Panayi, G.S., Bell, J.I., 1989. HLA-DR4 subtype frequencies in rheumatoid arthritis indicate that DRB1 is the major susceptibility locus within the HLA class II region. *PNAS* 86, 10049–10053. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.24.10049>

Xu, M., Fralick, D., Zheng, J.Z., Wang, B., Tu, X.M., Feng, C., 2017. The Differences and Similarities Between Two-Sample T-Test and Paired T-Test. *Shanghai Arch Psychiatry* 29, 184–188. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.217070>

Yamamoto, T., Ohtsuki, M., Sano, S., Igarashi, A., Morita, A., Okuyama, R., Kawada, A.,

- Working Group of the Epidemiological Survey in the Japanese Society for Psoriasis Research, 2016. Epidemiological analysis of psoriatic arthritis patients in Japan. *J. Dermatol.* 43, 1193–1196. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13342>
- Yanaba, K., Sadaoka, A., Yonenaga, T., Saeki, H., Umezawa, Y., Tojo, S., Ito, T., Kikuchi, S., Fukuda, K., Nakagawa, H., 2015. Adalimumab markedly improves enthesitis in patients with psoriatic arthritis: Evaluation with a magnetic resonance imaging scoring system. *J. Dermatol.* 42, 1153–1159. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13014>
- Yu, X., Huang, Y., Collin-Osdoby, P., Osdoby, P., 2004. CCR1 chemokines promote the chemotactic recruitment, RANKL development, and motility of osteoclasts and are induced by inflammatory cytokines in osteoblasts. *J. Bone Miner. Res.* 19, 2065–2077. <https://doi.org/10.1359/JBMR.040910>
- Zabotti, A., Bandinelli, F., Batticciotto, A., Scirè, C.A., Iagnocco, A., Sakellariou, G., Musculoskeletal Ultrasound Study Group of the Italian Society of Rheumatology, 2017. Musculoskeletal ultrasonography for psoriatic arthritis and psoriasis patients: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 56, 1518–1532. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex179>
- Zabotti, A., Salvin, S., Quartuccio, L., De Vita, S., 2016. Differentiation between early rheumatoid and early psoriatic arthritis by the ultrasonographic study of the synovio-entheseal complex of the small joints of the hands. *Clin. Exp. Rheumatol.* 34, 459–465.
- Zink, A., Albrecht, K., 2016. Wie häufig sind muskuloskeletale Erkrankungen in Deutschland? *Z Rheumatol* 346–353. <https://doi.org/10.1007/s00393-016-0094-2>
- Zlatkovic-Svenda, M., Kerimovic-Morina, D., Stojanovic, R.M., 2013. Psoriatic arthritis classification criteria: Moll and Wright, ESSG and CASPAR -- a comparative study. *Acta Reumatol Port* 38, 172–178.
- Zubler, V., Agten, C.A., Pfirrmann, C.W.A., Weiss, B.G., Dietrich, T.J., 2017. Frequency of Arthritis-Like MRI Findings in the Forefeet of Healthy Volunteers Versus Patients With Symptomatic Rheumatoid Arthritis or Psoriatic Arthritis. *AJR Am J Roentgenol* 208, W45–W53. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.16626>

6 Anhang

Score sheet for the OMERACT RAMRIS using the EULAR-OMERACT RA MRI reference image atlas

MCP JOINTS

MRI ID: _____ Scorer's name: _____

Centre where MRI was performed: _____

Image set (e.g. baseline or follow-up): _____

Sequences scored: _____

Scoring of synovitis

	MCP-joints			
	2	3	4	5
Synovitis (0-3)				

Scoring of bone erosion and bone oedema

Bone erosion is scored 0-10, according to the proportion (in increments of 10%) of bone involved:

0: 0%, 1: 1-10%, 2: 11-20 %,, 10: 91-100%

Bone oedema is scored 0-3, according to the proportion (in increments of 33%) of bone involved:

0: 0%, 1: 1-33%, 2: 34-66 %, 3: 67-100%

Score from the articular surface (or its best estimated position if absent) to a depth of 1 cm.

		MCP joints			
		2	3	4	5
Bone erosion 0-10	Proximal				
	Distal				
Bone oedema 0-3	Proximal				
	Distal				

Mit freundlicher Genehmigung der BMJ Publishing Group Ltd. (Ostergaard M, et. al. 2005)

Score sheet for the OMERACT RAMRIS

using the EULAR-OMERACT RA MRI reference image atlas

WRIST JOINTS

MRI ID: _____ Scorer's name: _____

Centre where MRI was performed: _____

Image set (e.g. baseline or follow-up): _____

Sequences scored: _____

Scoring of synovitis

	Distal radio-ulnar joint	Radio-carpal joint	Intercarpal-CMCJ
Synovitis (0-3)			

Scoring of bone erosion and bone oedema

Bone erosion is scored 0-10, according to the proportion (in increments of 10%) of bone involved:
0: 0%, 1: 1-10%, 2: 11-20 %,, 10: 91-100%

Bone oedema is scored 0-3, according to the proportion (in increments of 33%) of bone involved:
0: 0%, 1: 1-33%, 2: 34-66 %, 3: 67-100%

For carpal bones, score the whole bone. For long bones, score from the articular surface (or its best estimated position if absent) to a depth of 1 cm.

	Base of metacarpal				
	1	2	3	4	5
Bone erosion (0-10)					
Bone oedema (0-3)					

	Trapezium	Trapezoid	Capitate	Hamate
Bone erosion (0-10)				
Bone oedema (0-3)				

	Scaphoid	Lunate	Triquetrum	Pisiform
Bone erosion (0-10)				
Bone oedema (0-3)				

	Distal radius	Distal ulna
Bone erosion (0-10)		
Bone oedema (0-3)		

Mit freundlicher Genehmigung der BMJ Publishing Group Ltd. (Ostergaard M, et. al. 2005)

Sheet for PsAMRIS scoring of MRIs of PsA hands (Version of July 24, 2008)

Patient name and ID: _____ Date of MRI timepoint 1: _____ Date of MRI timepoint 2: _____

Centre where MRI was performed: _____

Scorer's name: _____ Date of scoring: _____ Centre where MRI was evaluated: _____

Sequences scored: _____

		2. finger		3. finger		4. finger		5. finger	
M. MCP JOINT REGION									
Time-point		1	2	1	2	1	2	1	2
Synovitis (score 0-3)									
Flexor tenosynovitis (score 0-3)									
Periarticular inflammation (score 0 or 1)	Volar								
	Dorsal								
Bone oedema (score 0-3)	Proximal (M1)								
	Distal (M2)								
Bone erosion (score 0-10)	Proximal (M1)								
	Distal (M2)								
Bone proliferation (score 0 or 1)									
P. PIP JOINT REGION									
Time-point		1	2	1	2	1	2	1	2
Synovitis (score 0-3)									
Flexor tenosynovitis (score 0-3)									
Periarticular inflammation (score 0 or 1)	Palmar								
	Dorsal								
Bone oedema score (score 0-3)	Proximal (P1)								
	Distal (P2)								
Bone erosion (score 0-10)	Proximal (P1)								
	Distal (P2)								
Bone proliferation (score 0 or 1)									
D. DIP JOINT REGION									
Time-point		1	2	1	2	1	2	1	2
Synovitis (score 0-3)									
Flexor tenosynovitis (score 0-3)									
Periarticular inflammation (score 0 or 1)	Palmar								
	Dorsal								
Bone oedema score (score 0-3)	Proximal (D1)								
	Distal (D2)								
Bone erosion (score 0-10)	Proximal (D1)								
	Distal (D2)								
Bone proliferation (score 0 or 1)									

Please score as described below. Write NA for not possible to assess. Feel free to give additional comments, e.g. note particular location if considered relevant.

Synovitis: To be scored 0-3 per M, P, and D regions. Grading scale: Similar to RAMRIS.

Flexor tenosynovitis: To be scored 0-3 per M, P, and D regions.

Grading scale: Per maximal thickness of enhancing/bright signal on T1 weighted post-contrast /STIR or T2 weighted FS images, as follows: Grading scale: 0: none; 1: <1/3 tendon thickness; 2: ≥ 1/3 and <1 tendon thickness; 3: ≥ 1 tendon thickness

Periarticular inflammation: To be scored 0-1 in dorsal part and 0-1 in palmar part of each M, P, and D region. Grading scale: 0: absent; 1: present.

Bone oedema: To be scored 0-3 per M1, M2, P1, P2, D1, and D2 regions. Grading scale: Similar to RAMRIS

Bone erosion: To be scored 0-10 per M1, M2, P1, P2, D1, and D2 regions. Grading scale: Similar to RAMRIS.

Bone proliferation: To be scored 0-1 in each M, P, and D regions. Grading scale: 0: absent; 1: present.

Space for Comments: _____

Mit freundlicher Genehmigung von The Journal of Rheumatology Publishing Co. Ltd. (Ostergaard M, et. al. 2009)

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn *Prof. Dr. Benedikt Ostendorf* danken für die Projektleitung, die konstruktive Kritik und die Begutachtung dieser Dissertation. Danke, dass Sie das Gelingen dieser Arbeit ermöglicht haben.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn *PD Dr. med. Stephan Meller* für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens.

Mein besonderer Dank gilt Herrn *PD Dr. med. Philipp Sewerin* für seine tatkräftige Betreuung während der gesamten Arbeit. Sein Fachwissen und seine Anregungen haben mir wichtige Impulse für Konzept und Aufbau gegeben und meine Herangehensweise wesentlich geprägt.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn *PD Dr. med. Christoph Schleich* für seine reflektierten Vorschläge sowie für die Einarbeitung in die radiologische Befunderhebung bedanken, ohne die die Umsetzung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Meiner Familie und Freunden, die täglich an meiner Seite stehen und immer an mich und die Fertigstellung dieser Arbeit geglaubt haben, gilt mein besonderer Dank.

Diese Dissertation widme ich meinen Eltern *Angela* und *Viktor*. Ich danke Euch von ganzem Herzen für die bedingungslose Unterstützung auf all meinen Wegen - von nah und auch von fern.