

Aus der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie  
(Prof. Dr. med. G. A. Müller)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Die Rolle der endothelialen  
Progenitorzellen und Gefäßsteifigkeit bei  
Patienten mit  
Psoriasis-Arthritis**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Natalina Rosekie Sugiarto**

aus

Surabaya (Indonesien)

Göttingen 2020

Dekan:	Prof. Dr. med. W. Brück
Referentin	PD Dr. med. S. Patschan
Ko-Referentin:	Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Rotraut Mößner
Drittreferentin:	Prof. Dr. hum. biol. Margarete Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 07.10.2020

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "**Die Rolle der endothelialen Progenitorzellen und Gefäßsteifigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis**" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den .....

.....  
(Unterschrift)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>1 Einführung und Zielsetzung.....</b>	<b>5</b>
1.1 Ätiologie und Pathogenese .....	5
1.2 Epidemiologie.....	6
1.3 Klinik.....	7
1.4 Diagnostik.....	8
1.5 Therapie .....	8
1.6 Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	10
1.7 Endotheliale Progenitorzellen (EPCs) .....	12
1.7.1 Rolle der EPCs.....	13
1.7.2 EPCs bei Psoriasis-Patienten.....	13
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>15</b>
2.1 Patientenkollektiv und Datengewinnung.....	15
2.2 Messung der EPCs .....	15
2.2.1 Materialien .....	15
2.2.2 Isolierung von Lymphozyten und Monozyten aus heparinisiertem Blut .....	17
2.2.3 Aufbereitung der Zellen im Durchflusszytometer .....	19
2.2.4 Quantitative Messung der EPCs im Durchflusszytometer.....	22
2.2.5 Messung der EPC-Proliferation durch Kolonialisierung .....	22
2.2.6 Fluoreszenzmikroskopie.....	24
2.3 Messung des Gefäßstatus .....	24
2.3.1 Pulswellengeschwindigkeit.....	25
2.3.2 Augmentationsindex .....	27
2.3.3 Durchführung der tonometrischen Messung.....	30
2.4 Krankheitsaktivität .....	31
2.5 Statistik .....	32
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>33</b>
3.1 Patientenkollektiv .....	33
3.2 Analyse von Anzahl und regenerativem Potenzial peripher zirkulierender EPCs.....	35
3.2.1 Analyse der Anzahl peripher zirkulierender EPCs.....	35
3.2.2 Analyse des regenerativen Potenzials peripher zirkulierender EPCs .....	46
3.3 Messung der Gefäßsteifigkeit .....	47
3.3.1 PWV .....	47
3.3.2 Augmentationsindex .....	55
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>63</b>
4.1 EPCs im Vergleich zur Kontrollgruppe .....	63

---

4.2	Gefäßsteifigkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe .....	64
4.3	Fehlerdiskussion .....	67
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>68</b>
<b>6</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>69</b>
6.1	Erhebungsbogen zu Patientendaten.....	69
6.2	PASI-Erhebungsbogen.....	71
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>72</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AIx	Augmentationsindex
Ak	Antikörper
AP	<i>augmentation pressure</i>
BSA	Bovines Serumalbumin
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
CD	<i>cluster of differentiation</i>
CFU	Koloniebildende-Einheit, <i>colonie forming unit</i>
cKIT	Tyrosinkinase KIT (auch: CD117 oder Stammzellfaktorrezeptor)
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DBP	diastolischer Blutdruck
DiL	<i>1,1'-dioctadecyl-1-3,3,3',3'-tetramethyl-indocarbocyanin-perchlorat</i>
DiL Ac-LDL	<i>human dil acetylated-low density lipoprotein</i>
DMARD	<i>disease modifying antirheumatic drugs</i>
DOD	Krankheitsdauer, <i>duration of disease</i>
EKG	Elektrokardiogramm
EOS	Endorganschaden
EPC	endotheliale Progenitorzellen, <i>endothelial progenitor cell</i>
FACS	<i>fluorescence activated cell sorting</i>
Fc	<i>fragment crystallisable</i> eines Antikörpers
FcR	Fc-Rezeptor
FDG/PET CT	18-Fluorodesoxyglucose-Positron-Emissions-Tomographie/Computertomographie
FITC	<i>fluorescein isothiocyanate</i>
FRS	Framingham Risk Score
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
HDL	<i>high-density lipoprotein</i>
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
IDF	International Diabetes Federation
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
KDR	<i>kinase insert domain receptor</i>
LDL	<i>low-density lipoprotein</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PBS	<i>phosphate-buffered saline</i>
PP	Pulsdruck
Ps	kutane Psoriasis
PsA	Psoriasis-Arthritis

PWA	Pulswellenanalyse, <i>pulse wave analysis</i>
PWV	Pulswellengeschwindigkeit, englisch: <i>pulse wave velocity</i>
RA	Rheumatoide Arthritis
SBP	systolischer Blutdruck
SEM	Standardabweichung des Mittelwerts, <i>standard error of the mean</i>
TNF	Tumornekrosefaktor
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
VAS	Visuelle Analogskala, <i>visual analogue scale</i>
VEGF-R2	<i>vascular endothelial growth factor receptor 2</i>

# 1 Einführung und Zielsetzung

Die Psoriasis-Arthritis (PsA) gehört zur Gruppe der seronegativen Spondylarthritiden. Sie ist klinisch durch eine ausgeprägte Heterogenität gekennzeichnet. Die PsA kann sowohl intraartikuläre als auch extraartikuläre Manifestationen aufweisen. Zu den extraartikulären Manifestationen zählen z. B. der Haut-, Nagel- und Augenbefall sowie Herz- und Gefäßerkrankungen. Die PsA-Patient/innen haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko im Vergleich zur gesunden Population (Sobchak und Eder 2017).

Es wurden bereits viele Studien publiziert, die eine Assoziation zwischen einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen zeigen. Um diese Zusammenhänge näher zu charakterisieren, kommen bislang unterschiedliche Methoden zur Anwendung: z. B. die Messung der atherosklerotischen Läsionen in den Carotiden und Koronarien sowie die Quantifizierung der endothelialen Dysfunktion (Eder et al. 2013; Sobchak und Eder 2017).

Ziel dieser Arbeit ist es, Assoziationen zwischen der Funktion des vaskulären Systems und kardiovaskulären Risikofaktoren bei PsA-Patient/innen zu identifizieren. Dazu werden endotheliale Progenitorzellen (EPCs) quantifiziert und die Gefäßsteifigkeit beurteilt.

## 1.1 Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ätiologie der PsA ist bisher noch unklar. Es wird von endogenen (genetischen, immunologischen) und exogenen (Umwelt-)Faktoren ausgegangen. Etwa 40 % der Psoriasis-Patient/innen weisen eine positive Familienanamnese bezüglich einer kutanen Psoriasis (Ps) und/oder PsA in der Verwandtschaft auf (Finzel und Englbrecht 2011; Ritchlin et al. 2017).

Zwischen den Psoriasis-Erkrankungen und humanen Leukozyten-Antigenen (HLA) bestehen komplexe Korrelationen. Bei PsA-Patient/innen wurde eine Assoziation mit den HLA-Allelen B7, B13, B17, B27, B38, B39 und B57 sowie Cw6 beobachtet (Köhm et al. 2012; Ritchlin et al. 2017). Die HLA-Allele B39, B27 (mit DR7), Dqw3 (ohne DR7) zeigten eine positive Korrelation mit einem progressiven Verlauf. Hingegen gilt HLA-B22 als protektiver Faktor (Gladman et al. 1998). PsA-Patient/innen weisen häufig einen positiven HLA-B27-Status im Vergleich zu Ps-Patient/innen auf, was wiederum mit dem Vorkommen einer Sakroiliitis und/oder Spondylitis assoziiert ist.

Aktiviert T-Zellen spielen eine signifikante Rolle in der Pathogenese von Psoriasis und PsA. Der genaue Triggerfaktor ist bis heute unklar. Allerdings wurde eine Assoziation zwischen



Cathelicidin (LL37), ADAMTS L5 und Lipidantigenen sowie dem Pathomechanismus der psoriatischen Erkrankung festgestellt (Pap und Sunderkötter 2017).

Aktiviert T-Zellen und mononukleäre proinflammatorische Zellen setzen Zytokine frei, die die Proliferation und Aktivierung von synovialen und epidermalen Fibroblasten initiieren. Die Aktivierung von Fibroblasten führt zu einer weiteren Freisetzung von Zytokinen und Metalloproteinasen (Hueber und Manger 2013). Im peripheren Blut und in der Synovialflüssigkeit weisen PsA-Patient/innen vermehrt Interleukin(IL)-6 sowie Endothelzellen und Fibroblasten auf (Atzeni et al. 2012).

Eine mechanische Belastung sowie Traumata können das Auftreten von z. B. einer Enthesitis bei PsA und das Köbner-Phänomen bei Psoriasis triggern (Hueber und Manger 2013; Langevitz et al. 1990; Pattison et al. 2008; Scarpa et al. 2006). Nach Beobachtungen stellen virale und bakterielle Infektionen mögliche Auslöser der Psoriasis und PsA dar. Über den Zusammenhang zwischen einer Infektion mit Streptokokken der Gruppe A und einer Manifestation der Psoriasis wurde diskutiert, da sich im Serum von Psoriasis-Patient/innen ein erhöhter Titer von Anti-Streptokokken-Antikörpern (Ak) fand (Rahman et al. 1990; Rasmussen 2000). Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang zwischen einer HIV-Infektion und einem schweren Verlauf von Psoriasis und PsA beschrieben (Arnett et al. 1991; Brancato et al. 1989).

## 1.2 Epidemiologie

Die PsA tritt familiär gehäuft auf. Einige Faktoren wie die Geographie spielen eine große Rolle bei der Entwicklung von Psoriasis und PsA (Wilson et al. 2009). Kaukasier sind stärker betroffen als andere Ethnien (Espinoza et al. 1998; Menter 2016). Beide Geschlechter sind gleich häufig von PsA betroffen (Gerdes et al. 2017). Der Krankheitsbeginn datiert am häufigsten zwischen dem 30. und 55. Lebensjahr.

Die Prävalenz der Psoriasis wird weltweit mit bis zu 5 % (Kupetsky und Keller 2013) angegeben, in den Industrieländern liegt sie bei circa 2–3 % (Gerdes et al. 2017). Aus einem deutschen Register wurde die Prävalenz der PsA bei Psoriasis-Patient/innen in Deutschland auf zwischen 17,4 % und 20,1 % geschätzt (Augustin et al. 2014; Langenbruch et al. 2016). Im Jahr 2009 untersuchten Reich et al. 1511 Patient/innen mit bekannter Psoriasis. Circa 20,6 % der untersuchten Personen wiesen zum Untersuchungszeitpunkt Gelenkmanifestation im Sinne einer PsA auf (Reich et al. 2009). Zudem konnte eine positive Korrelation zwischen zunehmender Prävalenz der PsA und der Krankheitsdauer der Psoriasis gezeigt werden (Christophers et al. 2010; Wilson et al. 2009).

Von den PsA-Patient/innen zeigen ca. 15 % eine ausschließlich intraartikuläre Manifestation ohne Hautbeteiligung (Gisoni et al. 2010). Dieses Krankheitsbild wird als PsA *sine psoriase* bezeichnet.

### 1.3 Klinik

Die Gelenkmanifestation tritt meist viele Jahre nach dem Beginn der ersten Hautmanifestationen auf (Gladman et al. 1987; 2005). Moll und Wright unterteilten 1973 die Manifestationsformen der PsA in fünf Subtypen: die asymmetrische Mono- oder Oligoarthritis, die symmetrische Polyarthritis, der Befall der distalen Interphalangealgelenke, der axiale Befall (Spondylitis und Sakroiliitis) und die Arthritis mutilans (Eder und Gladman 2013).

Bei der PsA verläuft die Entzündung in den Gelenken im Vergleich zu anderen Arthritiden häufig nicht so ausgeprägt. Es zeigt sich oft eher ein Befall der umgebenden Strukturen, wie Daktylitis, Enthesiopathien (Enthesitis) und Tenosynovitis. Klassisch bei der PsA ist der Befall der Finger- und Zehengelenke, wobei die End- und Mittelgelenke am häufigsten betroffen sind (Antoni et al. 2005; Finzel und Englbrecht 2011).

In Magnetresonanztomographie(MRT)-Studien wurde die immunpathogenetische Rolle der enthesialen Gewebe als Fokus der initialen Entzündung bei der PsA belegt (McGonagle et al. 2007).

Wilson et. al (2009) untersuchten innerhalb einer Psoriasis-Gruppe mögliche Prädiktoren für die Entwicklung einer PsA. Folgende Prädiktoren wurden beschrieben: männliches Geschlecht, Plaque-Psoriasis, Kopfhautbefall, Nageldystrophie und Hautbeteiligung an mehr als drei Körperstellen.

Typische Prädiktionsstellen sind die Kopfhaut, die Streckseite an Knien und Ellenbogen, der Rumpf, die Handfläche und Fußsohle sowie Ohrläppchen und der Rima ani (Finzel und Englbrecht 2011). Mehr als die Hälfte der PsA-Patient/innen weisen einen Nagelbefall auf. Es handelt sich dabei um Nagelveränderungen wie Tüpfelung, Krümelnagel, Weißfleck, Querrillen, subungale Keratosen am Nagelbett, Onycholyse und Ölflecken (Gerdes et al. 2017; Kahl et al. 2012).

Ein Teil der PsA-Patient/innen entwickelt extraartikuläre Manifestationen wie eine Iritis oder Uveitis, eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung und eine sekundäre psychiatrische Symptomatik (Finzel und Englbrecht 2011). Die PsA-Patient/innen besitzen zudem ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (Zhu et al. 2012; Benson und Frishman 2015). Des Weiteren sind die Psoriasis-Patient/innen in höherem Maße vom metabolischen Syndrom betroffen.

## 1.4 Diagnostik

Zur Früherkennung der Psoriasis wurden bereits einige Fragebögen entwickelt. In Deutschland kommt z. B. der German Psoriasis-Arthritis Diagnostic Questionnaire(GEPARD)-Fragebogen zum Einsatz (Härle et al. 2010).

Die Voraussetzung für die Klassifizierung einer PsA ist das Vorhandensein von entzündlichen Prozessen im muskuloskelettalen Bereich, wie Arthritis, Enthesitis, Daktylitis oder auch einer Spondyloarthritis (Köhm und Behrens 2012). Um die Kriterien einer PsA zu erfüllen, muss der Patient nach den Classification Criteria for Psoriatic Arthritis, den CASPAR-Klassifizierungskriterien, auch mindestens drei der folgenden fünf Aspekte aufweisen: aktuell vorhandene Psoriasis (zwei Punkte), Psoriasis in der Anamnese (ein Punkt), Psoriasis in der Familienanamnese (ein Punkt), psoriatische Nagelveränderungen (ein Punkt), Abwesenheit von Rheumafaktoren (ein Punkt), aktuelle oder anamnestische Daktylitis (ein Punkt), radiologische Zeichen einer gelenknahen Knochenbildung (ein Punkt) (Taylor et al. 2006). Die CASPAR-Kriterien haben eine Sensitivität von ca. 95 % und eine Spezifität von 98 %.

Circa 15 % der PsA-Patient/innen weisen ausschließlich intraartikuläre Symptome ohne Hautmanifestation auf (Gisondi et al. 2010). Die Psoriasis-Erkrankungen sind nicht durch typische Autoantikörperbefunde (z. B. Rheumafaktoren) gekennzeichnet. Eine Erhöhung der humoralen Entzündungsparameter – C-reaktives Protein (CRP) oder Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) – kommt jedoch häufig vor. Ebenso zeigt sich gehäuft ein erhöhter Harnsäurewert.

Nativradiologisch imponieren in der Röntgenaufnahme typische Befunde, die die Diagnosestellung erleichtern können. Bei PsA ist röntgenologisch ein Mischbild von osteoproliferativen und osteodestruktiven Veränderungen festzustellen. Phänomene wie *pencil-in-cup* oder *cup-and-saucer* können in den Röntgenbildern dargestellt werden. Die Röntgenaufnahme ist allerdings zur Diagnostik bei der frühen PsA nicht geeignet. Bildgebende Diagnostik wie Röntgen und Computertomographie (CT) können in erster Linie knöcherne Veränderungen darstellen. Um frühe Veränderungen bei der PsA zu erkennen, sind Ultraschalldiagnostik oder das MRT geeignete Methoden. Mittels MRT kann die frühe Phase von entzündlichen Veränderungen im Bereich von Sehnen, Sehnenansätzen, Synovia, Knorpel und Knochen beurteilt werden (Wiell et al. 2007).

## 1.5 Therapie

Das wesentliche Therapieziel ist die dauerhafte Verbesserung des Funktionsstatus und der Lebensqualität sowie eine Senkung des kardiovaskulären Risikos. Daher sind eine frühe

Diagnosestellung und eine rechtzeitige, angepasste Therapie anzustreben. Die Wahl der geeigneten Therapie ist von der Kombination der verschiedenen Manifestationen sowie dem Grad der Krankheitsaktivität abhängig.

Bei einer unkomplizierten peripheren Mono- oder Oligoarthritis ohne Nachweis von Gelenkdestruktion bzw. zur akuten Beschwerdelinderung kommen nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) zum Einsatz. Bei fortschreitenden Verläufen oder bei Zeichen einer Gelenkdestruktion ist eine krankheitsmodifizierende Therapie, die sog. Basistherapie (*disease modifying antirheumatic drugs* – DMARDs) indiziert (Ritchlin et al. 2009). Als Erstes wird mit sog. cDMARDs (*conventional* DMARDs) begonnen. Zu dieser Gruppe zählen Methotrexat (MTX), Leflunomid (LEF), Cyclosporin A (CsA) und Sulfasalazin (SSZ).

Bei Manifestation von Enthesitiden, Daktylitiden oder einem axialen Befall sprechen nach aktueller Evidenzlage die nicht-biologischen DMARDs nicht oder nur unzureichend auf die Krankheitsaktivität an. In einer Studie von Kane et al. (2003) konnte eine Verschlechterung der radiologischen Veränderungen trotz bereits eingeleiteter Basistherapie nach einer Krankheitsdauer von ca. zwei Jahren nachgewiesen werden.

Bei Therapieversagen unter cDMARDs oder Befundpersistenz/-progredienz ist ein Therapiebeginn mit biologischen DMARDs (bDMARDs – Biologika-Therapie) indiziert. Zur Gruppe der bDMARDs zählen Tumornekrosefaktor(TNF)- $\alpha$ -Blocker (wie Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol), das Fusionsprotein Abatacept, der IL-12/23-Inhibitor (Ustekinumab) und der IL-17-Inhibitor (Secukinumab). Der frühe Einsatz von TNF- $\alpha$ -Blockern zeigt eine gute Ansprechrate und wirkt sich positiv auf das kardiovaskuläre Risiko bei Ps- und PsA-Patient/innen aus (Scarpa et al. 2011; Vena et al. 2010; Angel et al. 2010). Einen neuen Therapieansatz bei Psoriasis-Erkrankungen stellen *targeted synthetic* DMARDs (ts-DMARDs) dar. Zu dieser Gruppe gehört der Phosphodiesterase(PDE)-4-Inhibitor Apremilast (Köhm und Behrens 2017). Des Weiteren steht der Einsatz des Januskinase(JAK)-Inhibitors Tofacitinib zu Verfügung.

Zwei internationale Arbeitsgruppen, Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) und European League Against Rheumatism (EULAR), beschäftigten sich in den letzten Jahren mit der Erstellung von Therapierichtlinien für die Psoriasis-Erkrankungen (Boehncke et al. 2006; Cassell und Kavanaugh 2006; Kavanaugh et al. 2006; Nash 2006; Ritchlin 2006; Ritchlin et al. 2009; Soriano und McHugh 2006; Strober et al. 2006). Folgende Kriterien der minimalen Krankheitsaktivität bei der PsA wurden von GRAPPA erhoben: maximal ein druckschmerzhaftes Gelenk, maximal ein geschwollenes Gelenk, maximal eine druckschmerzhafteste Sehnenansatzstelle, höchstens ein Punkt beim erhobenen PASI-Scores oder bis

zu drei ermittelte Punkte in der BSA (*body surface area*), höchstens 15 von 100 der angegebenen visuellen Analogskala (VAS) für Schmerzempfinden, höchstens 20 von 100 der angegebenen VAS für Krankheitsaktivität und das Health Assessment Questionnaire (HAQ) beträgt höchstens 0,5. Das Therapieziel bei PsA-Patient/innen ist das Erreichen der minimalen Krankheitsaktivität (Coates et al. 2015). Diese ist gegeben, wenn mindestens fünf von sieben Kriterien erfüllt sind.

Des Weiteren gibt es nichtmedikamentöse Therapieformen, wie z. B. Physiotherapie, lokale Anwendungen von Wärme und Kälte, Ultraschall-, Elektro-, Balneo- und Ergotherapie. Eine gemeinsame interdisziplinäre Therapieentscheidung von Rheumatologen und Dermatologen ist bei PsA-Patient/innen anzustreben.

## 1.6 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die Studie von Özkan et al. (2017) ergab eine erhöhte Prävalenz des metabolischen Syndroms bei PsA im Vergleich zu rheumatoider Arthritis (RA). Es wurden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen zwischen den beiden Gruppen festgestellt.

In vielen Studien wurden bereits ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und eine hohe Prävalenz des metabolischen Syndroms bei PsA-Patient/innen beschrieben (Tam et al. 2008; Kimhi et al. 2007; Jamnitski et al. 2013; Gonzalez-Juanatey et al. 2007; Pehlevan et al. 2014; Raychaudhuri et al. 2010). Die Prävalenz des metabolischen Syndroms liegt bei den PsA-Patient/innen zwischen 23,5 % und 58,1 % (Raychaudhuri et al. 2010; Tam et al. 2008; Labitigan et al. 2014; Mok et al. 2011).

Zur Diagnose eines metabolischen Syndroms findet eine der beiden folgenden Richtlinien Verwendung: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) oder International Diabetes Federation (IDF).

Die NCEP-ATP-III-Richtlinie setzt sich aus den folgenden Parametern zusammen: viszerale Adipositas (Taillenumfang bei Männern > 102 cm und > 88 cm bei Frauen), Hypertriglyceridämie (Triglyceride  $\geq 150$  mg/dl), erniedrigter *High-density-lipoprotein*(HDL)-Cholesterinspiegel (HDL-Spiegel < 40 mg/dl bei Männern und < 50 mg/dl bei Frauen), erhöhte Blutdruckwerte (Blutdruckwert  $\geq 130/85$  mmHg) bzw. vorhandene Medikation mit Antihypertensiva und ein Nüchternblutzucker über 100 mg/dl. Es sind mindestens drei Punkte erforderlich, um ein metabolisches Syndrom zu etablieren (*Expert Panel on Detection* 2001).

Gemäß der IDF-Empfehlung wird ein metabolisches Syndrom definiert, wenn eine viszerale Adipositas (Taillenumfang  $> 94$  cm bei Männern und  $> 80$  cm bei Frauen) sowie zwei der folgenden vier Kriterien vorliegen: eine Hypertriglyceridämie (Triglyceride  $\geq 150$  mg/dl), erniedrigter HDL-Cholesterinspiegel (HDL  $< 40$  mg/dl bei Männern und  $< 50$  mg/dl bei Frauen), erhöhter systolischer Blutdruckwert ab 130 mmHg oder vorhandene Medikation mit Antihypertensiva sowie ein Nüchternblutzucker über 100 mg/dl oder bereits (vor)diagnostizierter Diabetes mellitus Typ II (Alberti et al. 2006).

Kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Triglyceridämie treten bei Psoriasis-Erkrankungen häufiger auf (Han et al. 2006). Daher ist das frühzeitige Erkennen und optimale Anpassen dieser Faktoren ein weiteres Ziel im Management des Krankheitsverlaufs (Eder et al. 2017; Love et al. 2012). Die Hypercholesterinämie korreliert mit dem Auftreten von Psoriasis- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Wu et al. 2014). Psoriasis-Erkrankungen stellen einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar (Polachek et al. 2017; Miller et al. 2013; Samarasekera et al. 2013).

Chin et al. beschrieben 2013 in ihrer Studie, dass die kardiovaskulären Risiken bei PsA-Patient/innen höher sind als bei Ps-Patient/innen ohne Gelenkmanifestation. Ein ähnliches Ergebnis wurde von Husted et al. (2011) veröffentlicht.

Die Zusammenhänge zwischen Psoriasis- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurden anhand von Parametern wie atherosklerotische Läsionen in den Carotiden, koronare Verkalkungen, endotheliale Dysregulation (Boehncke und Boehncke 2012) und Labordiagnostik analysiert. Die (subklinische) atherosklerotische Läsion gilt als unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Johnsen et al. 2007; Tam et al. 2008; Eder et al. 2008; Spence et al. 2002) und ist bei PsA-Patient/innen im Vergleich zu anderen Populationen erhöht (Eder et al. 2008; 2013).

Anhand der Sonographie kann eine Beurteilung der atherosklerotischen Veränderungen erfolgen, indem die Intima-Media-Dicke der Carotiden und die Gesamtfläche des Plaquebefalls bewertet werden (Di Minno et al. 2015). Die koronare Verkalkung wird mittels CT-Angiographie der Koronarien untersucht (Voros et al. 2011). Eine andere Methodik zur Analyse der Korrelation zwischen Psoriasis- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist die 18-Fluorodesoxyglucose-Positron-Emissions-Tomographie/Computertomographie (FDG-PET/CT). Mit der FDG-PET/CT wird der Stoffwechsel und damit die entzündliche Aktivität im Körper dargestellt. Diese Methodik kam bei Mehta et al. (2012; 2011) zum Einsatz.

Die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) dient zur Messung der Gefäßsteifigkeit und damit indirekt zur Beurteilung der Endotheldysfunktion. Gisondi et al. beschrieben 2009 in ihrer Publikation den Zusammenhang zwischen arterieller Gefäßsteifigkeit und Ps bzw. PsA.

Wie bereits für RA-Patient/innen berichtet, zeigen auch PsA-Patient/innen eine positive Korrelation zwischen humoralen Entzündungsparametern (CRP, BSG) und der Krankheitsaktivität (Eder und Gladman 2014). Hohe CRP- (Liuzzo et al. 1994) und BSG-Werte (Eder et al. 2016) waren mit einem gesteigerten kardiovaskulären Risiko und erhöhter Mortalität assoziiert.

Für die Risikostratifizierung kardiovaskulärer Erkrankungen finden verschiedene Algorithmen Verwendung, wie der Framingham Risk Score (FRS), die European Systemic Coronary Risk Evaluation (SCORE) und der Reynolds Cardiovascular Risk Score. Aus dem Ergebnis dieser Score-Systeme lässt sich jeweils schließen, wie wahrscheinlich ein kardiovaskuläres Ereignis in der Zukunft ist.

Für diese Studie wurde der FRS verwendet. Die Beurteilung des kardiovaskulären Risikos erfolgt hierbei anhand der folgenden Parameter: Alter, Geschlecht, Rauchen, Blutdruckwerte, Cholesterinspiegel und Diabetes mellitus. Mithilfe dieses Score-Systems ist es möglich, die Wahrscheinlichkeit eines kardiovaskulären Ereignisses in den nächsten zehn Jahren abzuschätzen.

## 1.7 Endotheliale Progenitorzellen (EPCs)

Cohnhein beschrieb 1867, dass alle Zellen aus dem Knochenmark stammen und im peripheren Blutkreislauf zirkulieren. Dazu gehören auch die endothelialen Progenitorzellen (EPCs). Dies sind CD(*cluster of differentiation*)34-positive mononukleäre Zellen, die sowohl Stammzellrezeptoren (mit *vascular endothelial growth factor receptor 2* – VEGF-R2 oder *kinase insert domain receptor* – KDR als Marker) als auch Endothelzelloberflächenrezeptoren tragen (Silber 2007).

Das Team von Asahara (1997) verwendete die Durchflusszytometrie, um die EPCs aus peripherem Blut unter Verwendung der oben genannten Oberflächenmarker zu identifizieren. Die Analyse von Anzahl und regenerativem Potenzial peripher zirkulierender EPCs mittels Durchflusszytometrie und Kolonisierung wurde bereits in zahlreichen Studien veröffentlicht (Patschan et al. 2011; 2012; 2013; 2014).

Endotheliale Progenitorzellen spielen eine bedeutende Rolle bei der Neoangiogenese und Neovaskularisation *in vivo*. *In vitro* entwickeln sie sich unter bestimmten Bedingungen zu Endothelzellen. Die endothelialen Progenitorzellen unterscheiden sich von den reifen Endothelzellen (Khakoo und Finkel 2005). Auf ihrer Oberfläche tragen EPCs und unreife Endothelzellen CD133+ (Gill et al. 2001; Handgretinger et al. 2003). Reife oder differenzierte Endothelzellen und Monozyten zeigen diesen Marker nicht. Darüber hinaus haben EPCs die Fähigkeit, in Kultur Kolonien auszubilden.

Diese können durch die Bindung spezieller Lektine und die zelluläre Aufnahme von acetyliertem LDL (*low-density lipoprotein*) identifiziert werden. Bei Verwendung dieser Methode ist es möglich, die endothelialen Progenitorzellen in zwei Typen zu unterteilen: *early outgrowth EPC* (frühe EPC), die sich bereits nach einer einwöchigen Kultur nachweisen lassen, und *late outgrowth EPC* (späte EPC), deren Koloniebildung erst nach ca. drei Wochen beobachtet werden kann.

### 1.7.1 Rolle der EPCs

In zahlreichen Studien hat sich bereits gezeigt, dass EPCs an der Regeneration oder Reparatur der Endothelzellschicht nach Gefäßwandschäden beteiligt sind. Dies berichten auch Werner et al. (2003). Diese Gruppe transfundierte systemisch EPCs in Mäuse, deren Gefäßwand oder Endothelschicht beschädigt war. Es war bei diesen Mäusen eine schnellere Gefäßreparatur im Vergleich zur Kontrollgruppe (ohne EPCs) zu beobachten. Rauschel et al. (2003) ermittelten experimentell, dass ältere Mäuse im Zusammenhang mit Gefäßläsionen eine geringere Anzahl an EPCs produzieren als jüngere Mäuse. So wiesen die älteren Mäuse größere atherosklerotische Plaques auf. Aufgrund dieser Feststellung kann davon ausgegangen werden, dass die Erschöpfung des Pools der EPCs im Alter die zunehmende Bildung atherosklerotischer Plaques begünstigen könnte.

Eine verringerte Anzahl von EPCs ist ein Prädiktor für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (Werner et al. 2005). Die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wirken sich negativ auf die Funktion und Anzahl der peripher zirkulierenden EPCs aus. Im Gegensatz dazu haben vaskuläre Schutzfaktoren, wie Bewegung/Sport und Statintherapie, einen positiven Einfluss auf die Funktion und Anzahl von EPCs (Dimmeler et al. 2001; Strehlow et al. 2003; Laufs et al. 2005; Llevadot et al. 2001; De Biase et al. 2014; Rehman et al. 2004). In einem Tiermodell konnten Laufs et al. (2004) demonstrieren, dass die aktiv bewegten Mäuse größere Mengen von EPCs produzierten.

In zahlreichen Studien wurde beschrieben, dass ein ischämisches Ereignis zur Mobilisierung von EPCs in die Peripherie führt (Asahara et al. 1999). Dort wird eine erhöhte Anzahl von EPCs gefunden (Adams et al. 2004; Shintani et al. 2001; Massa et al. 2005).

### 1.7.2 EPCs bei Psoriasis-Patienten

Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei bestimmten entzündlich-rheumatischen Erkrankungen war bereits Gegenstand zahlreicher Studien. Die Ps und die PsA sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Es wurde auch beschrieben, dass PsA-Patient/innen unabhängig vom vorhandenen kardiovaskulären Risiko eine Endothelschädigung aufweisen (Gonzalez-



Juanatey et al. 2007; Sharma et al. 2016). In mehreren Studien bestätigte sich ein Zusammenhang zwischen EPCs und dem kardiovaskulären Risiko. Basierend auf dieser Tatsache, haben einige Forschungsgruppen bereits die EPCs bei PsA untersucht.

Drei Arbeitsgruppen (Verma et al. 2016; Garg et al. 2016; Batycka-Baran et al. 2016) fanden verringerte EPC-Zahlen bei Patient/innen mit PsA, während Ablin et al. (2009) keinen Unterschied zwischen Patient/innen und gesunden Kontrollen identifizierten. In der Ps-Kohorte berichtete die Gruppe von Liu (2016) ebenfalls von niedrigeren EPC-Zahlen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv und Datengewinnung

Die Patient/innen wurden aus der Ambulanz und Tagesklinik für Rheumatologie und der Poliklinik für Dermatologie der Universitätsmedizin Göttingen rekrutiert. Insgesamt wurden 30 Patient/innen mit Ps, 31 Patient/innen mit PsA und 26 gesunde Proband/innen in die Studie eingeschlossen. Folgende Parameter wurden bewertet: Geschlecht, mittleres Alter, Krankheitsdauer (DOD), CRP, Hautbeteiligung (über den PASI-Score), VAS, Behandlung mit einem oder mehreren Biologika in der Vergangenheit/Gegenwart, Prävalenz von arterieller Hypertonie, Rauchen, Statinbehandlung, Diabetes mellitus, PWV, Augmentationsindex (AIx) und EPC-bezogene Parameter (CFU-ECs und CD133+/-KDR+-Zellen). Die Teilnahme an der Studie erfolgte auf freiwilliger Basis. Nach einer ausführlichen Aufklärung über die Studie gaben die Patient/innen ihre schriftliche Einverständniserklärung ab. Die Studie wurde der Ethikkommission vorgelegt und genehmigt (Nr. 17/2/08). Die Grundsätze der Deklaration von Helsinki fanden bei den Untersuchungen Berücksichtigung. Die Daten, wie das KHK-Risiko und die aktuellen Medikamente wurden von den Patient/innen abgefragt und die Komorbiditäten und Laborwerte aus den Akten entnommen. Im Einverständnis mit den Patient/innen fand die erforderliche Blutabnahme statt. Zur Bestimmung der EPC wurden etwa 20 ml Heparinblut benötigt.

### 2.2 Messung der EPCs

Die Bestimmung der endothelialen Progenitorzellen erfolgte im Labor der Klinik Nephrologie und Rheumatologie der Universitätsmedizin Göttingen.

#### 2.2.1 Materialien

In den folgenden Tabellen 1–3 sind die zur EPC-Bestimmung verwendeten Geräte, Chemikalien und Verbrauchsmaterialien aufgeführt.

Tabelle 1: Übersicht der verwendeten Geräte zur Bestimmung der endothelialen Progenitorzellen (EPC)

Gerät	Hersteller
CO <sub>2</sub> -Inkubator (Wärmeschrank)	Sanyo
Eppendorf-Pipetten	Eppendorf AG, Hamburg

Gerät	Hersteller
FACS-Calibur	Becton Dickinson
Fluoreszenzmikroskop IX-71	Olympus Deutschland GmbH, Hamburg
Gefrierschrank	Sanyo
Kühlschrank	Liebherr
Mikroskop: Diavert	Leica Microsystems
Sterilbank Clean Air Typ CA/R	Biohazard
Vortexmischer Genie 2	Bodo Schmidt GmbH
Zentrifuge 1: Megafuge 1.0R	Heraeus instruments GmbH
Zentrifuge 2: Rotixa/A	Hettich

Tabelle 2: Übersicht der verwendeten Chemikalien zur Bestimmung der endothelialen Progenitorzellen (EPC)

Substanz	Hersteller	Katalognummer
Biocoll 1,0777 g/ml	Biochrom AG, Berlin	L6115
BSA pH 7,01 %	LabClinics SA	K41-001
c-Kit (Ab81) Mouse mAb (Alexa Fluor® 488 Conjugate)	Cell Signaling Technology	3310
Dil AcLDL	Molecular Probes	L3484
Endocult-Basal-Medium	StemCell Technologies Inc.	05901
Endocult-Supplement	StemCell Technologies Inc.	05902
FcR <i>blocking reagent human</i>	Milleniyi Biotec	130-059-901
Fibronektin aus Human	SIGMA Aldrich Chemie	F 0895-1MG
Formalin		
Hydrochlorid		
IgG1-FITC/IgG2a-PE	Beckman coulter, Krefeld	PN A10974
<i>Lectin from Ulex europaeus FITC Conjugate</i>	SIGMA-ALDRICH, USA	L9006-1MG
Monoklonal Anti-human VEGFR2/KDR-Fluorescein (= Flk)	R&D Systems, Minneapolis	FAB 357F
PBS ( <i>phosphate-buffered saline</i> ) pH 7,4	GIBCO	10010-015
<i>rabbit anti-CD133-antibody</i>	MyBioSource.com, San Diego, CA, USA	MBS462020

<b>Substanz</b>	<b>Hersteller</b>	<b>Katalognummer</b>
sekundärer PE-Antikörper	Jackson ImmunoResearch, Baltimore, USA	111-116-144

Tabelle 3: Übersicht der verwendeten Verbrauchsmaterialien zur Bestimmung der endothelialen Progenitorzellen (EPC)

<b>Material</b>	<b>Hersteller</b>	<b>Katalognummer</b>
24er-Well-Zellkulturplatte	CELLSTAR	662160
5-ml-Röhre für FACS-Analyse	Sarstedt AG & Co, Nümbrecht	55.1579
50-ml-Zentrifugenröhre	Sarstedt AG & Co, Nümbrecht	62.547.254
6er-Well-Zellkulturplatte MULTIWELL™	FALCON	353046
Deckgläser für die Mikroskopie		
E-Cup 1,5 ml	Eppendorf AG, Hamburg	0030 125.150
Neubauer Zählkammer	BRAND	
Objektträger für die Mikroskopie		
verschiedene Pipettenspitzen	Eppendorf AG, Hamburg	

### 2.2.2 Isolierung von Lymphozyten und Monozyten aus heparinisiertem Blut

Um das Kontaminationsrisiko zu minimieren, erfolgte die Zellisolierung unter sterilen Bedingungen. Die Sterilbank (Sterilbank Clean Air Typ CA/R) wurde mindestens fünf bis zehn Minuten vor der Prozedur angeschaltet. Unter der Sterilbank wurde ein 50-ml-Zentrifugenröhrchen mit 10 ml Biocoll-Lösung befüllt und das Biocoll dann mit circa 20 ml heparinisiertem Blut langsam und vorsichtig überschichtet. Anschließend wurde das Röhrchen für eine halbe Stunde bei 1400 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Das aus den Kohorten entnommene heparinisierte Blut fand innerhalb von 24 Stunden Verwendung.

Das Biocoll hat eine Dichte von 1,0777 g/ml und erzeugt dadurch einen Dichtegradienten. Somit lässt sich das Blut in mehrere Schichten auftrennen (siehe Abbildung 1). Diese Schichtentrennung erleichtert es, die mononukleären Zellen zu gewinnen.

Auf der untersten Schicht bzw. dem Boden des Röhrchens findet sich die Schicht der Erythrozyten. Darauf folgt die Ficoll-/Biocoll-Schicht, die die Erythrozyten von den Lymphozyten

und Monozyten (mononukleären Zellen) trennt. In der Schicht der Lymphozyten und Monozyten sollten sich die EPCs befinden.

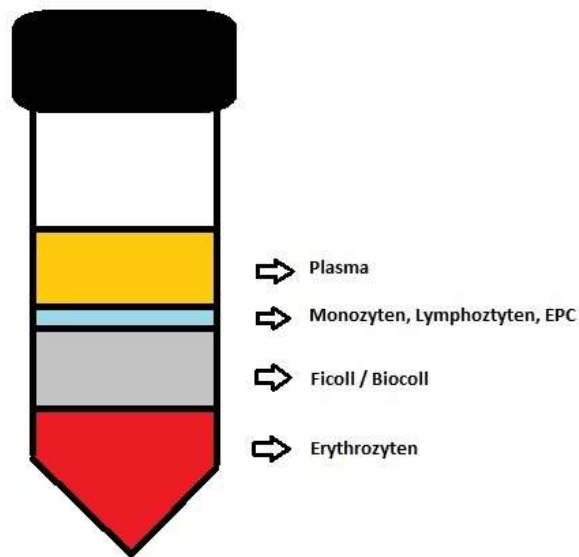


Abbildung 1: Schichttrennung durch das Biocoll, EPC = endotheliale Progenitorzellen

Die mononukleare Zellschicht (Monozyten und Lymphozyten) wurde in ein neues Röhrchen abpipettiert und dann mithilfe von 50 ml steriler *Phosphate-buffered-saline*(PBS)-Lösung gewaschen. Anschließend erfolgte die Zentrifugation mit 1400 Umdrehungen pro Minute für zehn Minuten. Auf dem Boden des Röhrchens bildete sich ein Zellsediment. Der Überstand wurde verworfen. Dann fand die Isolierung von Lymphozyten und Monozyten aus heparinisiertem Blut statt. Diese wurden auf dem Vortexmischer mit erneuter Gabe von 50 ml PBS in eine Suspension gebracht. Von dieser Suspension wurden 20  $\mu$ l abpipettiert und daraus die Zellzahl ermittelt.

Die Messung der Zellzahl fand in einer Neubauer-Zählkammer (Hämozytometer) statt, die zum Zählen von Zellen (z. B. Erythrozyten, Leukozyten) und Mikroorganismen unter einem Mikroskop dient. Im Boden dieser Kammer ist ein Gitternetz eingezeichnet, das vier Eckquadrate, deren Seitenlänge jeweils 1 mm beträgt, umfasst. Auf einer Höhe von 0,1 mm wurde ein Deckgläschen mithilfe eines Wassertropfens angedrückt, bis Newton'sche Ringe sichtbar waren. Dabei entstand pro Eckquadrat eine Kapazität von 0,1  $\mu$ l. Vor der Nutzung musste die Zählkammer steril gereinigt und trocken sein. Es wurde dann aus der vorbereiteten Monozyten- und Lymphozytenlösung 10  $\mu$ l Zellsuspension abpipettiert und in die Neubauer-Zählkammer gebracht. Dabei wurden alle vier Eckquadrate des Hämozytometers mit der Suspension gefüllt.

Darauf folgte die Auszählung der Zellen in allen vier Eckquadraten mit einer 125-fachen Vergrößerung unter dem Leica-Mikroskop.

Es wurden die großen Zellen, die Monozyten, erfasst. Um eine mögliche hohe Zählungsdiskrepanz zu vermeiden, wurden die Monozyten aus mehreren Eckquadraten ausgezählt. Danach wurde der Mittelwert berechnet und mit  $10^4$  multipliziert. Daraus resultierte die Zellzahl pro 1 ml. Nach der Berechnung der Zellzahl für die 50-ml-Zellsuspension wurde die ermittelte Zellzahl auf zwei Röhrrchen aufgeteilt.

Das erste Röhrrchen diente der Kolonialisierung auf Fibronectin. Dafür wurden  $5 \times 10^6$  Zellen pro Well benötigt. Das zweite Röhrrchen wurde für die *Fluorescence-activated-cell-sorting*(FACS)-Analyse (quantitative Messung mittels Durchflusszytometrie) verwendet. Für die FACS-Messung waren mindestens  $1 \times 10^7$  Zellen erforderlich. Beide Röhrrchen wurden erneut mit 1400 Umdrehungen pro Minute für fünf Minuten zentrifugiert und der Überstand verworfen. Es folgte ein kurzes Schütteln der Röhrrchen mit dem Vortexmischer.

### 2.2.3 Aufbereitung der Zellen im Durchflusszytometer

Es war ein Zellansatz von mindestens  $1 \times 10^7$  Zellen für die FACS-Analyse notwendig. Die isolierten Zellen wurden in 666  $\mu$ l PBS-BSA (bovines Serumalbumin) 1 % gelöst. Es wurden fünf Versuchsansätze mit jeweils 100  $\mu$ l dieser Lösung vorbereitet: ungefärbte Kontrolle, Isotyp-Kontrolle, mit sekundärem Antikörper gefärbte Kontrolle, Antikörper gegen CD133 und Flk, Antikörper gegen CD133 und c-Kit (Tyrosinkinase KIT – Stammzellfaktorrezeptor). In 100  $\mu$ l dieser Lösung waren  $1,5 \times 10^6$  Zellen enthalten.

Entsprechend fanden fünf Röhrrchen für die FACS-Analyse Verwendung. Jedes Röhrrchen wurde mit 100  $\mu$ l der Zellsuspension gefüllt. Um unspezifische Bindungen in dieser Suspension abzufangen, enthielt jedes Röhrrchen 1  $\mu$ l FcR (Fc-Rezeptor) *blocking reagent*. Die fünf Röhrrchen wurden bei 4 °C für zehn Minuten inkubiert. Auf die Inkubation folgte das Waschen der Zellen mit jeweils 2 ml PBS-BSA 1 % und dann das Zentrifugieren für fünf Minuten bei 1400 Umdrehungen. Die Überstände wurden verworfen und die Röhrrchen auf dem Vortexmischer kurz geschüttelt.

Die Röhrrchen wurden nummeriert. Das Röhrrchen 1 enthielt keine weiteren Substanzen bzw. Chemikalien, da die sich in diesem Röhrrchen befindenden Zellen als ungefärbte Probe dienten. Die Zellen in Röhrrchen 4 und 5 sollten die Oberflächenmarkierung der EPCs zeigen. Dazu wurden die beiden Röhrrchen mit jeweils 100  $\mu$ l verdünntem CD133-Ak (1:100 in PBS-Lösung) gefüllt. Zusätzlich wurden 3  $\mu$ l Flk-Ak in das Röhrrchen 4 und 2  $\mu$ l c-Kit in das Röhrrchen 5 gegeben. Alle fünf Röhrrchen wurden dann für 30 Minuten erneut bei 4 °C inkubiert und danach

die Zellen in jedem Röhrchen mit jeweils 2 ml PBS BSA 1% gewaschen. Darauf folgte ein Zentrifugieren für fünf Minuten mit 1400 Umdrehungen pro Minute. Die Überstände wurden verworfen und die Röhrchen erneut auf dem Vortexmischer geschüttelt.

Die Zellen im Röhrchen 2 wurden als Isotyp-Kontrolle auf unspezifische Bindungen untersucht. Dafür wurde 1  $\mu$ l eines unspezifischen Antikörpers (IgG-FITC/IgG2a-PE) hinzugefügt. Im nächsten Schritt erfolgte die Gabe eines sekundären Antikörpers (PE *goat anti-rabbit* Fab). In die Röhrchen 3, 4 und 5 wurden jeweils 1  $\mu$ l sekundärer Antikörper hinzugegeben und alle Proben für zehn Minuten bei 4 °C inkubiert. Anschließend fand ein Waschen der Zellen mit PBS (ohne BSA) statt. Danach wurden alle Proben für fünf Minuten bei 1400 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert und die Überstände anschließend verworfen. Die Proben wurden auf dem Vortexmischer gemischt und kurz geschwenkt und die fertig markierten Zellen in 500  $\mu$ l PBS gelöst. Die Probe waren dann bereit für die quantitative Messung der EPCs im Durchflusszytometer (FACS-Analyse). Zur Veranschaulichung der oben beschriebenen Prozesse siehe Abbildung 2.

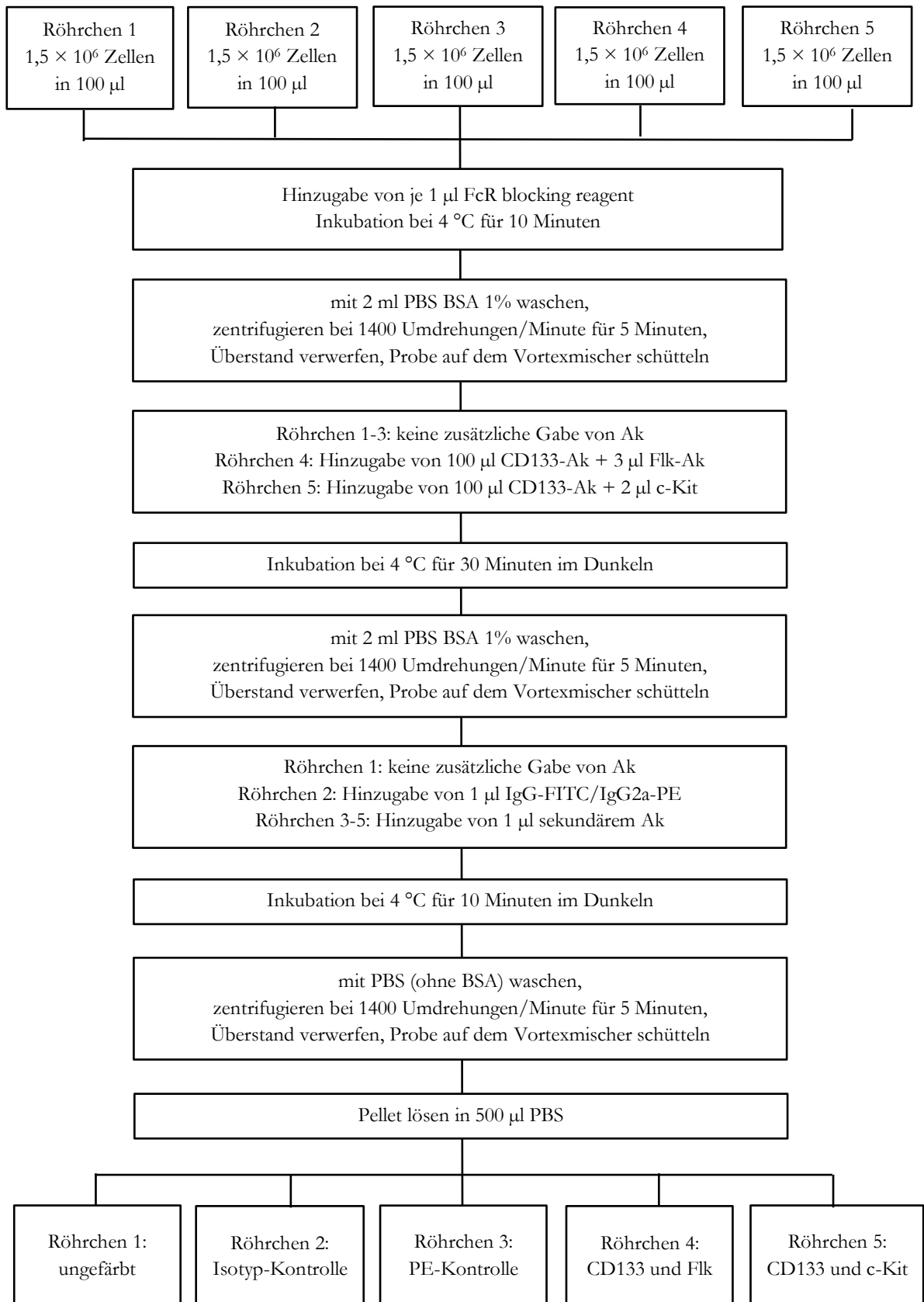


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Aufbereitung der Zellen im Durchflusszytometer



### 2.2.4 Quantitative Messung der EPCs im Durchflusszytometer

Mit einem Durchflusszytometer können viele physikalische Eigenschaften von Partikeln oder Zellen ermittelt und ausgewertet werden. Die Messung und Analyse der in einem Flüssigkeitsstrom fließenden Zellen erfolgt mithilfe eines Lichtstrahls. Es werden die relative Größe einer Zelle oder eines Teilchens, die Granularität oder die Komplexität und die Fluoreszenzintensität erfasst. Der Durchflusszytometer besteht aus drei Hauptteilen. Diese sind der Flüssigkeitsteil, die Optik und die Elektronik. Im Flüssigkeitsteil werden die einzelnen Teilchen in einem Strom zum Laserstrahl für die Messung und Analyse transportiert. Das System der Optik besteht aus Lasern und einem optischen Filter, die die einzelnen Teilchen im Flüssigkeitsstrom beleuchten. Mithilfe der Elektronik werden die detektierten Lichtsignale in elektronische Signale umgewandelt, um vom Computer verarbeitet werden zu können.

Die Messung und Analyse der EPCs mittels Durchflusszytometer erfolgte nach der Anweisung des Herstellers. Es wurde die Anzahl der CD133/Flk-1 und der CD133/c-Kit doppelt-positiven Zellen in der myelomonozytären Zellpopulation ermittelt. Hierbei fand eine bestimmte Größe und Granulation Beachtung (siehe Abbildung 3), um die EPCs zu identifizieren. Bei den ungefärbten Zellen wurde ein *gating* durchgeführt, um eine korrekte Identifizierung zu erreichen. Die Anzahl der falsch doppelt-positiven Zellen ergab sich über die Sekundärantikörper- und Isotyp-Kontrolle. Sie wurde von der Gesamt-EPCs-Zahl abgezogen, um das Risiko eines Messfehlers zu verringern.

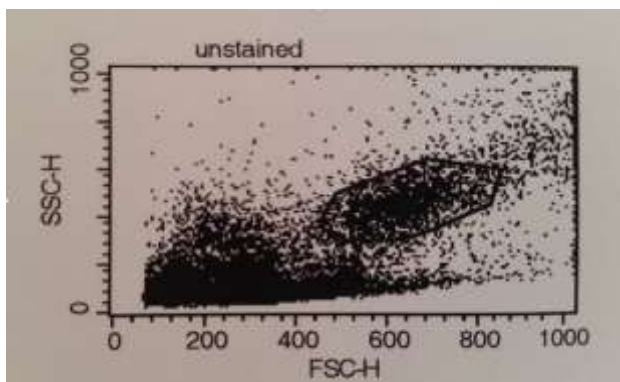


Abbildung 3: *Gating* der monozytären Zellpopulation (FSC – Vorwärtsstreulicht, englisch: *forward scatter*, SSC – Seitwärtsstreulicht, englisch: *side scatter*)

### 2.2.5 Messung der EPC-Proliferation durch Kolonialisierung

Als erster Schritt erfolgte die Vorbereitung der 6er-Well- und 24er-Well-Zellkulturplatten. Der Boden aller Wells der 6er-Well-Zellkulturplatte wurde jeweils mit 1,5 ml der 0,1%igen Fibronectin-Lösung (entspricht 1 µg Fibronectin pro ml PBS) benetzt. Anschließend wurde die Platte für eine Stunde bei Raumtemperatur inkubiert und danach die Fibronectin-Lösung aus

den Wells abpipettiert. Die Wells wurden für mindestens eine Stunde bei Raumtemperatur steril getrocknet.

Well 3 bis Well 6 erhielten jeweils ein steriles Glasplättchen. Jedes Glasplättchen wurde mit 60  $\mu\text{l}$  Fibronectin-Lösung benetzt und Well 1 und Well 2 auch mit einer Fibronectin-Lösung bedeckt. Anschließend erfolgte eine Inkubation der Platte für eine Stunde bei Raumtemperatur. Danach wurde die Fibronectin-Lösung aus den Wells abpipettiert. Weiter wurden die Wells für mindestens eine Stunde bei Raumtemperatur steril getrocknet.

Anschließend fand die Vorbereitung des Nährmediums aus EndoCult® Basal-Medium und EndoCult® Supplements statt. Bei 2–8 °C ist das EndoCult® Liquid-Medium bis zu einem Monat haltbar. Die bereits isolierten Zellen wurden in diesem Nährmedium gelöst und vermischt. Diese Zellsuspension wurde dann in die Wells der 6er-Well-Zellkulturplatte verteilt. Jedes Well wurde mit 2 ml der Zellsuspension befüllt, die  $5 \times 10^6$  Zellen enthielt. Anschließend wurde die 6er-Well-Zellkulturplatte für zwei Tage bei 37 °C im Wärmeschrank inkubiert. Nach der Inkubationszeit war es möglich, die reifen Endothelzellen und einige Monozyten aufgrund ihres Wachstums am Nährboden zu untersuchen. Die nicht adhärenen Zellen im Medium entsprachen den unreifen Endothel-Progenitorzellen, die mithilfe einer sterilen Pipette in eine mit Fibronectin beschichtete 24er-Well-Zellkulturplatte überführt wurden. Jedes Well der 24er-Well-Zellkulturplatte enthielt somit circa  $1 \times 10^6$  Zellen und wurde zusätzlich mit 1 ml EndoCult® Liquid-Medium befüllt. Anschließend wurde die 24er-Well-Zellkulturplatte für weitere drei Tage bei 37 °C im Wärmeschrank (CO<sub>2</sub>-Inkubator) inkubiert. Nach der Inkubationszeit sollten die Vorläuferzellen ausgereift sein. Die ausgereiften Vorläuferzellen haften am Nährboden und bilden typische Zellkolonien (siehe Abbildung 4). Der Überstand wurde vorsichtig verworfen. Anschließend erfolgte die Auszählung der Zellkolonien n mit dem Leica-Mikroskop. Dabei wurden durch spindelförmige Zellen in der Peripherie und runde Zellen im Zentrum charakterisierte Zellkolonien analysiert.

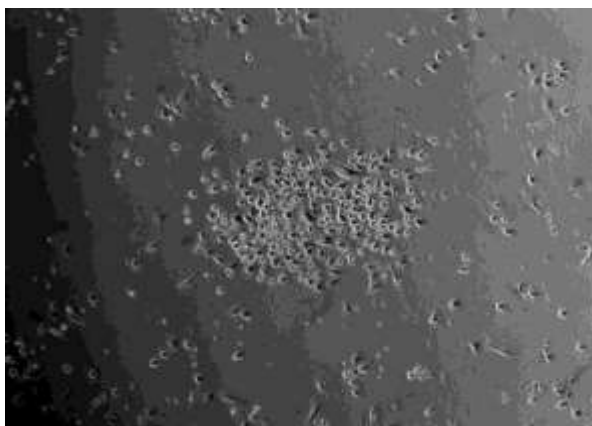


Abbildung 4: CFU-Hill-Assay, CFU-EC (Kolonien) an Tag 6

Zur weiteren Analyse der EPCs wurde auch die 24er-Well-Zellkulturplatte benötigt. Dafür kam das Fluoreszenzmikroskop Olympus Fluoview 1000 (MOLCI) zum Einsatz.

### 2.2.6 Fluoreszenzmikroskopie

Zur sicheren Bestimmung der EPCs wurden die Merkmale der Zellen innerhalb der Kolonien bei allen Kohorten mit dem inversen Zellkulturmikroskop Olympus IX-71 untersucht. Dabei erfolgte eine Überprüfung, ob die Zellkolonien das fluoreszenzmarkierte Dil acetyliertes *low density lipoprotein* (Dil ac-LDL) (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) und das Fluorescein konjugierte Ulex Lectin (Sigma Diagnostics, St. Louis, MO) aufnehmen bzw. binden.

In Well 1 und 2 der 24er-Well-Zellkulturplatte wurden 200 µl Medium und 2 µl acLDL gegeben. Die Platte wurde vorsichtig geschwenkt und bei 37 °C für eine Stunde im Wärmeschrank inkubiert. Anschließend wurden die Zellen mit 2%igem Formaldehyd fixiert und für zehn Minuten bei Raumtemperatur im Dunkeln inkubiert. Darauf folgte ein zweimaliges Waschen der Zellen mit PBS. In jedes Well wurden 5 µl UE-Lectin/500 µl PBS hinzugefügt und die Platte für zwei Stunden bei 37 °C inkubiert. Nach der Inkubation wurden die Zellen erneut gewaschen, gefolgt von einer Permeabilisierung der Zellen mittels Triton®X 100 0,1 %. Die Zugabe einer 1%igen PBS-BSA-Lösung stoppte diesen Vorgang.

Für den nächsten Schritt wurde in Well 1 ein unmarkierter *smooth muscle actin antibody* (SMA) *rabbit*, verdünnt im Verhältnis von 1:100 in PBS, gegeben. In Well 2 wurden 4 µl S100A4 (mouse)-Antikörper in 1 ml PBS hinzugefügt. S100A4 ist ein Kalzium bindendes Protein, das im menschlichen Körper durch das S100A4-Gen kodiert wird. Beide Wells wurden für zwei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Die markierten sekundären Antikörper 1:500 wurden in beiden Wells mit 5 µl DAPI (Fluoreszenzfarbstoff) gemischt. In Well 1 wurde ein *northern light 637 anti-rabbit* und in Well 2 ein *northern light 637 anti-mouse* überführt. Die Platte wurde erneut bei Raumtemperatur für eine Stunde inkubiert und danach gewaschen. Nach diesen Prozessen war es möglich, die mit Dil-AcLDL bzw. UE-Lectin gebundenen Zellen mittels Laser-Scanning-Mikroskopie mit dem inversen Zellkulturmikroskop Olympus IX-71 unter Verwendung eines Emissionsfilters (AHF Analysetechnik, Tübingen, DE) zu analysieren.

## 2.3 Messung des Gefäßstatus

Statistisch ist bewiesen, dass die Psoriasis mit einem erhöhten Risiko für die Bildung einer Arteriosklerose verbunden ist (Evensen et al. 2014; Ahlehoff et al. 2011). Die Intima-Media-Dicke der Gefäße ist bei Psoriasis signifikant erhöht (El-Mongy et al. 2010; Kimhi et al. 2007; Troitzsch

et al. 2012). Daher haben Psoriasis-Patient/innen im Vergleich zu gesunden Menschen ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Eine Funktionseinschränkung bzw. -störung der Gefäße korreliert mit einem Anstieg des kardiovaskulären Risikos. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde das arterielle System, in diesem Fall die Gefäßsteifigkeit und der aortale Blutdruck, nicht-invasiv mittels SphygmorCor® der Firma AtCore, Australien untersucht. Die Diagnostik der arteriellen Gefäßsteifigkeit fand im Jahr 2007 Eingang in die Leitlinien der Europäischen Hochdruck-Gesellschaft (Mancia et al. 2007).

### 2.3.1 Pulswellengeschwindigkeit

Zum Management der arteriellen Hypertonie ist seit 2007 die nicht-invasive Messung der PWV etabliert worden. Hierbei wird die Gefäßsteifigkeit des arteriellen Systems gemessen. Die Gefäßsteifigkeit ist ein neuer Parameter für einen Endorganschaden (EOS) infolge der arteriellen Hypertonie. Das biologische Alter und chronische Erkrankungen wie arterielle Hypertonie und Diabetes haben einen negativen Einfluss auf die Gefäßelastizität. Die Elastizität nimmt ab und dementsprechend die Steifigkeit zu (Weber et al. 2005). Die Messung der PWV ist in den Leitlinien der europäischen Hochdruck-Gesellschaft und der europäischen Kardiologie-Gesellschaft enthalten. Die Bedeutung der Messung ist mit der anderer Diagnostik zu vergleichen, z. B. dem Herz-Ultraschall, der Augenhintergrunduntersuchung, dem Glukosetoleranztest und der Langzeitblutdruckmessung.

Das System der herznahen Arterien (bzw. großen Arterien) besitzt eine biologische Windkesselfunktion, sowohl eine Dämpfungs- als auch Leitungsfunktion. Im Rahmen der Herzkontraktion in der Systole wird das Blut aus dem Herzen in die Peripherie, zunächst via Aorta ascendens, gepumpt. Es kommt zur passiven Dehnung der ascendierenden Aorta und einer resultierenden Druckwelle. Durch die Blutstrombahn breitet sich diese Welle bis in die Peripherie mit einer bestimmten Geschwindigkeit aus, der PWV. Die Bramwell-Hill-Formel beschreibt das umgekehrte Verhältnis von der Dehnbarkeit der Gefäße zur PWV (Baulmann et al. 2010).

$$PWV = \sqrt{1 / D\rho}$$

Formel 1: Bramwell-Hill-Formel. D = Dehnbarkeit [ $D = (\Delta V/V) / \Delta P$ ]; V = Blutvolumen; P = Druck; und  $\rho$  = Blutdichte

Die Höhe der Gefäßelastizität unterscheidet sich in jedem Segment. Dieses Phänomen ist durch histologische, molekulare sowie zelluläre Unterschiede in verschiedenen Gefäßarealen bedingt.

Die Gefäßelastizität nimmt von körpernah nach körperfern ab und umgekehrt nehmen die Gefäßsteifigkeit und die Amplitude der Druckwelle zu.

Die Carotis-femoralis(cf)-PWV gilt als Goldstandard für die Ermittlung der Gefäßsteifigkeit. Die PWV beträgt bei jungen Menschen ca. 4–5 m/s in der Aorta ascendens, ca. 5–6 m/s in der Aorta abdominalis und ca. 8–9 m/s in der A. iliaca bzw. A. femoralis (siehe Abbildung 5). Bei älteren Menschen steigt die PWV in entsprechenden Gefäßregionen an (siehe Abbildung 6). Ein höheres Risiko, Endorganschäden zu entwickeln, wird nach Leitlinien der European Society of Hypertension (ESH)/European Society of Cardiology (ESC) 2007 mit einer PWV ab 12 m/s festgelegt. Zu einem späteren Zeitpunkt wird dieser Grenzwert auf 10 m/s angepasst.

Die Analyse erfolgt an der rechten A. carotis communis und der rechten A. femoralis. Hierbei werden die Transitzeit und die von der Druck-/Pulswelle zurückgelegte Strecke erfasst. Die Messung der Strecke findet an der Körperoberfläche statt. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Strecke mittels Subtraktion Jugulum-Femoralis und Jugulum-Carotis beim SphygmorCor® ermittelt. Zur Erfassung der Transitzeit ist eine EKG-Messung nötig. Mithilfe der R-Zacken getriggerten Analyse bzw. der simultanen Messung ist es möglich, das Zeitintervall zwischen A. carotis communis und A. femoralis zu bestimmen (siehe Abbildungen 5 und 6).



Abbildung 5: Messung der Pulswellengeschwindigkeit bei einem 30-jährigen aus der Kontrollgruppe



Abbildung 6: Messung der Pulswellengeschwindigkeit bei einer 74-Jährigen aus der Ps-Kohorte. Ps = kutane Psoriasis

### 2.3.2 Augmentationsindex

Das weitere Element in der Pulswellenanalyse (PWA) ist die Pulswellenreflexion. Hierunter wird die Reflexion der initialen Druckwelle in den Bereichen verstanden, in denen sich der Widerstand ändert. Diese finden sich z. B. an den Bifurkationen, vor allem am Übergang der kleinen Arterien in die Arteriolen. Der Gefäßtonus und die Gefäßanzahl sowie deren Geometrie haben einen Einfluss auf die reflektierte Welle. Körpergröße, Herzfrequenz und PWV beeinflussen die Startzeit der Pulswellenreflexionen.

Die reflektierte Welle soll bei gesunden jungen Menschen in der Aorta ascendens erst in der Diastole derselben Herzaktion eintreffen. Dadurch steigt der diastolische Druck an und die koronare Perfusion wird positiv beeinflusst. Mit zunehmendem Alter nimmt die Gefäßelastizität ab, dadurch kommt die Pulswellenreflexion in die Aorta ascendens schon in der Systole derselben Herzaktion an. Das verfrühte Eintreten in die Aorta ascendens führt zu einem Anstieg der kardialen Nachlast, was wiederum die koronare Perfusion beeinträchtigen kann. Zudem erhöht sich der systolische Blutdruck.

Die resultierende zweigipflige Druckkurve entsteht aus der initialen und der reflektierten Druck- oder Pulswelle. Der erste Gipfel entspricht dem aus dem linken Ventrikel ausgeworfenen Blut,

der zweite Gipfel der Summe aus der initialen und reflektierten Welle. Interessanterweise bleiben der arterielle Mitteldruck und der diastolische Blutdruck (DBP) während des gesamten arteriellen Systems konstant, der systolische Blutdruck (SBP) sowie der Pulsdruck (PP) steigen hingegen von zentral nach peripher an. Dieses Phänomen wird als Pulsdruckamplifikation bezeichnet. Der SBP beeinflusst die kardiale Nachlast. Der DBP wirkt sich auf die koronare Perfusion aus und mithilfe des Pulsdrucks lässt sich z. B. das physiologische Alter der Gefäße abschätzen. Der Inflektionspunkt beschreibt den Zeitpunkt, zu dem die reflektierte Welle die Aorta ascendens erreicht.

Der *augmentation pressure* (AP) beschreibt den Druckanstieg nach dem Inflektionspunkt bis zum SBP bzw. dem maximalen Druck. Der Pulsdruck kann aus der Differenz zwischen SBP und DBP berechnet werden. Der Anteil des APs am Pulsdruck ist der Augmentationsindex (AIX). Mit der Einbeziehung des AIX ist es möglich, die Gefäßelastizität zu beurteilen. Sein Ausmaß hängt allerdings von vielen Faktoren ab, wie Alter, Geschlecht, Körpergröße, Herzfrequenz und -funktion, Blutdruck, weitere kardiovaskuläre Faktoren sowie Medikamente (siehe Abbildungen 7 und 8).

$$\text{AIX (\%)} = \frac{\text{P2} - \text{P1}}{\text{SBP} - \text{DBP}} \times 100 = \frac{\text{AP}}{\text{PP}} \times 100$$

Formel 2: Formel zur Berechnung des Augmentationsindex (AIX)

Der in der vorliegenden Arbeit verwendete AIX wurde vom SphygmoCor®-Gerätsystem auf eine Herzfrequenz von 75/min (AIX@HR75) adjustiert (siehe Abbildungen 7–9).

Zur Ermittlung der Druckkurve aus der Aorta ascendens wurde in dieser Arbeit die Applanations-tonometrie verwendet. Dabei erfolgte eine tonometrische Messung (eine Transferfunktion) der Pulskurve aus der A. radialis mithilfe von SphygmoCor®.



Abbildung 7: Aortale Druckkurven einer 30-jährigen Person aus der Kontrollgruppe



Abbildung 8: Aortale Druckkurven einer 77-jährigen Person aus der Kontrollgruppe





Abbildung 9: Pulswellenanalyse mit den erhobenen Parametern einer 30-jährigen Person aus der Psoriasis-Arthritis-Kohorte

### 2.3.3 Durchführung der tonometrischen Messung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgte die tonometrische Messung bei allen drei Kohorten. Die Untersuchung erfordert eine ruhige helle Räumlichkeit mit einer Liege. Sie wurde anhand des Software-Handbuchs des Gerätes (SphygmoCor®) durchgeführt.

Im ersten Schritt wurden die erforderlichen Informationen über die Patient/innen (wie Name, Geburtsdatum, Alter, Körpergröße und -gewicht) im Programm dokumentiert. Danach wurde der Blutdruck am Oberarm in sitzender Position mit einer normalen Blutdruckmanschette gemessen. Der erhobene Blutdruckwert wurde in das Programm eingetragen. Vor der Blutdruckmessung sollten sich die Proband/innen für ca. fünf Minuten ausruhen, um die Ermittlung eines falsch erhöhten Blutdruckwerts, z. B. durch Aufregung, zu vermeiden. Nach der Blutdruckmessung erfolgte eine zweiminütige Pause für die Normalisierung der Gefäße nach der Druckbelastung. Anschließend wurde die PWA durchgeführt.

Die PWA erfolgte in sitzender Position. Das Tonometer wurde bei dorsalflexiertem Handgelenk mit einem leichten, gleich bleibenden Druck auf die A. radialis gelegt. Durch die hochauflösende Druckaufnahme des Tonometers war es möglich, die Druckwelle zu erfassen und mithilfe des Programms auf dem Bildschirm darzustellen. Mit dem auf dem Handgelenk platzierten, möglichst ruhig gehaltenen Tonometer wurden mindestens zwölf aufeinanderfolgende,

gleichmäßige Druckwellen gesucht und im Programm gespeichert. Die Analyse der erhobenen Druckwellen erfolgte automatisch. Eine Validierung des Ergebnisses setzt eine gute Qualität der Diagnostikdurchführung voraus. Als Parameter für die Qualität gilt der sogenannte Operator-Index (Referenzbereich zwischen 0 und 100). Es muss ein Operator-Index von  $\geq 80$  erzielt werden, um die erhobenen Daten/Ergebnisse validieren zu können. Durch die PWA war es möglich, den zentralen Blutdruck, den AIx, den AP, die Herzfrequenz, die kardiale Auswurf-dauer und die *Subendocardial-viability*-Ratio (SEVR) zu ermitteln (siehe Abbildungen 7–9).

Nach der Durchführung der PWA wurde die PWV gemessen. Die Untersuchung fand im Liegen statt. Für die Ermittlung der Transitzeit, die simultan bzw. R-Zacken getriggert erfolgte, wurden drei EKG-Elektroden benötigt, die am Brustkorb anzubringen waren. Die von den Druckwellen zurückgelegte Strecke wurde mithilfe eines Maßbandes erfasst. Hierbei wurde der Abstand zwischen dem Jugulum und der rechten A. carotis communis sowie dem Jugulum und der rechten A. femoralis gemessen. Das Ergebnis der Subtraktion beider Werte wurde im Programm dokumentiert. Danach galt es, die Druckwelle hintereinander an der rechten A. carotis communis und der rechten A. femoralis mittels Tonometer, wie bei der PWA, aufzunehmen. Vor Beginn der Untersuchung musste eine optimale Darstellung der R-Zacke sichergestellt werden. Die Spitze der R-Zacke entsprach dem Beginn der Pulswelle. Die Transitzeit wurde ab Beginn der Spitze der R-Zacke bis zum Ankommen der entsprechenden Pulswelle, je nach Ortsbeginn, an der A. femoralis oder an der A. carotis communis ermittelt. Die Berechnung der PWV erfolgte, indem die von der Pulswelle zurückgelegte Strecke durch die benötigte Transitzeit geteilt wurde. Die Einheit von der PWV lautet somit Meter pro Sekunde (m/s).

## 2.4 Krankheitsaktivität

In der vorliegenden Arbeit wurde die Krankheitsaktivität für die Ps-Kohorte anhand von CRP und PASI und für die PsA-Kohorte anhand von CRP und VAS beurteilt. Das CRP ist ein in der Leber gebildetes Eiweiß, das zu den Akute-Phase-Proteinen gehört. Es wurde zum Zeitpunkt der Untersuchung mittels peripherer Blutentnahme bestimmt. Der Referenzwert liegt im Labor der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) bei  $\leq 5$  mg/l.

Um den Schweregrad des Hautbefalls von Psoriasis-Erkrankungen zu beschreiben, kam der PASI zum Einsatz. Zur Ermittlung dieses Index wurden das Erythem, die Infiltration und Schuppung sowie die Ausdehnung der Läsionen in vier verschiedenen Körperregionen (Kopf/Hals, Arme/Axillen, Rumpf, Beine/Gesäß) bewertet. Der Score kann zwischen 0 und 72 Punkten variieren.

Es wurde angenommen, dass ein PASI-Score  $< 10$  Punkte mit einer leichten Krankheitsaktivität assoziiert ist und ein PASI  $\geq 10$  Punkte mit einer mittleren bis höheren Krankheitsaktivität korreliert. Allerdings ist eine klare Abgrenzung zwischen mittlerer und höherer Krankheitsaktivität anhand des PASI-Scores nicht gut möglich. Des Weiteren ist eine mittelschwere bis schwere Krankheitsaktivität bei einem Hautbefall über 10 % der Körperoberfläche anzunehmen.

Die Patient/innen gaben ihr Schmerzempfinden anhand der VAS an. Es handelt sich hierbei um eine horizontale Linie mit einer Länge von 100 mm und zwei Polen (siehe Abbildung 10). Der eine Pol beschreibt eine fehlende Schmerzempfindung und der gegenseitige Pol einen ausgeprägten bzw. unerträglichen Schmerz. Die Patient/innen sollen hierbei ihre Schmerzintensität mit einem vertikalen Strich visualisieren. Die Distanz dieses Striches wurde mit einer Messlinie ermittelt und in Millimeter (mm) dokumentiert.

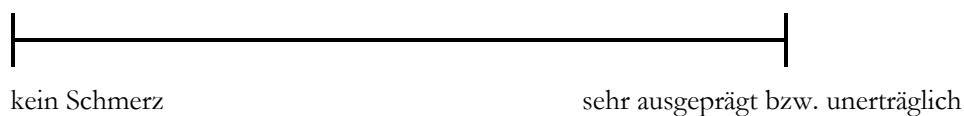


Abbildung 10: Visuelle Analogskala (VAS)

## 2.5 Statistik

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten mit dem Programm Microsoft EXCEL statistisch ausgewertet. Es wurden insbesondere der Mittelwert, das 95 %-Konfidenzintervall, das 1. Quantil, das 3. Quantil und die Standardabweichung des Mittelwerts (SEM) berechnet. Um das Vorhandensein einer Normalverteilung zu prüfen, fand der Saphiro-Wilk-Test Verwendung.

Bei den erhobenen Werten lag keine Normalverteilung vor. Aus diesem Grund kam ein sogenanntes nichtparametrisches Verfahren zur Prüfung der statistischen Signifikanz zum Einsatz.

Zur Prüfung von Variablen zweier Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. In diesem Test wird die Rangsumme einer Eigenschaft geprüft und untersucht, ob die zwei Gruppen zu einer Grundgesamtheit gehören. Ein signifikanter Unterschied liegt bei einem p-Wert von kleiner als 0,05 ( $p < 0,05$ ) vor. Der Kruskal-Wallis-Test diente dazu, Variablen in mehr als zwei Gruppen zu prüfen. Der Test ähnelt dem Mann-Whitney-U-Test, der auf der Rangsumme basiert. Der Zusammenhang unterschiedlicher Variablen wurde mittels des Korrelationskoeffizienten nach Pearson und dem Signifikanzniveau bestimmt.

## 3 Ergebnisse

Die im Rahmen der Promotionsarbeit erhobenen Daten werden nachfolgend dargestellt. Zunächst sollen Charakteristika des Patientenkollektivs, anschließend die Resultate der Zellanalysen und schließlich die Ergebnisse der vaskulären Steifigkeitsuntersuchungen detailliert benannt werden.

### 3.1 Patientenkollektiv

Alle, in die vorliegende Studie eingeschlossenen Patient/innen wurden aus dem (teil)stationären bzw. ambulanten Sektor der Kliniken für Nephrologie und Rheumatologie sowie für Dermatologie der Universitätsmedizin Göttingen rekrutiert. Wie bereits im Methodenteil beschrieben, wurden alle potenziell infrage kommenden Proband/innen über Sinn und Zweck sowie Vor- und Nachteile der Studie aufgeklärt. Ein Einschluss erfolgte nur dann, wenn die Betroffenen das Einverständnis schriftlich erklärten. Ergänzend zu diesem essentiellen Schritt, erhielten sie jeweils einen Informationsbogen ausgehändigt, der alle relevanten Informationen zur Untersuchung in verständlicher Sprache enthielt. Die unterschriebenen Einverständniserklärungen wurden gesondert in Aktenordnern archiviert, die Papiere werden für wenigstens zehn Jahre aufbewahrt. Das Untersuchungsvorhaben wurde zuvor von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen begutachtet und genehmigt (17/2/08).

Insgesamt nahmen 30 Individuen mit Ps, 31 Individuen mit PsA sowie 26 gesunde Proband/innen an der Studie teil. Davon waren 45 Frauen und 42 Männer mit ungefähr gleicher Verteilung in allen Gruppen. In die Kohorte der Ps wurden 13 Frauen und 17 Männer eingeschlossen, deren mittleres Alter  $49 \pm 2,8$  Jahre betrug. Die Kohorte mit PsA umfasste 15 Frauen und 16 Männer, mit einem mittleren Alter von  $47,7 \pm 2,0$  Jahre. Die mittlere Krankheitsdauer lag in der Ps-Kohorte bei  $18,3 \pm 2,7$  Jahre, in der PsA-Kohorte bei  $13,0 \pm 2,4$  Jahre. Der Wert für das CRP betrug zum Untersuchungszeitpunkt  $3,7 \pm 0,7$  mg/dl in der Ps-Kohorte und  $5,1 \pm 1,4$  mg/dl in der PsA-Kohorte. Zum Zeitpunkt der Untersuchung hatten die Ps-Patient/innen einen PASI-Score von  $10,2 \pm 2,0$ . Die PsA-Patient/innen gaben auf der VAS einen mittleren Wert von  $47,1 \pm 4,4$  mm an. Bei 33,3 % der Ps-Patient/innen und bei 45,1 % der PsA-Patient/innen erfolgte zum Zeitpunkt der Untersuchung eine immunsuppressive Therapie mit Biologika. Bereits unter Bluthochdruck litten 40 % der Ps- und 41,9 % der PsA-Patient/innen. Zum Untersuchungszeitpunkt rauchten 70 % der Ps- und 64,5 % der PsA-Patient/innen aktiv. Eine Therapie mit Statinen erfolgte zum Untersuchungszeitpunkt bei 3,3 % der Ps-Patient/innen und bei 19,3 % der PsA-Patient/innen. In der Ps-Kohorte wiesen 10 % und in der PsA-Kohorte 16,1 % Diabetes mellitus auf. Die mittlere PWV betrug  $8,0 \pm 0,4$  m/s in der Ps-

Kohorte und  $7,4 \pm 0,3$  m/s in der PsA-Kohorte. Der AIx wurde mit  $21,6 \pm 2,8$  % in der Ps-Kohorte und mit  $19,8 \pm 2,6$  % in der PsA-Kohorte erhoben. Die genannten Daten sind nachfolgend in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Grundlegende Charakteristika des Kollektivs der Patient/innen

Variable	Psoriasis vulgaris (Ps)	Psoriasis-Arthritis (PsA)
Geschlecht	w: 13; m: 17	w: 15; m: 16
Alter (in Jahren; Mittelwert $\pm$ Standardfehler des Mittelwerts)	$49,0 \pm 2,8$	$47,4 \pm 2,0$
Krankheitsdauer (in Jahren; Dauer – Mittelwert $\pm$ Standardfehler des Mittelwerts)	$18,3 \pm 2,7$	$13,0 \pm 2,4$
CRP (mg/dl – Mittelwert $\pm$ Standardfehler des Mittelwerts)	$3,7 \pm 0,7$	$5,1 \pm 1,4$
PASI	$10,2 \pm 2,0$	-
Visuelle Schmerzskala (VAS in mm)	-	$47,1 \pm 4,4$
Therapie mit Biologika (%)	33,3	45,1
Arterielle Hypertonie (%)	40,0	41,9
Rauchen (%)	70,0	64,5
Therapie mit Statin (%)	3,3	19,3
Diabetes mellitus (%)	10,0	16,1
PWV (in m/s; Mittelwert $\pm$ Standardfehler des Mittelwerts)	$8,0 \pm 0,4$	$7,4 \pm 0,3$
AIx (in %; Mittelwert $\pm$ Standardfehler des Mittelwerts)	$21,6 \pm 2,8$	$19,8 \pm 2,6$
CFU-ECs (Mittelwert $\pm$ Standardfehler des Mittelwerts)	$22,1 \pm 3,3$	$24,2 \pm 3,1$
CD133+/KDR+ exprimierte Zellen (in %; Mittelwert $\pm$ Standardfehler des Mittelwerts)	$8,0 \pm 0,6$	$9,5 \pm 1,5$

w = weiblich, m = männlich, CRP = C-reaktives Protein, PASI = Psoriasis Area Severity Index, zur Beurteilung des Schweregrades der kutanen Psoriasis. PWV = Pulswellengeschwindigkeit, AIx = Augmentationsindex, CFU-ECs = *colony forming unit endothelial cells*, auch Kolonie genannt. CD133 = Stammzell-Biomarker, KDR = *kinase insert domain receptor*,

## 3.2 Analyse von Anzahl und regenerativem Potenzial peripher zirkulierender EPCs

Einleitend sei das methodische Vorgehen prinzipiell erläutert. Um etwaige Unterschiede in der Anzahl peripher zirkulierender EPCs bzw. der regenerativen EPC-Aktivität zwischen den Kontrollen und beiden Patient/innen-Kollektiven (Ps/PsA) zu identifizieren, wurden fünf distinkte, krankheitsbezogene Subkategorien definiert: (I) Krankheitsdauer in Jahren, (II) PASI (Analyse des Ps-Kollektivs – siehe Methoden), (III) VAS (Analyse des PsA-Kollektivs – siehe Methoden), (IV) Serum-CRP als Indikator der humoralen Inflammation sowie (V) Vorbehandlung mit einem oder mehreren Biologika. In den Subkategorien I–IV dienten jeweils die Mittelwerte aller Individuen als *cut-off* für Vergleiche von Zellzahlen und Kolonien, in der Subkategorie V wurde zwischen Biologika-naiven und vorbehandelten Patient/innen differenziert. Der gleiche Ansatz wurde im Rahmen der vaskulären Steifigkeitsanalysen verfolgt.

### 3.2.1 Analyse der Anzahl peripher zirkulierender EPCs

Wie bereits im Methodenteil ausgeführt, wurden peripher zirkulierende EPCs mittels Durchflusszytometrie quantifiziert (siehe 2.2.4 Quantitative Messung der EPCs im Durchflusszytometer). Als EPCs wurden myelomonozytäre Zellen definiert, die die beiden Marker KDR und CD133 koexprimieren. Die Resultate sind stets als prozentualer Anteil der erfassten myelomonozytären Leukozytenpopulation wiedergegeben. In gesunden Kontrollpersonen betrug der mittlere Prozentsatz KDR+/-/CD133+-Zellen  $10,8 \pm 2,2$  %, bei Ps-Patient/innen lag der Wert bei  $8,0 \pm 0,6$  % und bei Individuen mit PsA bei  $9,5 \pm 1,5$  %.

#### 3.2.1.1 Subkategorie Krankheitsdauer

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl peripher zirkulierender EPCs zwischen den Kontrollen und Patient/innen einerseits sowie zwischen Individuen mit einer geringeren versus höheren als der mittleren DOD andererseits (siehe Abbildung 11).

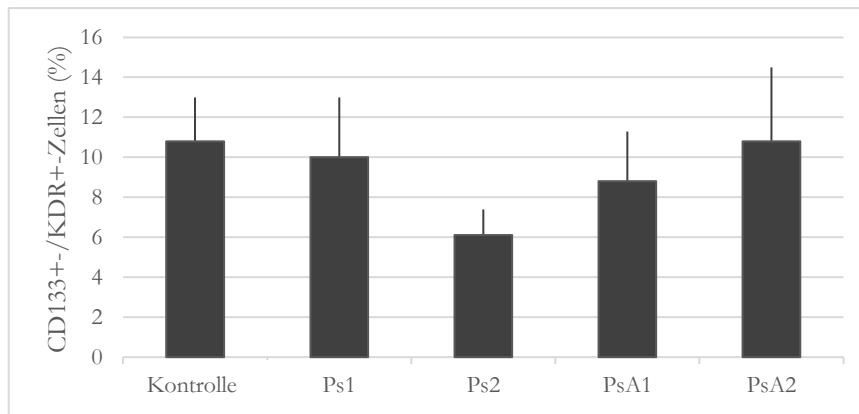


Abbildung 11: Verteilung der Anzahl peripher zirkulierender endothelialer Progenitorzellen (CD133+/-/KDR+/- Zellen) (in %) in der Kontrollgruppe ( $10,8 \pm 2,2$ ), bei Ps1 = Ps-Patient/innen mit kürzerer Krankheitsdauer als der Mittelwert in der Ps-Kohorte ( $10,0 \pm 3,0$ ), bei Ps2 = Ps-Patient/innen mit längerer Krankheitsdauer als der Mittelwert in der Ps-Kohorte ( $6,1 \pm 1,3$ ), bei PsA1 = PsA-Patient/innen mit kürzerer Krankheitsdauer als der Mittelwert in der PsA-Kohorte ( $8,8 \pm 2,5$ ) und bei PsA2 = PsA-Patient/innen mit längerer Krankheitsdauer als der Mittelwert in der PsA-Kohorte ( $10,8 \pm 3,7$ ). Ps = kutane Psoriasis; PsA = Psoriasis-Arthritis

Zwischen den Ps1- und Ps2-Subgruppen bestand kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,23$ ) in der Anzahl peripher zirkulierender EPCs. Gleiches galt für die PsA1- und PsA2-Subgruppen ( $p = 0,65$ ).

Ebenfalls war zwischen den Ps1- und Ps2-Subgruppen kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,15$ ) in der Anzahl der Kolonien festzustellen. Gleiches galt wiederum für die PsA1- und PsA2-Subgruppen ( $p = 0,72$ ) (siehe Abbildung 12).

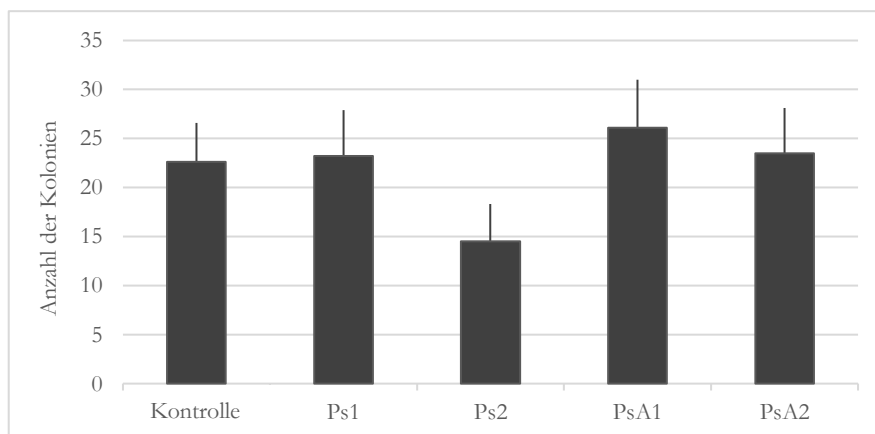


Abbildung 12: Verteilung der Anzahl der Kolonien in der Kontrollgruppe ( $22,6 \pm 4,0$ ), bei Ps1 = Ps-Patient/innen mit kürzerer Krankheitsdauer als der Mittelwert in der Ps-Kohorte ( $23,2 \pm 4,7$ ), bei Ps2 = Ps-Patient/innen mit längerer Krankheitsdauer als der Mittelwert in der Ps-Kohorte ( $14,5 \pm 3,8$ ), bei PsA1 = PsA-Patient/innen mit kürzerer Krankheitsdauer als der Mittelwert in der PsA-Kohorte ( $26,1 \pm 4,9$ ) und bei PsA2 = PsA-Patient/innen mit längerer Krankheitsdauer als der Mittelwert in der PsA-Kohorte ( $23,5 \pm 4,6$ ). Ps = kutane Psoriasis; PsA = Psoriasis-Arthritis

Kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,34$ ) war zwischen den Ps1- und Ps2-Subgruppen bezüglich der PWV zu beobachten. Es zeigte sich ebenso kein signifikanter Unterschied der PWV zwischen den PsA1- und PsA2-Subgruppen ( $p = 0,70$ ) (siehe Abbildung 13).

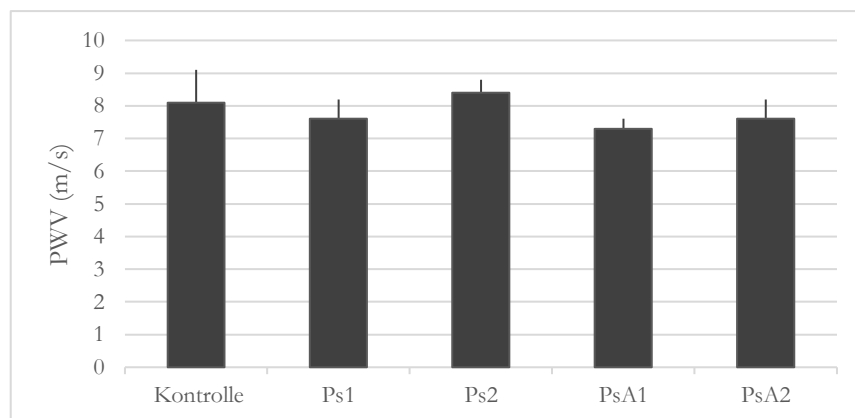


Abbildung 13: Ermittelte Pulswellengeschwindigkeit (PWV) in der Kontrollgruppe ( $8,1 \pm 1,0$ ), bei Ps1 = Ps-Patient/innen mit kürzerer Krankheitsdauer als der Mittelwert in der Ps-Kohorte ( $7,6 \pm 0,6$ ), bei Ps2 = Ps-Patient/innen mit längerer Krankheitsdauer als der Mittelwert in der Ps-Kohorte ( $8,4 \pm 0,4$ ), bei PsA1 = PsA-Patient/innen mit kürzerer Krankheitsdauer als der Mittelwert in der PsA-Kohorte ( $7,3 \pm 0,3$ ) und bei PsA2 = PsA-Patient/innen mit längerer Krankheitsdauer als der Mittelwert in der PsA-Kohorte ( $7,6 \pm 0,6$ ). Ps = kutane Psoriasis; PsA = Psoriasis-Arthritis

Zwischen den Ps1- und Ps2-Subgruppen bestand kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,2$ ) in Bezug auf den AIx. Es war ebenso kein signifikanter Unterschied für den AIx zwischen den PsA1- und PsA2-Subgruppen ( $p = 0,74$ ) feststellbar (siehe Abbildung 14).

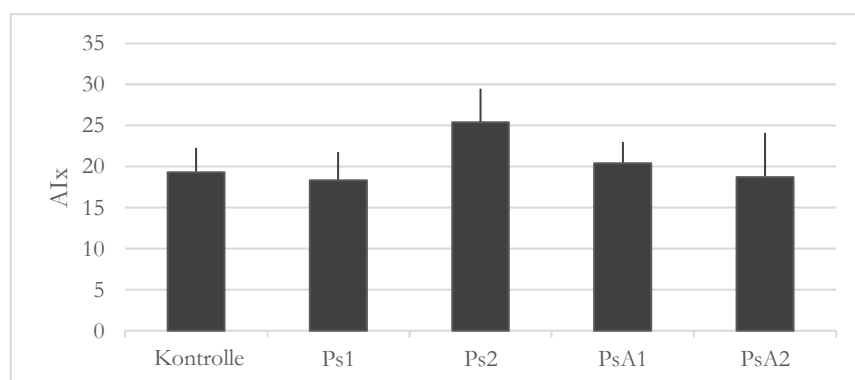


Abbildung 14: Ermittelter Augmentationsindex (AIx) in der Kontrollgruppe ( $19,3 \pm 3,0$ ), bei Ps1 = Ps-Patient/innen mit kürzerer Krankheitsdauer als der Mittelwert in der Ps-Kohorte ( $18,3 \pm 3,5$ ), bei Ps2 = Ps-Patient/innen mit längerer Krankheitsdauer als der Mittelwert in der Ps-Kohorte ( $25,4 \pm 4,1$ ), bei PsA1 = PsA-Patient/innen mit kürzerer Krankheitsdauer als der Mittelwert in der PsA-Kohorte ( $20,4 \pm 2,6$ ) und bei PsA2 = PsA-Patient/innen mit längerer Krankheitsdauer als der Mittelwert in der PsA-Kohorte ( $18,7 \pm 5,4$ ). Ps = kutane Psoriasis; PsA = Psoriasis-Arthritis



### 3.2.1.2 Subkategorie PASI

Keine signifikanten Unterschiede bestanden in der Anzahl peripher zirkulierender EPCs zwischen den Kontrollen und Patient/innen einerseits sowie zwischen Individuen mit niedrigem versus höherem als dem mittleren PASI andererseits (Ps-Kohorte:  $10,2 \pm 2,0$ ). Der PASI-Score wurde bei fehlender Klinik in der Kontrollgruppe sowie in der PsA-Kohorte nicht erhoben (siehe Abbildung 15).

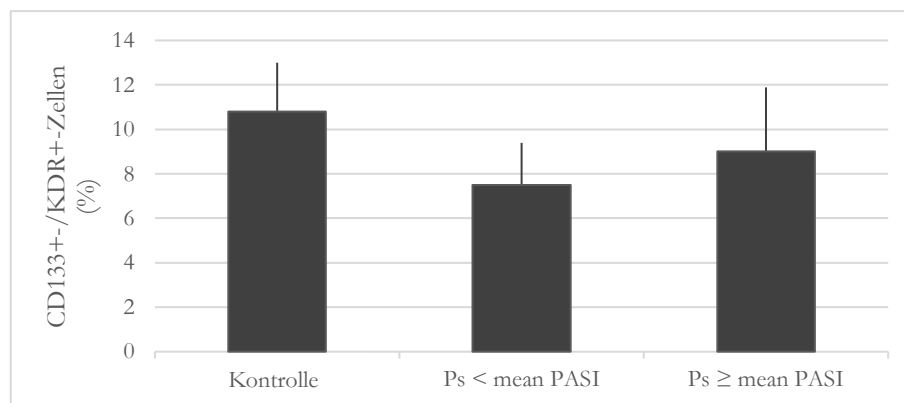


Abbildung 15: Verteilung der Anzahl peripher zirkulierender endothelialer Progenitorzellen (CD133+/-/KDR+/- Zellen) (in %) in der Kontrollgruppe ( $10,8 \pm 2,2$ ), bei Ps < mean PASI = Ps-Patient/innen mit geringerem PASI als der Mittelwert des erhobenen PASI ( $7,5 \pm 1,9$ ) und bei Ps ≥ mean PASI = Ps-Patient/innen mit höherem PASI als der Mittelwert des erhobenen PASI ( $9,0 \pm 2,9$ ). PASI = Psoriasis Area Severity Index; Ps = kutane Psoriasis

Es bestand kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,66$ ) in der Anzahl peripher zirkulierender EPCs zwischen den Ps < mean PASI- und Ps ≥ mean PASI-Subgruppen. Dies gilt ebenfalls für die Anzahl der Kolonien ( $p = 0,94$ ) (siehe Abbildung 16).

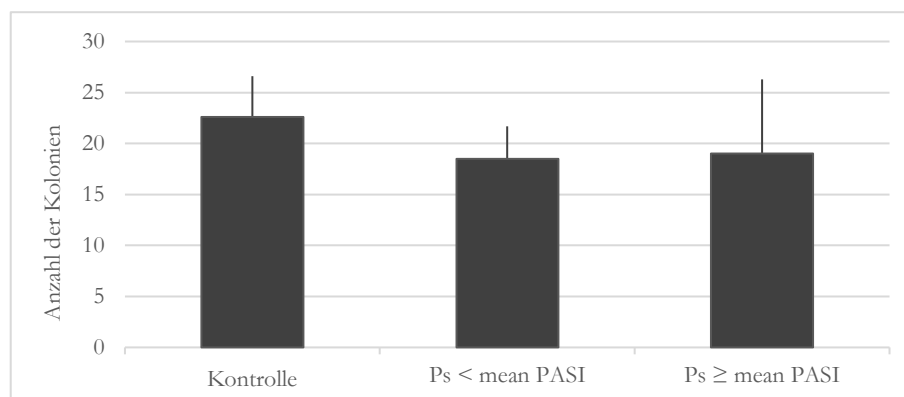


Abbildung 16: Verteilung der Anzahl der Kolonien in der Kontrollgruppe ( $22,6 \pm 4,0$ ), bei Ps < mean PASI = Ps-Patient/innen mit geringerem PASI als der Mittelwert des erhobenen PASI ( $18,5 \pm 3,2$ ) und bei Ps ≥ mean PASI = Ps-Patient/innen mit höherem PASI als der Mittelwert des erhobenen PASI ( $19 \pm 7,3$ ). PASI = Psoriasis Area Severity Index; Ps = kutane Psoriasis

Zwischen den Ps < mean PASI- und Ps ≥ mean PASI-Subgruppen bestand kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,83$ ) in der PWV (siehe Abbildung 17).

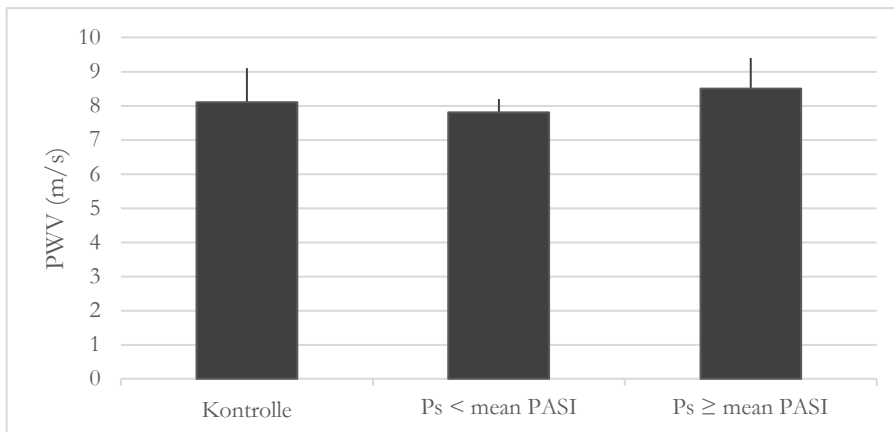


Abbildung 17: Ermittelte Pulswellengeschwindigkeit (PWV) in der Kontrollgruppe ( $8,1 \pm 1,0$ ), bei  $Ps < \text{mean PASI}$  = Ps-Patient/innen mit geringerem PASI als der Mittelwert des erhobenen PASI ( $7,8 \pm 0,4$ ) und bei  $Ps \geq \text{mean PASI}$  = Ps-Patient/innen mit höherem PASI als der Mittelwert des erhobenen PASI ( $8,5 \pm 0,9$ ). PASI = Psoriasis Area Severity Index; Ps = kutane Psoriasis

Weiter war zwischen den  $Ps < \text{mean PASI}$ - und  $Ps \geq \text{mean PASI}$ -Subgruppen kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,63$ ) in Bezug auf den AIX zu erkennen (siehe Abbildung 18).

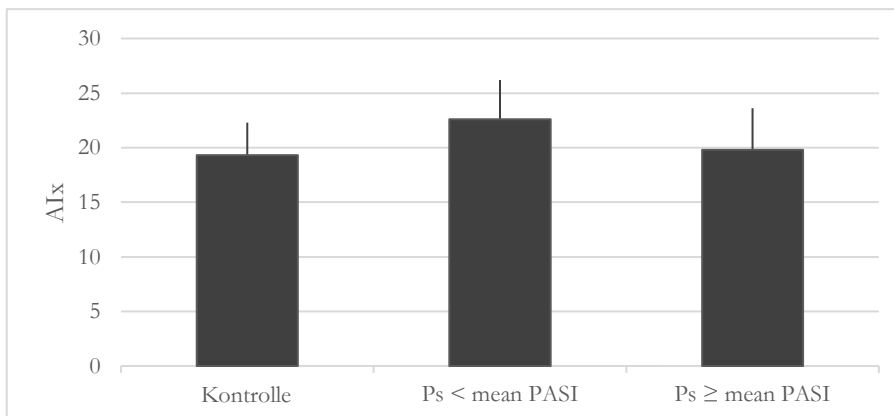


Abbildung 18: Ermittelter Augmentationsindex (AIX) in der Kontrollgruppe ( $19,3 \pm 3,0$ ), bei  $Ps < \text{mean PASI}$  = Ps-Patient/innen mit geringerem PASI als der Mittelwert des erhobenen PASI ( $22,6 \pm 3,6$ ) und bei  $Ps \geq \text{mean PASI}$  = Ps-Patient/innen mit höherem PASI als der Mittelwert des erhobenen PASI ( $19,8 \pm 3,8$ ). PASI = Psoriasis Area Severity Index; Ps = kutane Psoriasis

### 3.2.1.3 Subkategorie VAS

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl peripher zirkulierender EPCs zwischen den Kontrollen und Patient/innen einerseits sowie zwischen Individuen mit niedrigem versus höherem als dem mittleren VAS-Wert andererseits (PsA-Kohorte:  $47,1 \pm 4,4$ ). Der VAS-Wert wurde in der Kontrollgruppe und der Ps-Kohorte nicht erhoben (siehe Abbildung 19).

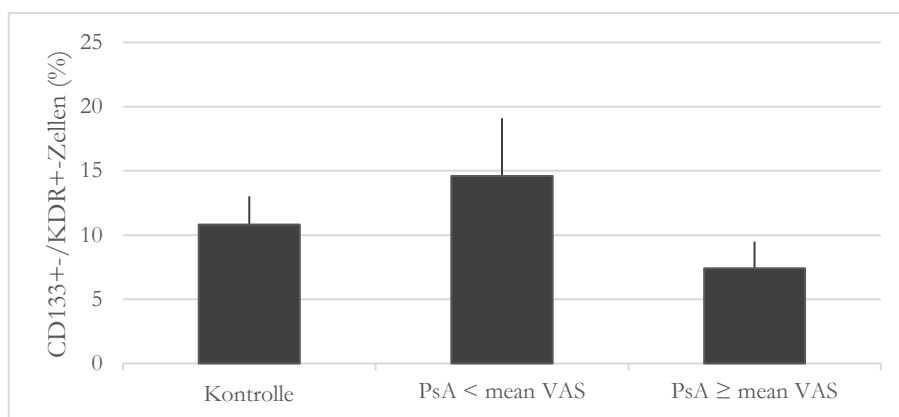


Abbildung 19: Verteilung der Anzahl peripher zirkulierender endothelialer Progenitorzellen (CD133+/-/KDR+/- Zellen) (in %) in der Kontrollgruppe (10,8 ± 2,2), bei PsA < mean VAS = PsA-Patient/innen mit geringerem VAS-Wert als der Mittelwert des erhobenen VAS-Werts (14,6 ± 4,5) und bei PsA ≥ mean VAS = PsA-Patient/innen mit höherem VAS-Wert als der Mittelwert des erhobenen VAS-Werts (7,4 ± 2,1). PsA = Psoriasis-Arthritis; VAS = Visuelle Analogskala

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Anzahl peripher zirkulierender EPCs zwischen PsA < mean VAS und PsA ≥ mean VAS ( $p = 0,11$ ).

Zwischen den PsA < mean VAS und PsA ≥ mean VAS bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,84$ ) in der Anzahl der Kolonien (siehe Abbildung 20).

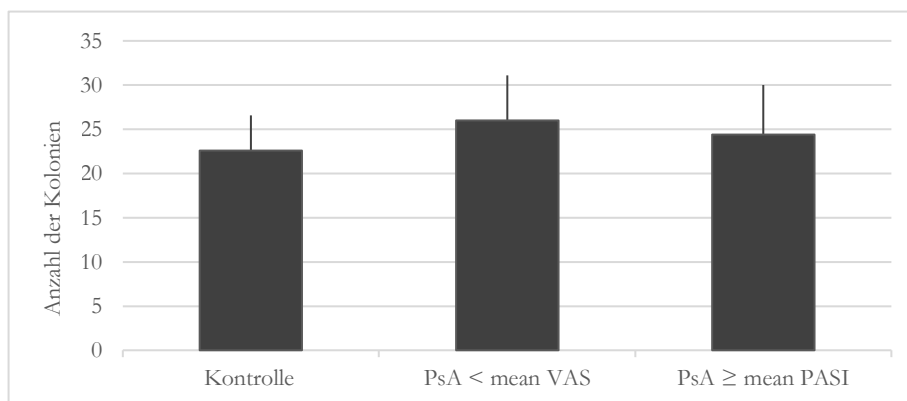


Abbildung 20: Verteilung der Anzahl der Kolonien in der Kontrollgruppe (22,6 ± 4,0), bei PsA < mean VAS = PsA-Patient/innen mit geringerem VAS-Wert als der Mittelwert des erhobenen VAS-Werts (26 ± 5,1) und bei PsA ≥ mean VAS = PsA-Patient/innen mit höherem VAS-Wert als der Mittelwert des erhobenen VAS-Werts (24,4 ± 5,6). PsA = Psoriasis-Arthritis; VAS = Visuelle Analogskala

In Bezug auf die PWV war zwischen den PsA < mean VAS- und PsA ≥ mean VAS-Subgruppen kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,59$ ) festzustellen (siehe Abbildung 21).

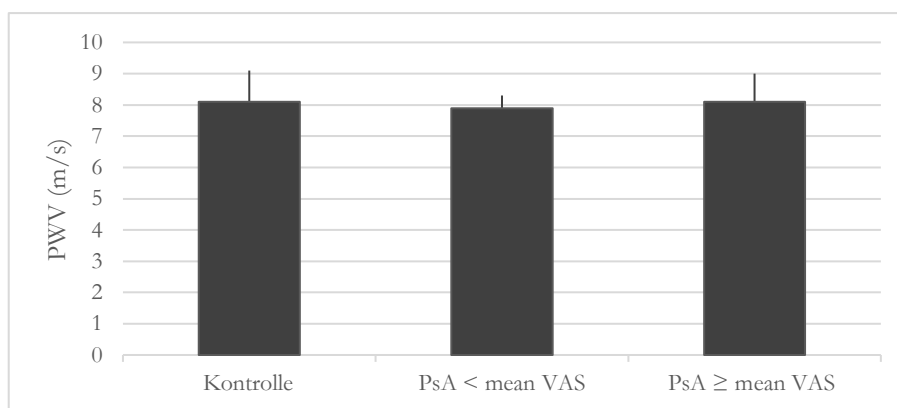


Abbildung 21: Ermittelte Pulswellengeschwindigkeit (PWV) in der Kontrollgruppe ( $8,1 \pm 1,0$ ), bei PsA < mean VAS = PsA-Patient/innen mit geringerem VAS-Wert als der Mittelwert des erhobenen VAS-Werts ( $7,9 \pm 0,4$ ) und bei PsA  $\geq$  mean VAS = PsA-Patient/innen mit höherem VAS-Wert als der Mittelwert des erhobenen VAS-Werts ( $8,1 \pm 0,9$ ). PsA = Psoriasis-Arthritis; VAS = Visuelle Analogskala

Zwischen den PsA < mean VAS- und PsA  $\geq$  mean VAS-Subgruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,29$ ) bezüglich des AIx (Abbildung 22).

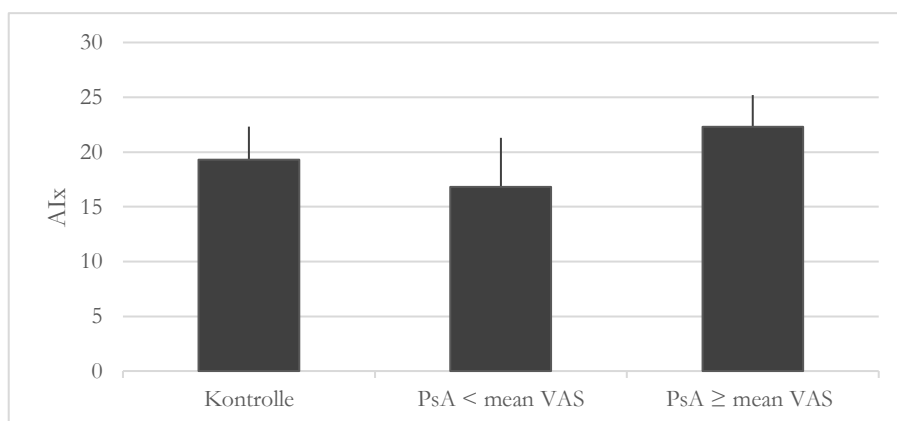


Abbildung 22: Ermittelter Augmentationsindex AIx in der Kontrollgruppe ( $19,3 \pm 3,0$ ), bei PsA < mean VAS = PsA-Patient/innen mit geringerem VAS-Wert als der Mittelwert des erhobenen VAS-Werts ( $16,8 \pm 4,5$ ) und bei PsA  $\geq$  mean VAS = PsA-Patient/innen mit höherem VAS-Wert als der Mittelwert des erhobenen VAS-Werts ( $22,3 \pm 2,9$ ). PsA = Psoriasis-Arthritis; VAS = Visuelle Analogskala

#### 3.2.1.4 Subkategorie Serum-CRP

Es wurden keinen signifikanten Unterschiede festgestellt in der Anzahl peripher zirkulierender EPCs zwischen den Kontrollen und Patient/innen einerseits sowie zwischen Individuen mit niedrigem versus höherem als dem errechneten CRP-Mittelwert (Ps-Kohorte:  $3,7 \pm 0,7$  mg/dl und PsA-Kohorte:  $5,1 \pm 1,4$  mg/dl) (siehe Abbildung 23).

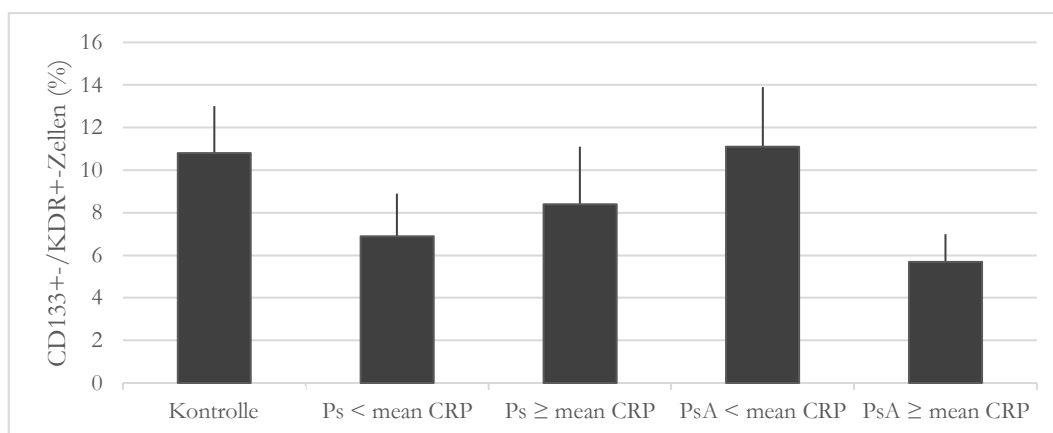


Abbildung 23: Verteilung der Anzahl peripher zirkulierender endothelialer Progenitorzellen (CD133+/-/KDR+/- Zellen) (in %) in der Kontrollgruppe ( $10,8 \pm 2,2$ ), bei Ps < mean CRP = Ps-Patient/innen mit geringerem CRP als der Mittelwert des gemessenen CRP ( $6,9 \pm 2,0$ ), bei Ps  $\geq$  mean CRP = Ps-Patient/innen mit höherem CRP als der Mittelwert des gemessenen CRP ( $8,4 \pm 2,7$ ), bei PsA < mean CRP = PsA-Patient/innen mit geringerem CRP als der Mittelwert des gemessenen CRP ( $11,1 \pm 2,8$ ) und bei PsA  $\geq$  mean CRP = PsA-Patient/innen mit höherem CRP als der Mittelwert des gemessenen CRP ( $5,7 \pm 1,3$ ). CRP = C-reaktives Protein; Ps = kutane Psoriasis; PsA = Psoriasis-Arthritis

Die Ps < mean CRP- und Ps  $\geq$  mean CRP-Subgruppen unterschieden sich nicht signifikant ( $p = 0,65$ ) in der Anzahl peripher zirkulierender EPCs. Gleiches galt für die PsA < mean CRP- und PsA  $\geq$  mean CRP-Subgruppen ( $p = 0,24$ ).

Auch zwischen Ps < mean CRP- und Ps  $\geq$  mean CRP-Subgruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,53$ ) in der Anzahl der Kolonien. Gleiches galt für die PsA < mean CRP- und PsA  $\geq$  mean CRP-Subgruppen ( $p = 0,87$ ) (siehe Abbildung 24).

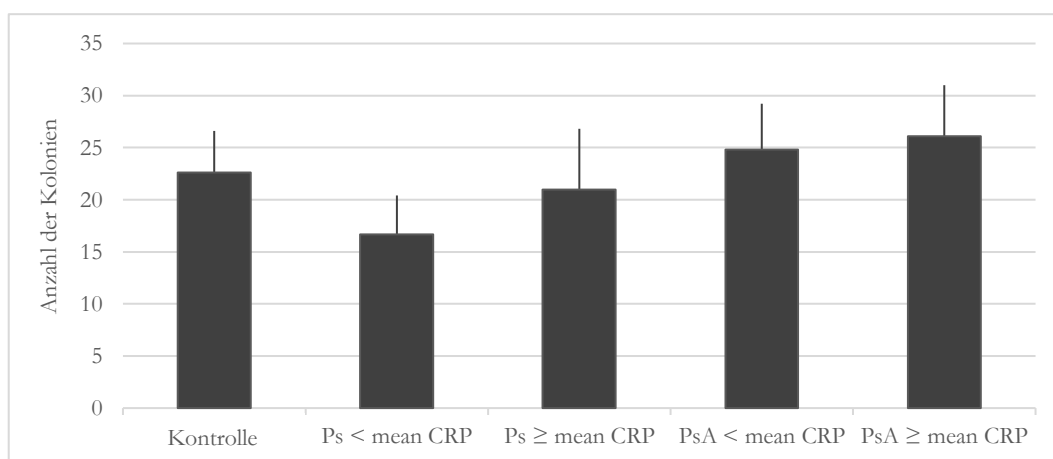


Abbildung 24: Verteilung der Anzahl der Kolonien in der Kontrollgruppe ( $22,6 \pm 4,0$ ), bei Ps < mean CRP = Ps-Patient/innen mit geringerem CRP als der Mittelwert des gemessenen CRP ( $16,7 \pm 3,7$ ), bei Ps  $\geq$  mean CRP = Ps-Patient/innen mit höherem CRP als der Mittelwert des gemessenen CRP ( $21 \pm 5,8$ ), bei PsA < mean CRP = PsA-Patient/innen mit geringerem CRP als der Mittelwert des gemessenen CRP ( $24,8 \pm 4,4$ ) und bei PsA  $\geq$  mean CRP = PsA-Patient/innen mit höherem CRP als der Mittelwert des gemessenen CRP ( $26,1 \pm 4,9$ ). CRP = C-reaktives Protein; Ps = kutane Psoriasis; PsA = Psoriasis-Arthritis

Die  $P_s < \text{mean CRP}$ - und  $P_s \geq \text{mean CRP}$ -Subgruppen wiesen keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,34$ ) in der PWV auf. Gleiches ergab sich für die  $P_{sA} < \text{mean CRP}$ - und  $P_{sA} \geq \text{mean CRP}$ -Subgruppen ( $p = 0,07$ ) (siehe Abbildung 25).

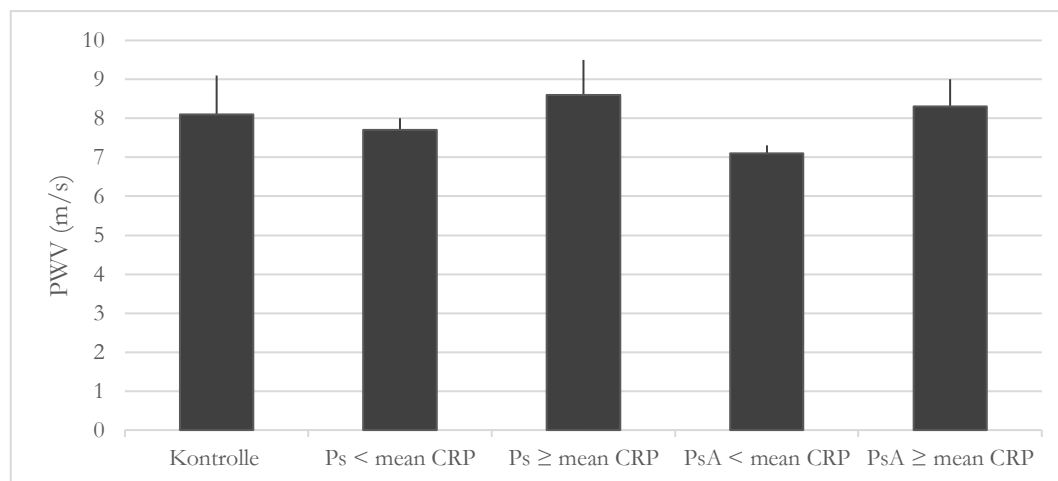


Abbildung 25: Ermittelte Pulswellengeschwindigkeit (PWV) in der Kontrollgruppe ( $8,1 \pm 1,0$ ), bei  $P_s < \text{mean CRP}$  =  $P_s$ -Patient/innen mit geringerem CRP als der Mittelwert des gemessenen CRP ( $7,7 \pm 0,3$ ), bei  $P_s \geq \text{mean CRP}$  =  $P_s$ -Patient/innen mit höherem CRP als der Mittelwert des gemessenen CRP ( $8,6 \pm 0,9$ ), bei  $P_{sA} < \text{mean CRP}$  =  $P_{sA}$ -Patient/innen mit geringerem CRP als der Mittelwert des gemessenen CRP ( $7,1 \pm 0,2$ ) und bei  $P_{sA} \geq \text{mean CRP}$  =  $P_{sA}$ -Patient/innen mit höherem CRP als der Mittelwert des gemessenen CRP ( $8,3 \pm 0,7$ ). CRP = C-reaktives Protein;  $P_s$  = kutane Psoriasis;  $P_{sA}$  = Psoriasis-Arthritis

Zwischen den  $P_s < \text{mean CRP}$ - und  $P_s \geq \text{mean CRP}$ -Subgruppen war kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,43$ ) hinsichtlich des AIx feststellbar. Gleiches war für die  $P_{sA} < \text{mean CRP}$ - und  $P_{sA} \geq \text{mean CRP}$ -Subgruppen ( $p = 0,91$ ) zu beobachten (siehe Abbildung 26).

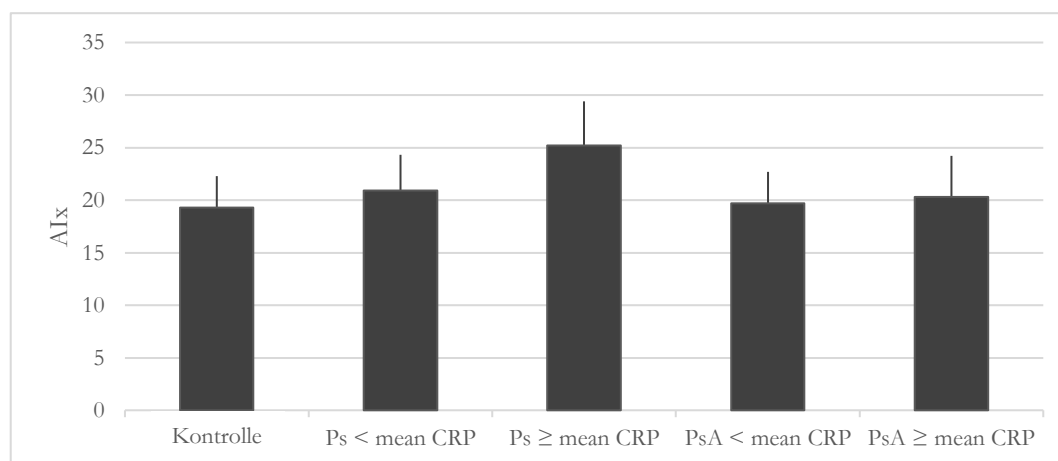


Abbildung 26: Ermittelter Augmentationsindex (AIx) in der Kontrollgruppe ( $19,3 \pm 3,0$ ), bei  $P_s < \text{mean CRP}$  =  $P_s$ -Patient/innen mit geringerem CRP als der Mittelwert des gemessenen CRP ( $20,9 \pm 3,4$ ), bei  $P_s \geq \text{mean CRP}$  =  $P_s$ -Patient/innen mit höherem CRP als der Mittelwert des gemessenen CRP ( $25,2 \pm 4,2$ ), bei  $P_{sA} < \text{mean CRP}$  =  $P_{sA}$ -Patient/innen mit geringerem CRP als der Mittelwert des gemessenen CRP ( $19,7 \pm 3,0$ ) und bei  $P_{sA} \geq \text{mean CRP}$  =  $P_{sA}$ -Patient/innen mit höherem CRP als der Mittelwert des gemessenen CRP ( $20,3 \pm 3,9$ ). CRP = C-reaktives Protein;  $P_s$  = kutane Psoriasis;  $P_{sA}$  = Psoriasis-Arthritis

### 3.2.1.5 Subkategorie Vorbehandlung mit einem oder mehreren Biologika

Es ergaben sich keinen signifikanten Unterschiede in der Anzahl peripher zirkulierender EPCs zwischen Kontrollen und Patient/innen einerseits sowie zwischen Individuen mit Biologika versus ohne Biologika-Therapie andererseits (Kontrollgruppe:  $10,8 \pm 2,2$  %, Ps-Kohorte:  $8,0 \pm 0,6$  % und PsA-Kohorte:  $9,5 \pm 1,5$  %) (siehe Abbildung 27).

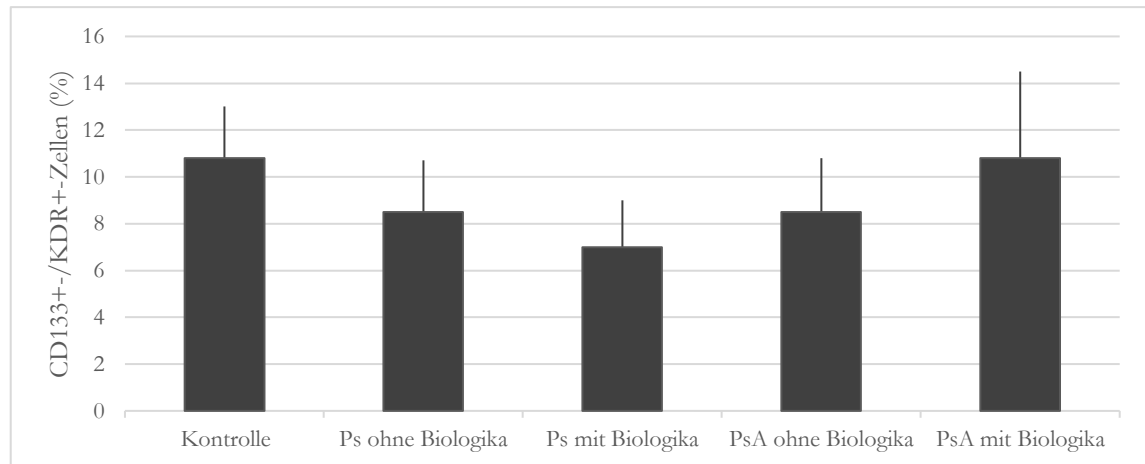


Abbildung 27: Verteilung der Anzahl peripher zirkulierender endothelialer Progenitorzellen (CD133+/-/KDR+/- Zellen) (in %) in der Kontrollgruppe =  $10,8 \pm 2,2$ , bei Ps-Patient/innen ohne Biologika =  $8,5 \pm 2,2$ , bei Ps-Patient/innen mit Biologika =  $7 \pm 2$ , bei PsA-Patient/innen ohne Biologika =  $8,5 \pm 2,3$  und bei PsA-Patient/innen mit Biologika =  $10,8 \pm 3,7$ . Ps = kutane Psoriasis; PsA = Psoriasis-Arthritis

Die Werte für die Ps-Patient/innen ohne und die mit Biologika-Therapie unterschieden sich nicht signifikant ( $p = 0,68$ ) in der Anzahl peripher zirkulierender EPCs. Gleiches zeigte sich bei den PsA-Patient/innen ( $p = 0,58$ ).

Zwischen den Ps-Patient/innen ohne Biologika und denen mit Biologika-Therapie war ebenfalls kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,94$ ) in der Anzahl der Kolonien zu erkennen. Gleiches ergab sich für die PsA-Patient/innen ( $p = 0,16$ ) (siehe Abbildung 28).

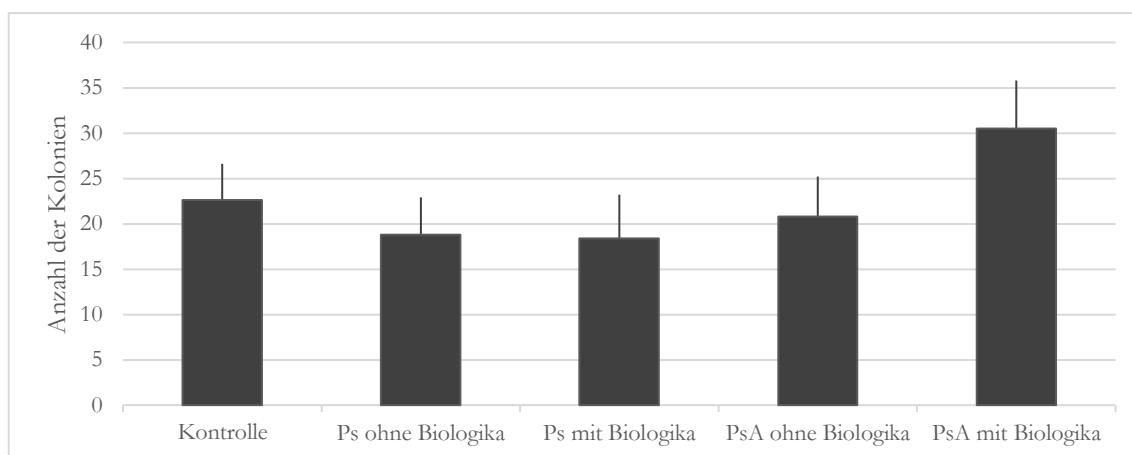


Abbildung 28: Verteilung der Anzahl der Kolonien in der Kontrollgruppe =  $22,6 \pm 4,0$ , bei Ps-Patient/innen ohne Biologika =  $18,8 \pm 4,1$ , bei Ps-Patient/innen mit Biologika =  $18,4 \pm 4,8$ , bei PsA-Patient/innen ohne Biologika =  $20,8 \pm 4,4$  und bei PsA-Patient/innen mit Biologika =  $30,5 \pm 5,3$ . Ps = kutane Psoriasis; PsA = Psoriasis-Arthritis

In Bezug auf die PWV ergab sich zwischen Biologika-naiven und -therapierten Ps-Patient/innen kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,51$ ). Vergleichbare Daten wurden bei den Untersuchungen von PsA-Patient/innen ( $p = 0,42$ ) ermittelt (siehe Abbildung 29).

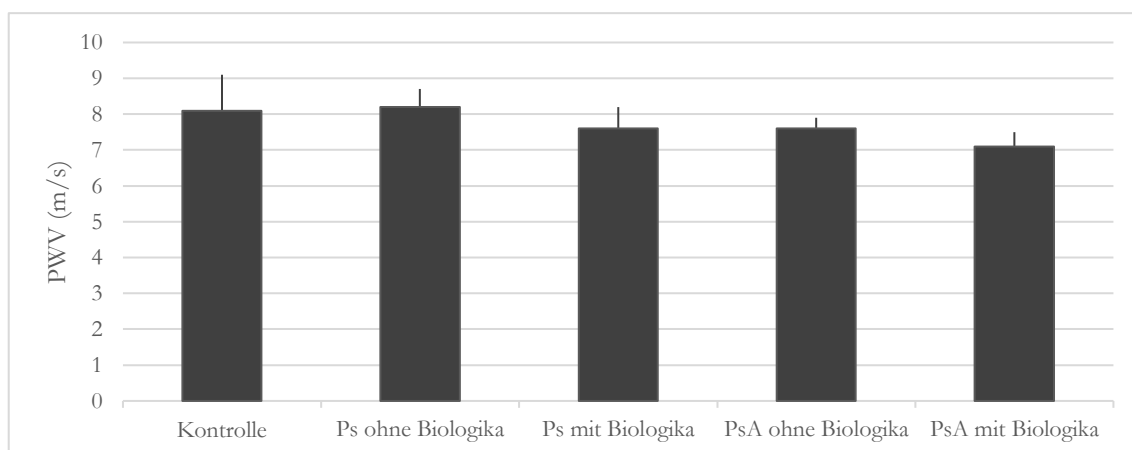


Abbildung 29: Ermittelte Pulswellengeschwindigkeit (PWV) in der Kontrollgruppe =  $8,1 \pm 1,0$ , bei Ps-Patient/innen ohne Biologika =  $8,2 \pm 0,5$ , bei Ps-Patient/innen mit Biologika =  $7,6 \pm 0,6$ , bei PsA-Patient/innen ohne Biologika =  $7,6 \pm 0,3$  und bei PsA-Patient/innen mit Biologika =  $7,1 \pm 0,4$ . Ps = kutane Psoriasis; PsA = Psoriasis-Arthritis

Die Ps-Patient/innen ohne Biologika und die Ps-Patient/innen mit Biologika-Therapie zeigten keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,09$ ) bezüglich des AIX. Gleiches galt für die PsA-Patient/innen ( $p = 0,40$ ) (siehe Abbildung 30).



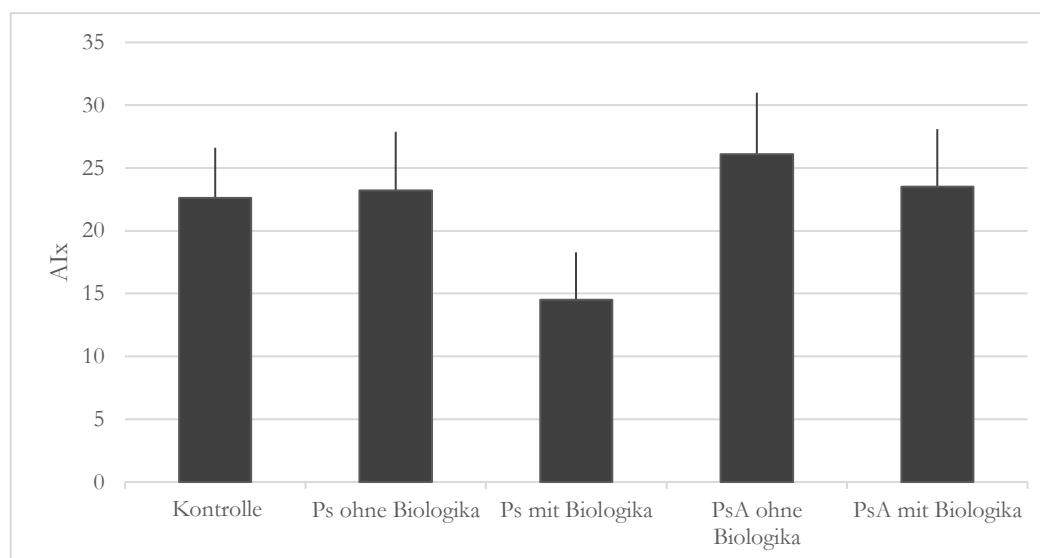


Abbildung 30: Ermittelter Augmentationsindex (AIx) in der Kontrollgruppe =  $19,3 \pm 3,0$ , bei Ps-Patient/innen ohne Biologika =  $24,7 \pm 2,3$ , bei Ps-Patient/innen mit Biologika =  $14,8 \pm 6,4$ , bei PsA-Patient/innen ohne Biologika =  $21,7 \pm 3,1$  und bei PsA-Patient/innen mit Biologika =  $17,6 \pm 3,9$ . Ps = kutane Psoriasis; PsA = Psoriasis-Arthritis

### 3.2.2 Analyse des regenerativen Potenzials peripher zirkulierender EPCs

Zur Analyse des regenerativen Potenzials peripher zirkulierender EPCs wurde der CFU-Hill-Assay verwendet. Wie in Tabelle 5 aufgeführt, zeigte die Kontrollgruppe eine EPC-Kolonie-Anzahl (CFU-ECs) von  $22,6 \pm 4,0$ . In der Ps-Kohorte ergab sich CFU-ECs ein Wert von  $22,1 \pm 3,3$  und in der PsA-Kohorte von  $24,2 \pm 3,1$ .

Tabelle 5: Deskriptive Statistik für die Anzahl der CFU-ECs in den drei Kohorten

Variable	n	min.	Median	Mittelwert	max.	SD	SEM
CFU-ECs (K)	26	0	21	22,60	60	15,45	4,0
CFU-ECs (Ps)	30	0	18,5	22,10	65	18,04	3,3
CFU-ECs (PsA)	31	0	20	24,20	62	17,07	3,1

K = Kontrolle, Ps = kutane Psoriasis, PsA = Psoriasis-Arthritis, n = Anzahl der untersuchten Personen, min. = minimal – der kleinste Wert, max. = maximal – der größte Wert, SD = Standardabweichung, SEM = Standardabweichung des Mittelwerts

Schließlich war kein signifikanter Unterschied der CFU-EC zwischen den Kontrollen und Ps-Patient/innen feststellbar. Ebenso bestand zwischen den Kontrollen und PsA-Patient/innen kein signifikanter Unterschied in den CFU-ECs.

### 3.3 Messung der Gefäßsteifigkeit

Um die Gefäßsteifigkeit zu bestimmen, werden zwei Parameter während der Untersuchung erfasst: die PWV und der AIx. Die PWV spiegelt die Gefäßsteifigkeit direkt wider. Hingegen stellt der AIx einen indirekten Parameter für die Gefäßsteifigkeit dar.

#### 3.3.1 PWV

Insgesamt wurden 26 gesunde Menschen im Alter von 23 bis 78 Jahren, 30 Ps-Patient/innen im Alter von 24 bis 77 Jahren und 31 PsA-Patient/innen im Alter von 26 bis 64 Jahren untersucht (siehe Abbildungen 31–33).

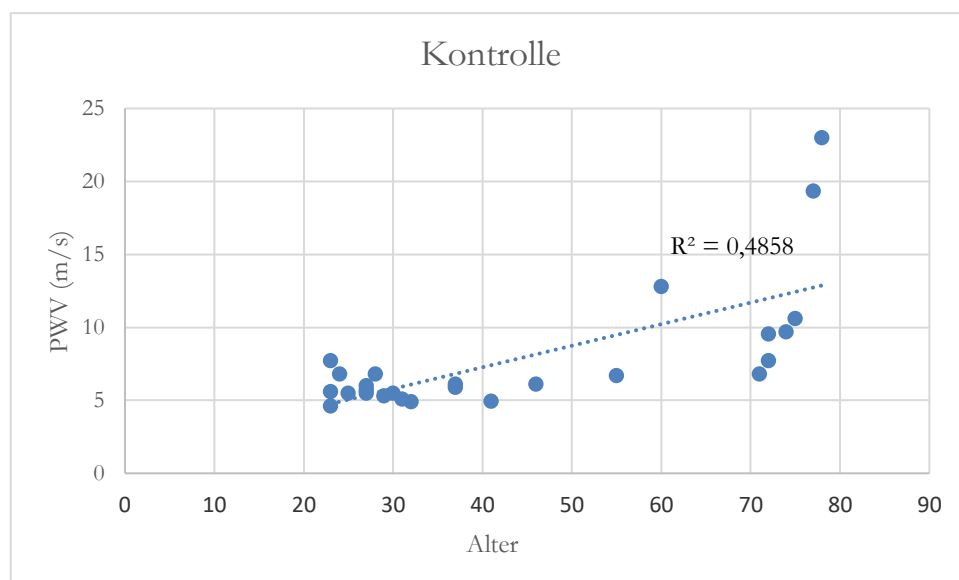


Abbildung 31: Pulswellengeschwindigkeit (PWV) der untersuchten gesunden Menschen, aufgetragen gegen das Alter mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,7. Es zeigte sich eine mittlere Korrelation zwischen dem Alter und der ermittelten PWV.

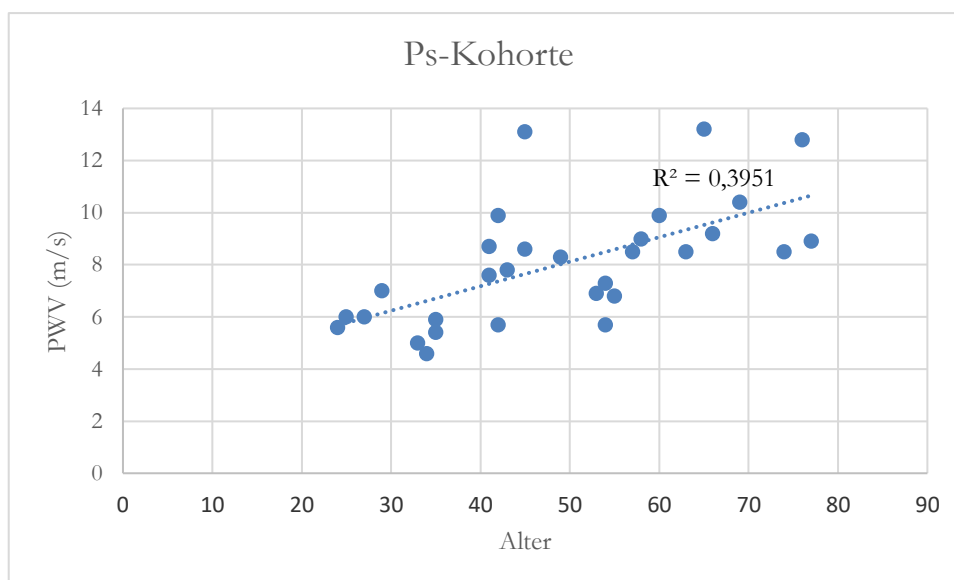


Abbildung 32: Pulswellengeschwindigkeit (PWV) der untersuchten Ps-Patient/innen, aufgetragen gegen das Alter mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,63. Es zeigte sich eine mittlere Korrelation zwischen dem Alter und der ermittelten PWV. Ps = kutane Psoriasis

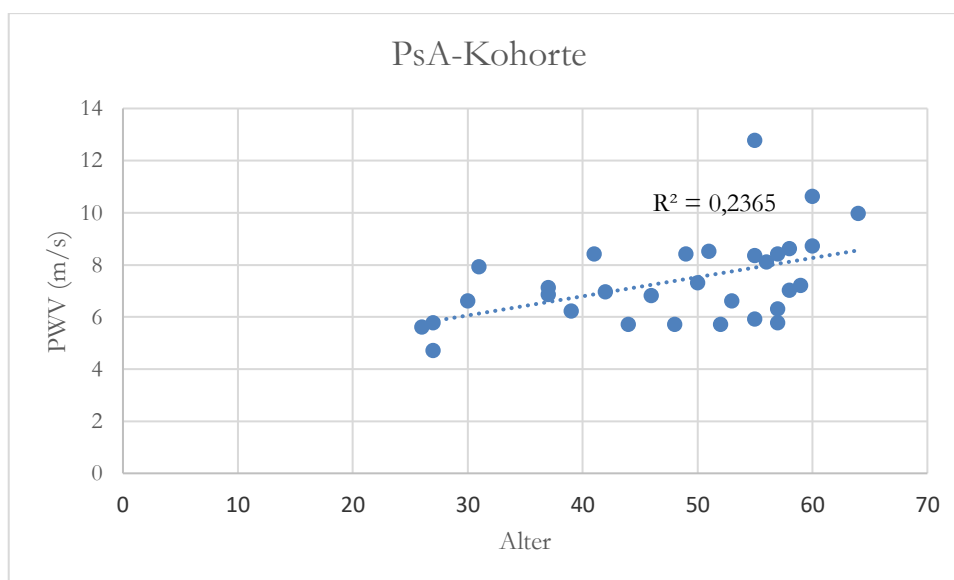


Abbildung 33: Pulswellengeschwindigkeit (PWV) der untersuchten PsA-Patient/innen, aufgetragen gegen das Alter mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,49. Es zeigte sich somit keine Korrelation zwischen dem Alter und der ermittelten PWV. PsA = Psoriasis-Arthritis

Drei gesunde Menschen, drei Ps-Patient/innen und ein/e PsA-Patient/in wiesen eine PWV von über 12 m/s auf. Nach der Empfehlung der Fachgesellschaften ESC und ESH (Mancia et al. 2007) haben diese Personen zum Untersuchungszeitpunkt bereits ein erhöhtes Risiko für einen EOS. Zwischen dem Alter und der PWV der Ps-Patient/innen imponierte eine geringe bis mittlere positive, bei PsA-Patient/innen keine Korrelation. Für die Kontrollgruppe zeigte sich ein Korrelationskoeffizient von 0,70, für die Ps-Kohorte von 0,63 und die PsA-Kohorte von 0,49.

### 3.3.1.1 PWV und Krankheitsaktivität

Die Krankheitsaktivität wurde anhand des CRPs (Referenzwert im UMG-Labor  $\leq 5$  mg/l) und zusätzlich mithilfe des PASI bei Ps-Patient/innen bzw. der VAS bei PsA-Patient/innen beurteilt. Es wurde definiert, dass ein PASI-Score kleiner als 10 Punkte mit einer leichten Krankheitsaktivität und ein PASI-Score ab 10 Punkte mit einer mittleren bis höheren Krankheitsaktivität assoziiert ist.

In der vorliegenden Arbeit ergab sich kein signifikanter Unterschied in der PWV zwischen Ps-Patient/innen mit und ohne Erhöhung des CRPs ( $7,79 \pm 1,52$  m/s vs.  $8,67 \pm 3,24$  m/s;  $p = 0,34$ ) sowie zwischen PsA-Patient/innen mit und solchen ohne CRP-Erhöhung ( $7,12 \pm 1,33$  m/s vs.  $8,31 \pm 2,25$  m/s;  $p = 0,07$ ). Zwischen der Krankheitsaktivität und der PWV fand sich in allen Kohorten keine statistische Korrelation (siehe Abbildungen 34–37).

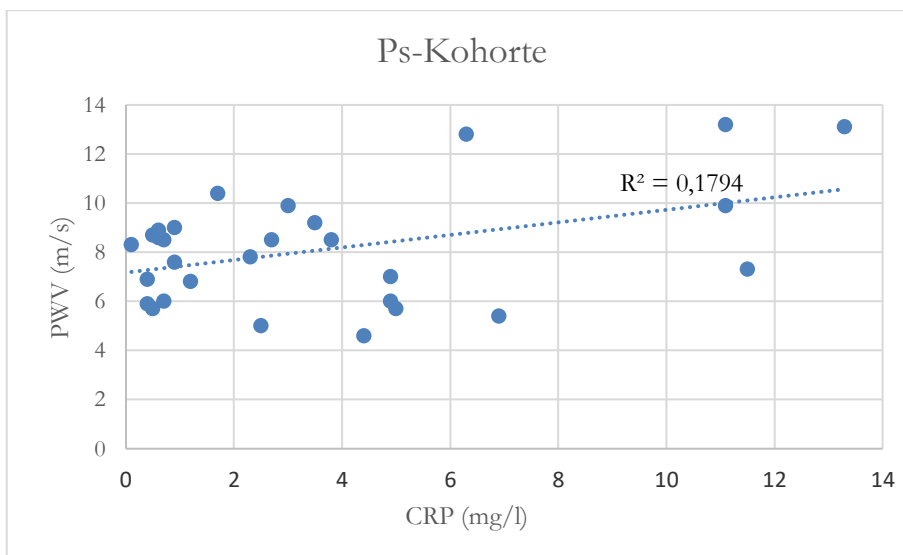


Abbildung 34: Pulswellengeschwindigkeit (PWV) der untersuchten Ps-Patient/innen, aufgetragen gegen C-reaktives Protein (CRP) mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,43. Es zeigte sich somit keine Korrelation zwischen dem CRP und der ermittelten PWV. Ps = kutane Psoriasis

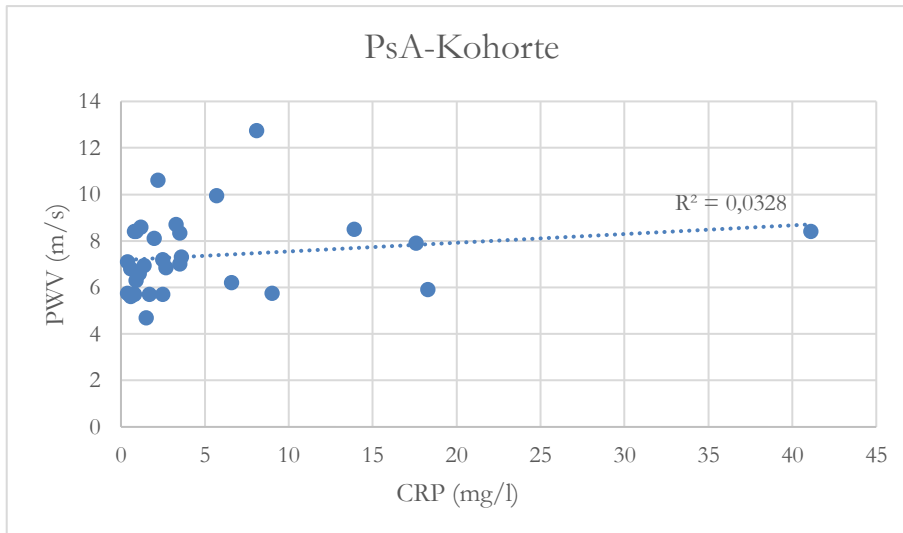


Abbildung 35: Pulswellengeschwindigkeit (PWV) der untersuchten PsA-Patient/innen, aufgetragen gegen C-reaktives Protein (CRP) mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,18. Es zeigte sich somit keine Korrelation zwischen dem CRP und der ermittelten PWV. PsA = Psoriasis-Arthritis

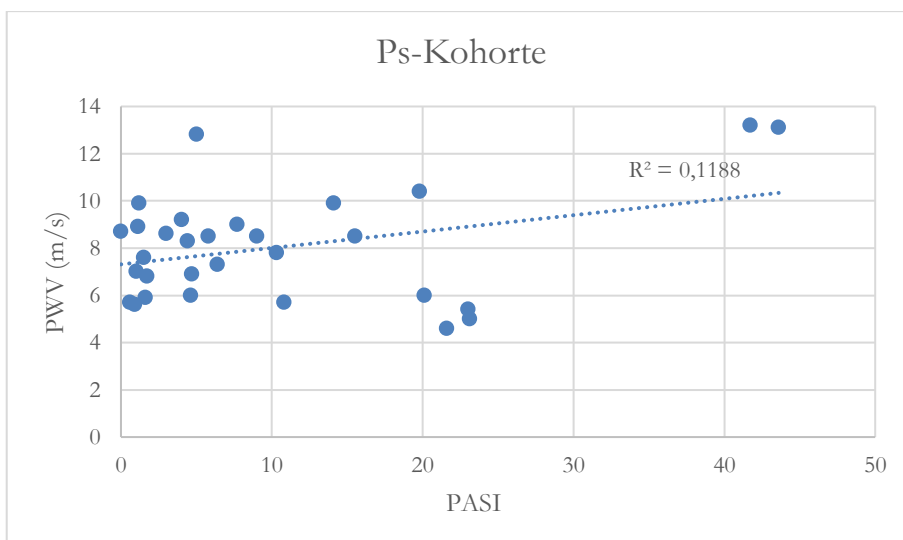


Abbildung 36: Pulswellengeschwindigkeit (PWV) der untersuchten Ps-Patient/innen, aufgetragen gegen den Psoriasis Area Severity Index (PASI) mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,34. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen dem PASI und der ermittelten PWV. Ps = kutane Psoriasis

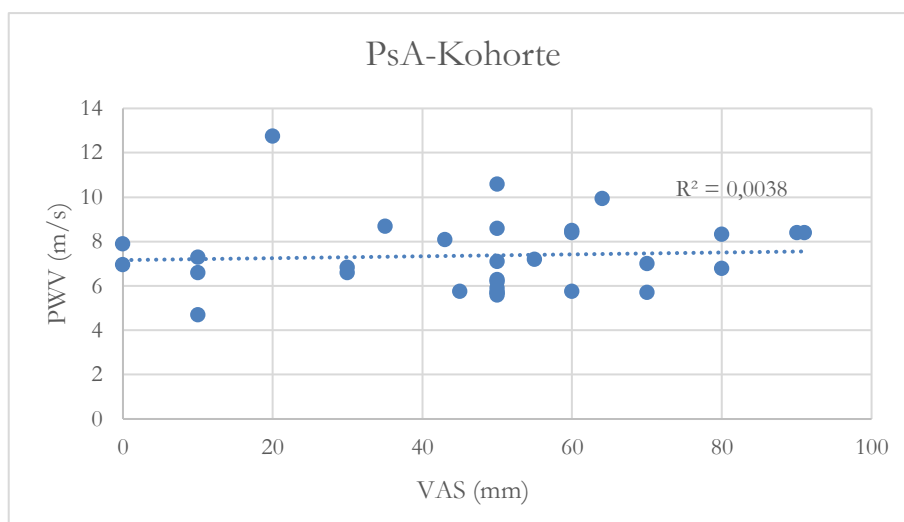


Abbildung 37: Pulswellengeschwindigkeit (PWV) der untersuchten PsA-Patient/innen, aufgetragen gegen die Visuelle Analogskala (VAS) (in mm) mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,06. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen der VAS und der ermittelten PWV. PsA = Psoriasis-Arthritis

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in der PWV zwischen den Ps-Patient/innen mit leichter vs. mittlerer bis höherer Krankheitsaktivität anhand des PASI ( $7,96 \pm 0,39$  m/s vs.  $8,15 \pm 0,9$  m/s;  $p = 0,42$ ). Ebenso bestand zwischen den PsA-Patient/innen mit niedriger vs. höherer VAS kein signifikanter Unterschied in der PWV ( $7,47 \pm 0,59$  m/s vs.  $7,31 \pm 0,33$  m/s;  $p = 0,29$ ).

### 3.3.1.2 PWV und Biologika-Therapie

Es war kein signifikanter Unterschied in den PWV-Perzentilen für Patient/innen mit und ohne Biologika-Therapie festzustellen (siehe Abbildungen 38 und 39).

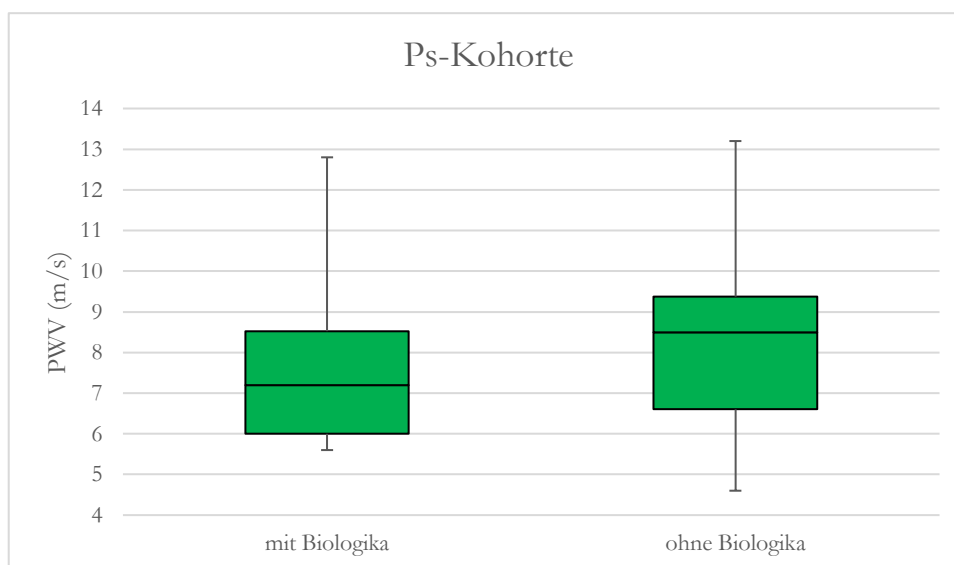


Abbildung 38: Pulswellengeschwindigkeit (PWV) bei Ps-Patient/innen mit und ohne Biologika-Therapie. Ps = kutane Psoriasis

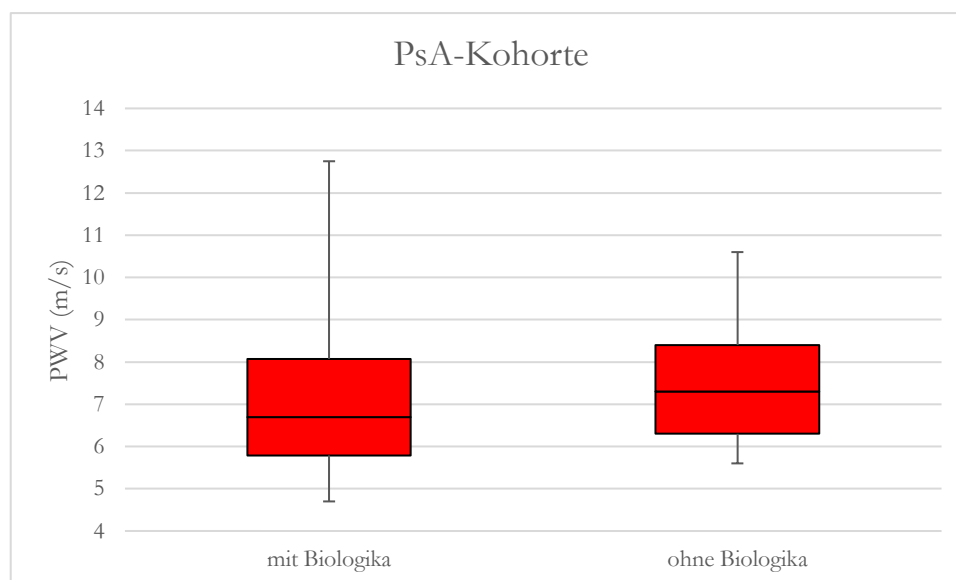


Abbildung 39: Pulswellengeschwindigkeit (PWV) bei PsA-Patient/innen mit und ohne Biologika-Therapie. PsA = Psoriasis-Arthritis

### 3.3.1.3 PWV und EPC

Bei PsA-Patient/innen zeigte sich keine Korrelation zwischen der PWV und der Anzahl der Kolonien ( $p = 0,84$ ) sowie zwischen der PWV und den CD133+/-/KDR+-Zellen ( $p = 0,95$ ). In der Ps-Kohorte bestand ebenso keine Korrelation zwischen der PWV und der Anzahl der Kolonien ( $p = 0,89$ ) sowie zwischen der PWV und den CD133+/-/KDR+-Zellen ( $p = 0,68$ ).

Bei PsA-Patient/innen mit einem PWV-Wert unterhalb des 1. Quartils waren eine numerisch niedrigere mittlere Anzahl der Kolonien ( $20,25 \pm 13,0$  vs.  $24,29 \pm 17,0$ ;  $p = 0,8$ ) und numerisch geringere Prozentsätze der CD133+/-/KDR+-Zellen ( $8,62 \pm 13,5$  % vs.  $9,7 \pm 11,04$  %;  $p = 0,85$ ) zu beobachten. Hingegen wiesen Ps-Patient/innen mit einem PWV-Wert unterhalb des 1. Quartils eine numerisch höhere Anzahl der Kolonien ( $28,86 \pm 12,1$  vs.  $22,1 \pm 18,04$ ;  $p = 0,34$ ) sowie höhere Prozentsätze der CD133+/-/KDR+-Zellen ( $9,72 \pm 12,1$  % vs.  $6,4 \pm 6,7$  %;  $p = 0,31$ ) auf. Keiner der benannten Unterschiede erfüllte das Kriterium der statistischen Signifikanz.

Bei PsA-Patient/innen, bei denen die PWV zwischen dem 1. und 3. Quartil lag, zeigte sich durchschnittlich eine höhere Anzahl der Kolonien ( $26,47 \pm 19,9$  vs.  $24,29 \pm 17,0$ ;  $p = 0,7$ ). Hingegen wiesen Ps-Patient/innen mit einem PWV-Wert zwischen dem 1. und 3. Quartil sowohl eine niedrigere Anzahl der Kolonien ( $19,5 \pm 20,9$  vs.  $22,1 \pm 18,04$ ;  $p = 0,68$ ) als auch weniger CD133+/-/KDR+-Zellen ( $3,55 \pm 3,16$  % vs.  $6,4 \pm 6,7$  %;  $p = 0,09$ ) auf. Auch in diesen Analysen indizierten die jeweiligen p-Werte kein statistisches Signifikanzniveau. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 40–43 grafisch dargestellt.

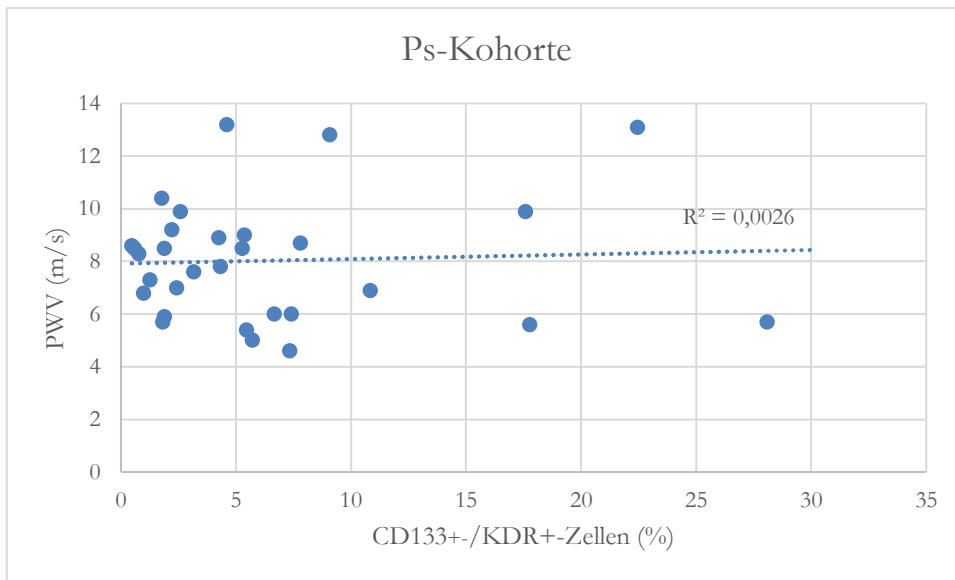


Abbildung 40: Pulswellengeschwindigkeit (PWV) der untersuchten Ps-Patient/innen, aufgetragen gegen die peripher zirkulierenden endothelialen Progenitorzellen (CD133+/-/KDR+-Zellen) mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,05. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen den CD133+/-/KDR+-Zellen und der ermittelten PWV. Ps = kutane Psoriasis

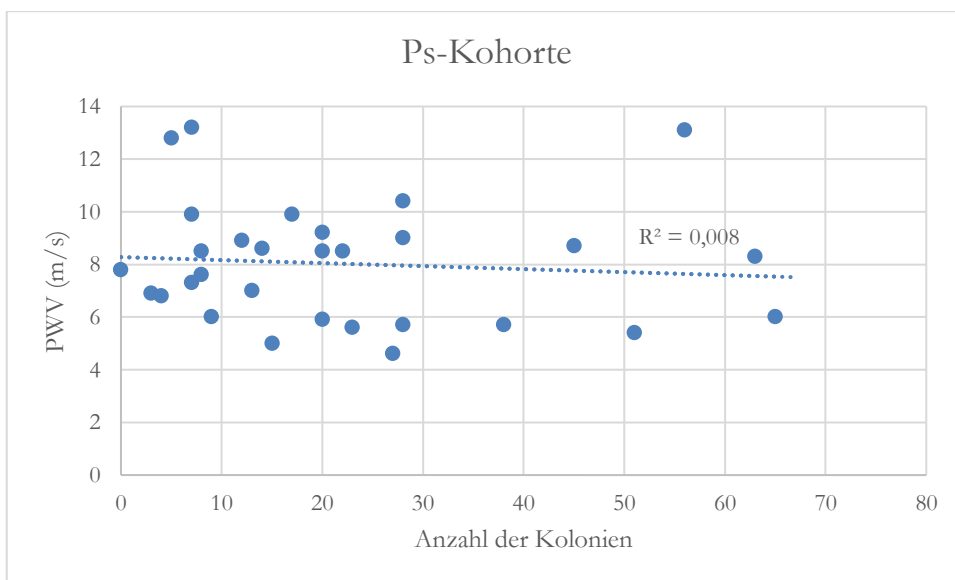


Abbildung 41: Pulswellengeschwindigkeit (PWV) der untersuchten Ps-Patient/innen, aufgetragen gegen die Anzahl der Kolonien (CFU-EC) mit einem Korrelationskoeffizienten von  $-0,09$ . Es zeigte sich keine Korrelation zwischen der Anzahl der Kolonien und der ermittelten PWV. Ps = kutane Psoriasis



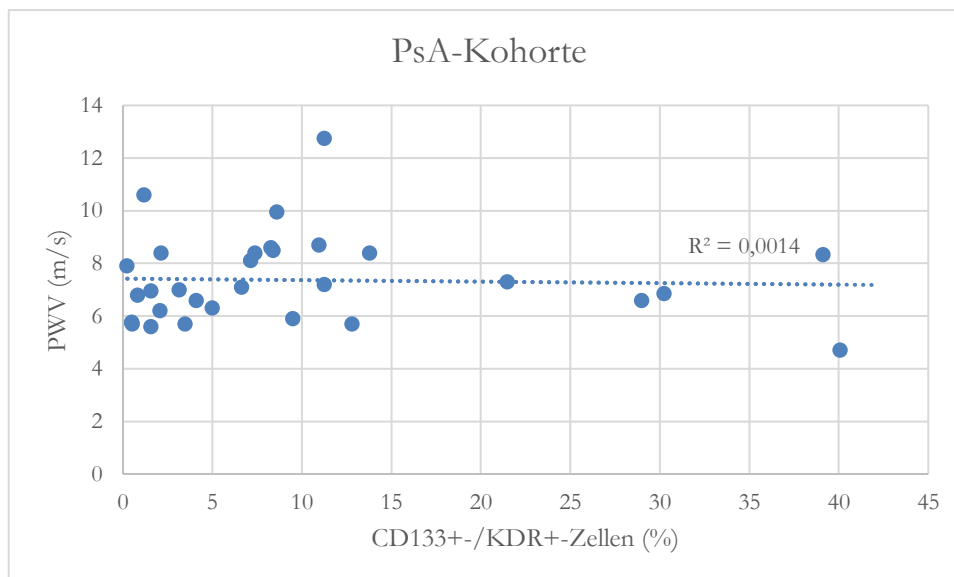


Abbildung 42: Pulswellengeschwindigkeit (PWV) der untersuchten PsA-Patient/innen, aufgetragen gegen die peripher zirkulierenden endothelialen Progenitorzellen (CD133+/-/KDR+-Zellen) mit einem Korrelationskoeffizienten von  $-0,07$ . Es zeigte sich keine Korrelation zwischen den CD133+/-/KDR+-Zellen und der ermittelten PWV. PsA = Psoriasis-Arthritis

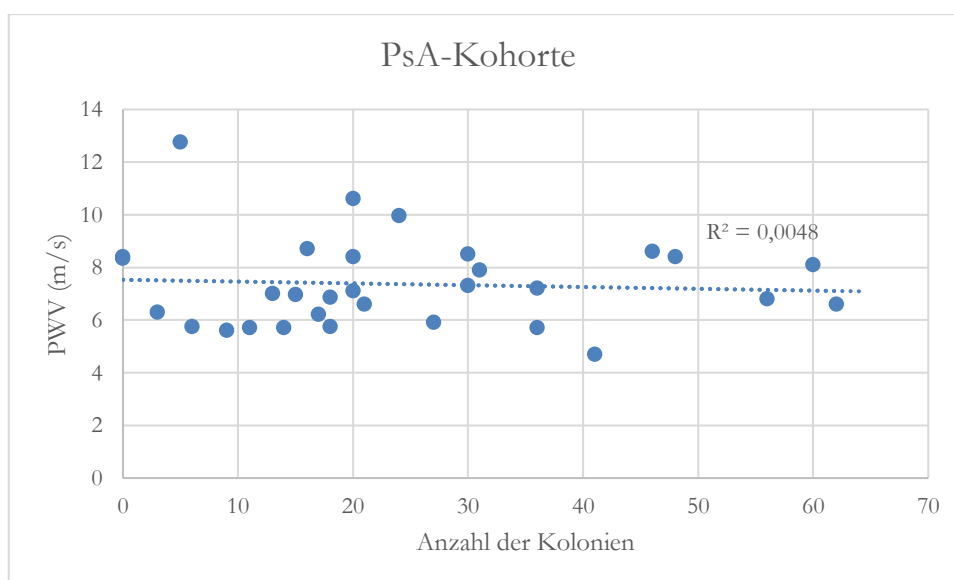


Abbildung 43: Pulswellengeschwindigkeit (PWV) der untersuchten PsA-Patient/innen, aufgetragen gegen die Anzahl der Kolonien (CFU-EC) mit einem Korrelationskoeffizienten von  $-0,08$ . Es zeigte sich keine Korrelation zwischen der Anzahl der Kolonien und der ermittelten PWV. PsA = Psoriasis-Arthritis

Bei PsA-Patient/innen mit einem PWV-Wert oberhalb des 3. Quartils bestanden eine numerisch niedrigere Anzahl der Kolonien im Vergleich zur Gesamtkohorte ( $23,5 \pm 13,8$  vs.  $24,29 \pm 17,0$ ;  $p = 0,9$ ) und geringere Prozentsätze der CD133+/-/KDR+-Zellen ( $8,1 \pm 3,64$  % vs.  $9,76 \pm 11,04$  %;  $p = 0,5$ ). Hingegen wiesen Ps-Patient/innen mit einem PWV-Wert oberhalb des 3. Quartils mehr CD133+/-/KDR+-Zellen ( $7,77 \pm 2,09$  % vs.  $6,4 \pm 6,7$  %;  $p = 0,51$ ) auf. Erneut ließ sich sämtlich keine statistische Signifikanz belegen.

### 3.3.2 Augmentationsindex

Insgesamt wurden 26 gesunde Menschen im Alter von 23 bis 78 Jahren, 30 Ps-Patient/innen im Alter von 24 bis 77 Jahren und 31 PsA-Patient/innen im Alter von 26 bis 64 Jahren untersucht.

Der in der vorliegenden Arbeit verwendete Augmentationsindex wurde vom SphygmoCor®-Gerätsystem auf eine Herzfrequenz von 75/min (AIx@HR75) adjustiert. Die Korrelation zwischen dem Alter und dem AIx der Patient/innen sind in den Abbildungen 44–46 grafisch dargestellt.

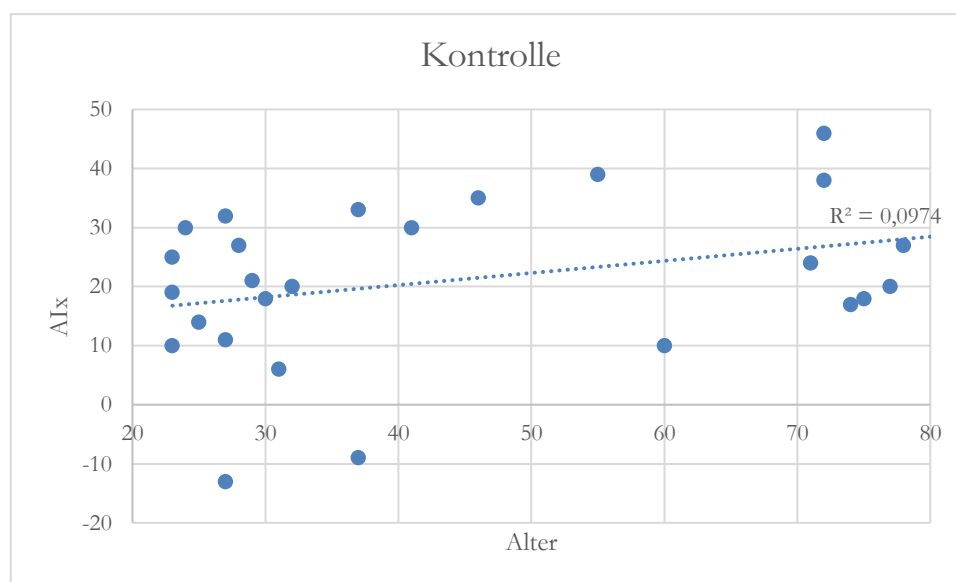


Abbildung 44: Augmentationsindex (AIx) der untersuchten Kontrolle, aufgetragen gegen das Alter mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,31. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen dem Alter und dem ermittelten AIx.

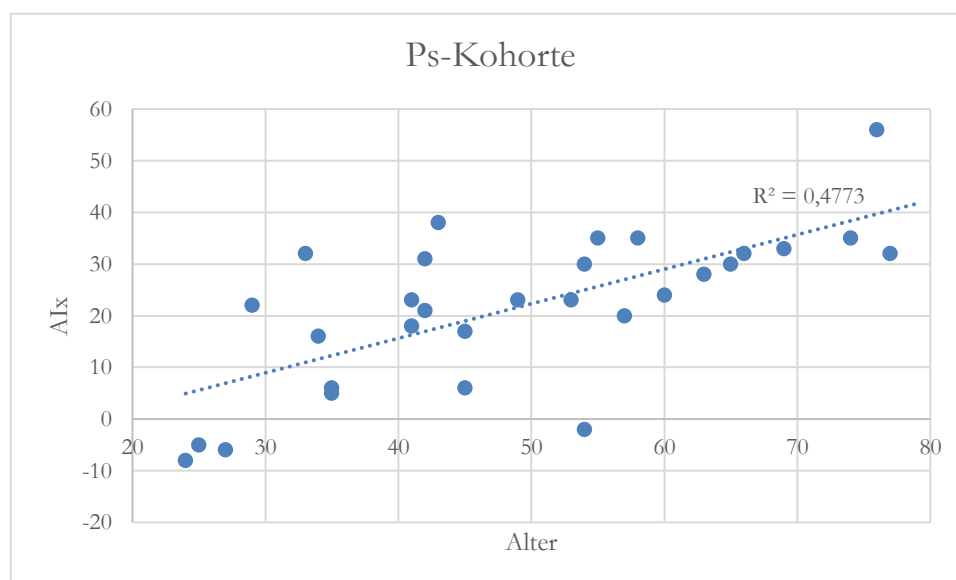


Abbildung 45: Augmentationsindex (AIx) der untersuchten Ps-Patient/innen, aufgetragen gegen das Alter mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,69. Ps = kutane Psoriasis

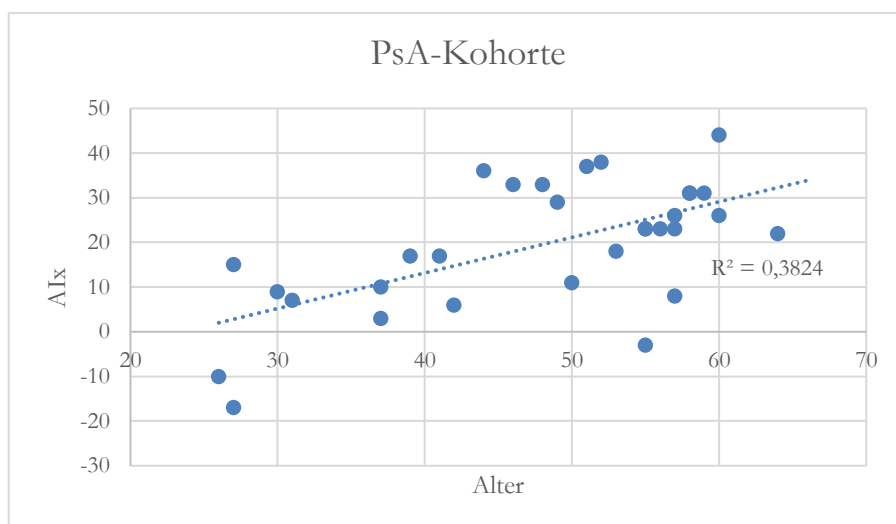


Abbildung 46: Augmentationsindex (AIx) der untersuchten PsA-Patient/innen, aufgetragen gegen das Alter mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,62. PsA = Psoriasis-Arthritis

Zwischen dem Alter und dem AIx der Patient/innen imponierte eine mittlere positive Korrelation. Bei der Ps-Kohorte zeigte sich ein Korrelationskoeffizient von 0,69, bei der PsA-Kohorte von 0,62.

### 3.3.2.1 AIx und Krankheitsaktivität

Die Krankheitsaktivität wurde anhand von CRP (Referenzwert im UMG-Labor  $\leq 5,0$  mg/l) sowie zusätzlich mithilfe von PASI bei Ps-Patient/innen und VAS bei PsA-Patient/innen betrachtet.

In der vorliegenden Arbeit ergab sich kein signifikanter Unterschied des AIx zwischen den Ps-Patient/innen mit und ohne Erhöhung des CRPs ( $22,83 \pm 7,79$  % vs.  $19,17 \pm 2,42$  %;  $p = 0,1$ ) sowie zwischen PsA-Patient/innen mit und ohne CRP-Erhöhung ( $19,75 \pm 4,19$  m/s vs.  $16,13 \pm 4,69$  %;  $p = 0,45$ ). Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 47–50 grafisch dargestellt.

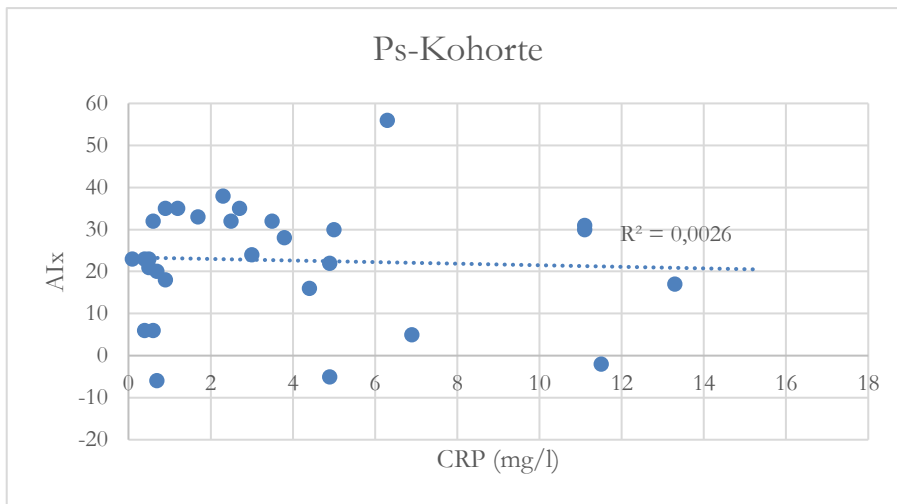


Abbildung 47: Augmentationsindex (AIx) der untersuchten Ps-Patient/innen, aufgetragen gegen C-reaktives Protein (CRP) mit einem Korrelationskoeffizienten von  $-0,05$ . Es zeigte sich keine Korrelation zwischen dem CRP und dem ermittelten AIx. Ps = kutane Psoriasis

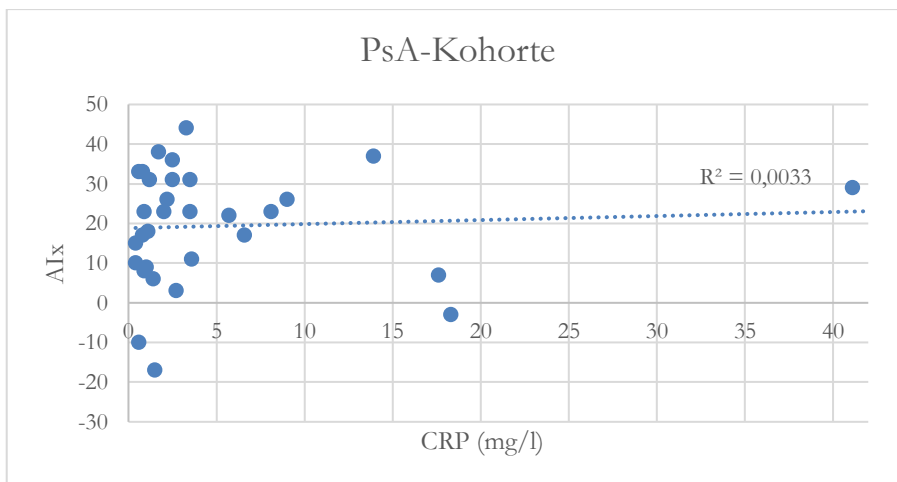


Abbildung 48: Augmentationsindex (AIx) der untersuchten PsA-Patient/innen, aufgetragen gegen C-reaktives Protein (CRP) mit einem Korrelationskoeffizienten von  $0,06$ . Es zeigte sich keine Korrelation zwischen dem CRP und dem ermittelten AIx. PsA = Psoriasis-Arthritis

Sowohl in der Ps- als auch in der PsA-Kohorte bestand zwischen CRP und AIx keine Korrelation.

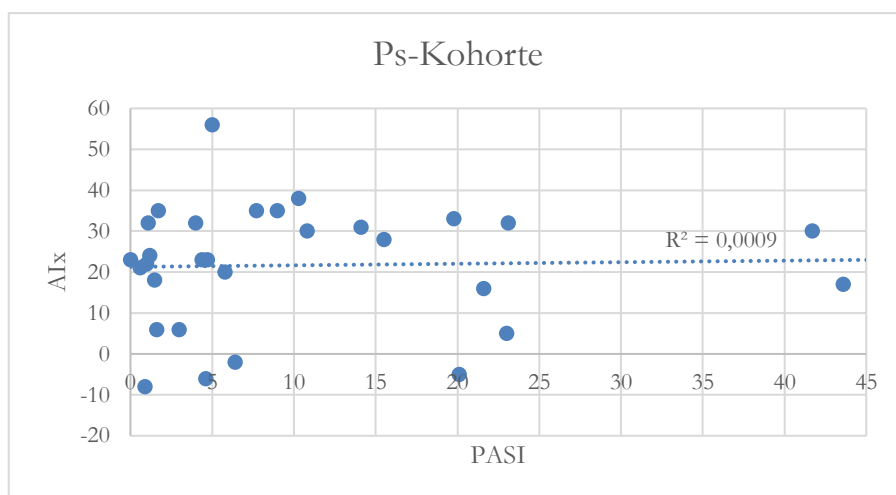


Abbildung 49: Augmentationsindex (AIx) der untersuchten Ps-Patient/innen, aufgetragen gegen den PASI mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,03. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen dem PASI und dem ermittelten AIx. PASI = Psoriasis Area Severity Index; Ps = kutane Psoriasis

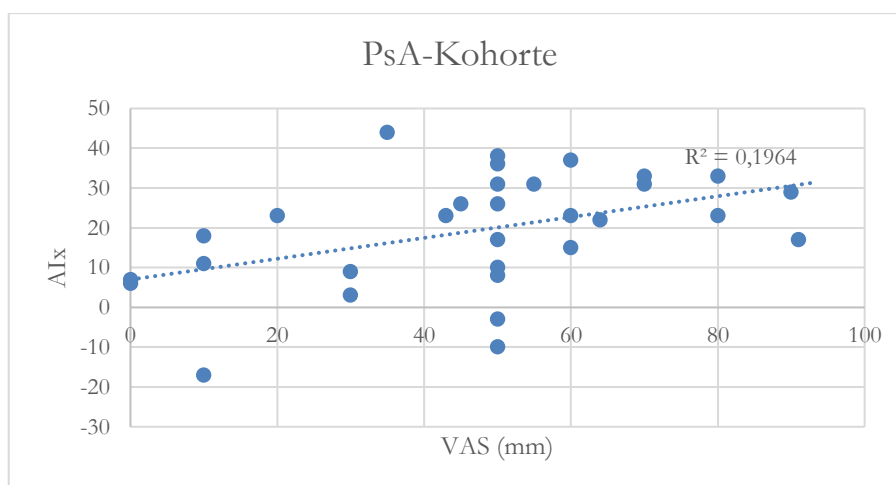


Abbildung 50: Augmentationsindex (AIx) der untersuchten PsA-Patient/innen, aufgetragen gegen die VAS (in mm) mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,45. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen der VAS und dem ermittelten AIx. PsA = Psoriasis-Arthritis; VAS = Visuelle Analogskala

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des AIx zwischen den Ps-Patient/innen mit leichter vs. mittlerer bis höherer Krankheitsaktivität anhand des PASI-Scores ( $18,36 \pm 2,73$  % vs.  $23,18 \pm 3,84$  %;  $p = 0,15$ ). Zwischen den PsA-Patient/innen mit niedrigerer versus höherer VAS bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied des AIx ( $13,91 \pm 4,5$  % vs.  $26,73 \pm 1,52$  %;  $p = 0,1$ ).

### 3.3.2.2 AIx und Biologika-Therapie

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in den AIx-Perzentilen zwischen den Patient/innen mit und ohne Biologika-Therapie (siehe Abbildungen 51 und 52).

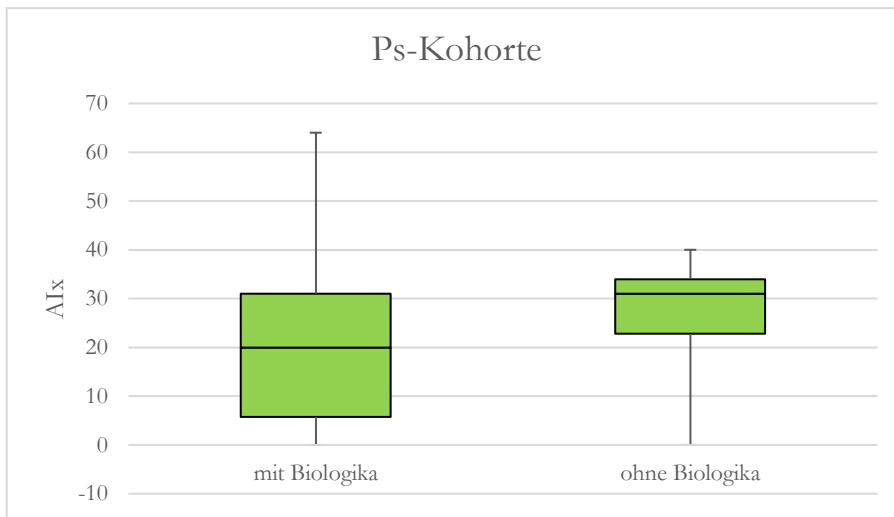


Abbildung 51: Augmentationsindex (AIx) bei Ps-Patient/innen mit und ohne Biologika-Therapie. Ps = kutane Psoriasis

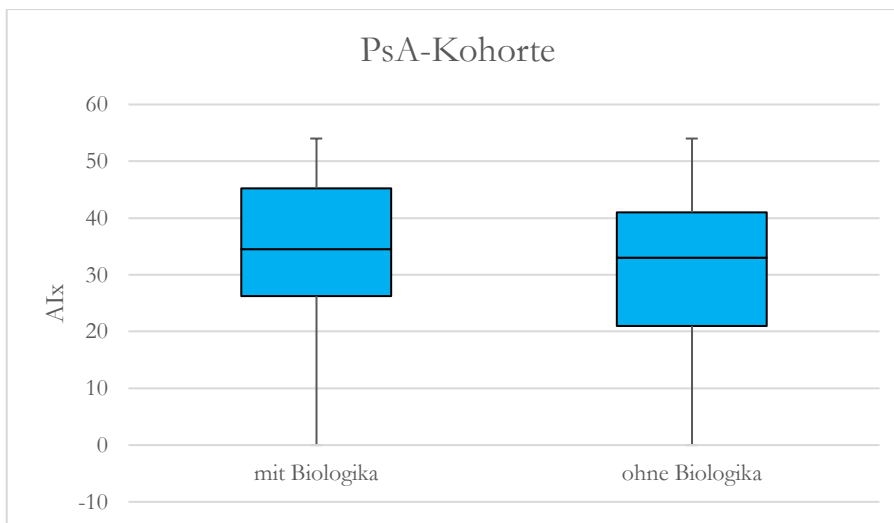


Abbildung 52: Augmentationsindex (AIx) bei PsA-Patient/innen mit und ohne Biologika-Therapie. PsA = Psoriasis-Arthritis

### 3.3.2.3 AIx und EPC

Bei den Ps-Patient/innen war keine Korrelation zwischen dem AIx und der Anzahl der Kolonien ( $p = 0,12$ ) sowie zwischen dem AIx und den CD133+/-/KDR+-Zellen ( $p = 0,58$ ) zu beobachten (siehe Abbildungen 53 und 54). Für die PsA-Kohorte bestand ebenso kein Zusammenhang zwischen dem AIx und der Anzahl der Kolonien ( $p = 0,61$ ) sowie zwischen dem AIx und den CD133+/-/KDR+-Zellen ( $p = 0,13$ ) (siehe Abbildungen 55 und 56).

Allerdings zeigten sich bei PsA-Patient/innen mit einem AIx-Wert unterhalb des 1. Quartils eine numerisch höhere mittlere Anzahl der Kolonien ( $25,75 \pm 19,0$  vs.  $24,29 \pm 17,0$ ;  $p = 0,67$ ) sowie numerisch höhere Prozentsätze der CD133+/-/KDR+-Zellen ( $14,64 \pm 15,87$  % vs.  $9,7 \pm 11,04$  %;  $p = 0,6$ ). Die Ps-Patient/innen mit einem AIx-Wert unterhalb des 1. Quartils wiesen

eine numerisch höhere Anzahl der Kolonien ( $27 \pm 20,6$  vs.  $22,1 \pm 18,04$ ;  $p = 0,41$ ) und einen fast vergleichbaren Prozentsatz der CD133+/-/KDR+-Zellen ( $6,03 \pm 5,51$  % vs.  $6,4 \pm 6,7$  %;  $p = 0,92$ ) auf. Sämtliche Differenzen waren statistisch nicht signifikant.

Bei PsA-Patient/innen, bei denen der AIx zwischen dem 1. und 3. Quartil lag, wurden eine durchschnittlich niedrigere Anzahl der Kolonien ( $22,58 \pm 16,9$  vs.  $24,29 \pm 17,0$ ;  $p = 0,91$ ) sowie niedrigere Prozentsätze der CD133+/-/KDR+-Zellen ( $8,74 \pm 9,57$  % vs.  $9,7 \pm 11,04$  %,  $p = 0,9$ ) im Vergleich zum Mittelwert der Gesamtkohorte festgestellt. Ps-Patient/innen mit einem AIx-Wert zwischen dem 1. und 3. Quartil zeigten mit dem Mittelwert der Gesamtkohorte ( $22,5 \pm 18,4$  vs.  $22,1 \pm 18,04$ ;  $p = 0,87$ ) vergleichbare Koloniezahlen und mehr CD133+/-/KDR+-Zellen ( $7,51 \pm 8,2$  % vs.  $6,4 \pm 6,7$  %;  $p = 0,6$ ). Auch hier ergaben sich keine statistisch signifikanten Differenzen.

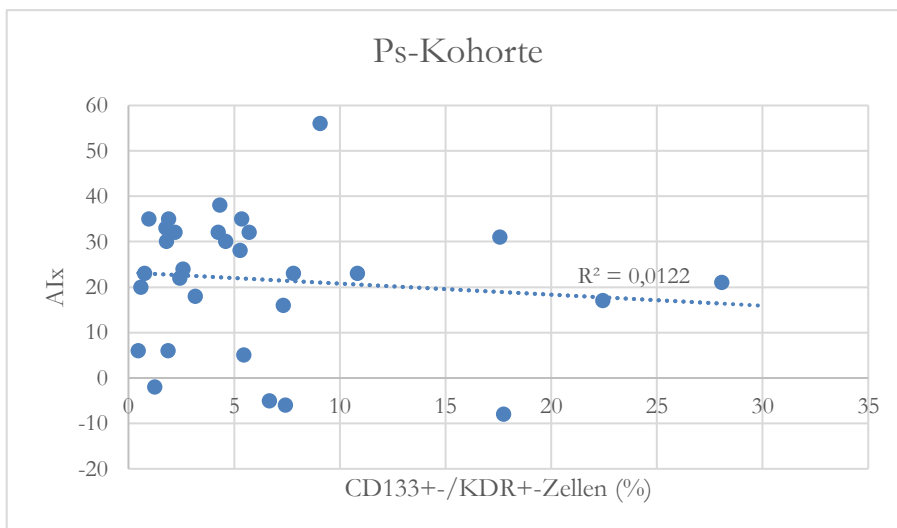


Abbildung 53: Augmentationsindex (AIx) der untersuchten Ps-Patient/innen, aufgetragen gegen die peripher zirkulierenden endothelialen Progenitorzellen (CD133+/-/KDR+-Zellen) mit einem Korrelationskoeffizienten von  $-0,11$ . Es zeigt sich keine Korrelation zwischen CD133+/-/KDR+-Zellen und dem ermittelten AIx. Ps = kutane Psoriasis

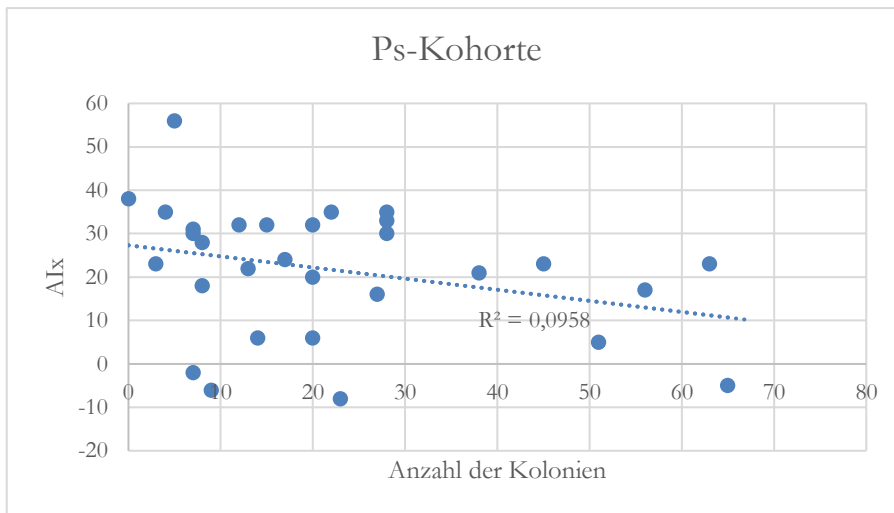


Abbildung 54: Augmentationsindex (AIx) der untersuchten Ps-Patient/innen, aufgetragen gegen die Anzahl der Kolonien (CFU-EC) mit einem Korrelationskoeffizienten von  $-0,31$ . Es zeigte sich keine Korrelation zwischen der Anzahl der Kolonien und dem ermittelten AIx. Ps = kutane Psoriasis

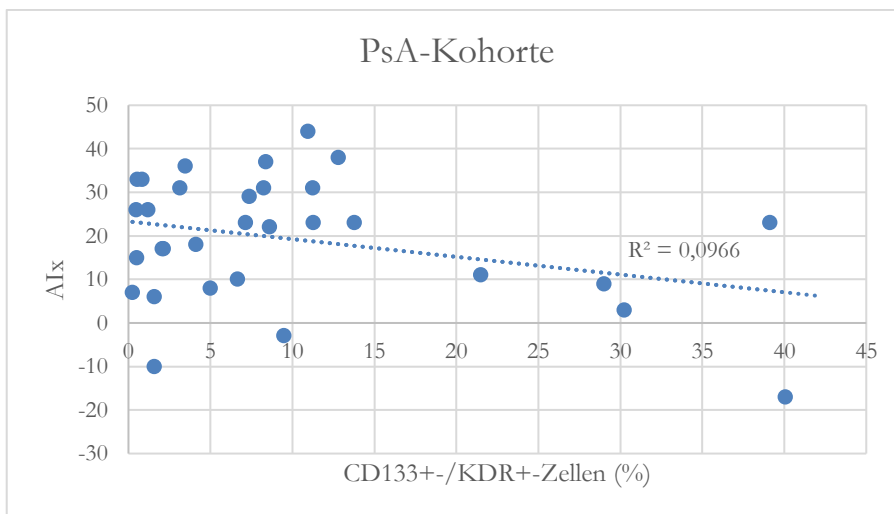


Abbildung 55: Augmentationsindex (AIx) der untersuchten PsA-Patient/innen, aufgetragen gegen die peripher zirkulierenden endothelialen Progenitorzellen (CD133+/-KDR+-Zellen) mit einem Korrelationskoeffizienten von  $-0,31$ . Es zeigte sich keine Korrelation zwischen CD133+/-KDR+-Zellen und dem ermittelten AIx. PsA = Psoriasis-Arthritis



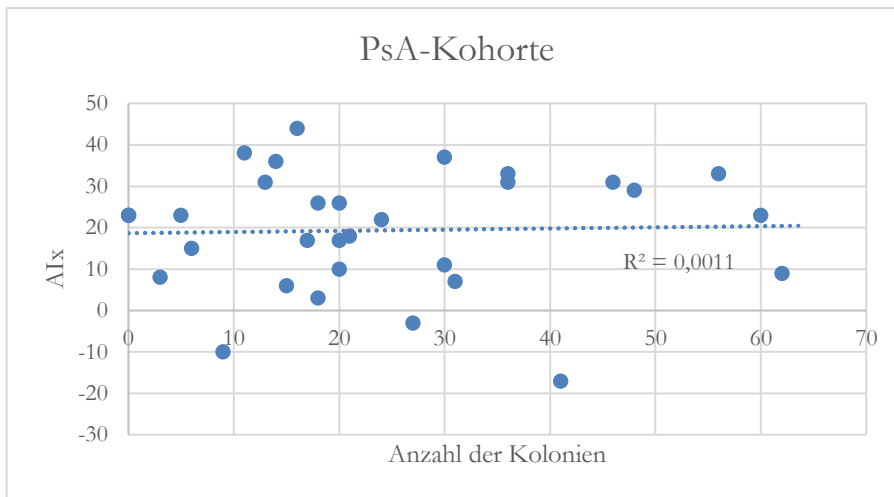


Abbildung 56: Augmentationsindex (AIx) der untersuchten PsA-Patient/innen, aufgetragen gegen die Anzahl der Kolonien (CFU-EC) mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,03. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen der Anzahl der Kolonien und dem ermittelten AIx. PsA = Psoriasis-Arthritis

PsA-Patient/innen mit einem AIx-Wert oberhalb des 3. Quartils wiesen eine höhere durchschnittliche Anzahl der Kolonien auf ( $27,17 \pm 17,18$  vs.  $24,29 \pm 17,0$ ;  $p = 0,34$ ) auf, gleichzeitig lag der Prozentsatz der CD133+/-/KDR+-Zellen niedriger ( $6,16 \pm 5,2$  % vs.  $9,7 \pm 11,04$  %;  $p = 0,15$ ). In beiden Fällen bestand allerdings keine statistische Signifikanz. Für Ps-Patient/innen mit einem AIx-Wert oberhalb der 3. Quartils waren signifikant niedrigere CD133+/-/KDR+-Zellen ( $3,91 \pm 3,03$  % vs.  $6,4 \pm 6,7$  %;  $p = 0,02$ ) und eine numerisch geringere Anzahl der Kolonien ( $14,5 \pm 12,89$  % vs.  $22,1 \pm 18,04$  %;  $p = 0,39$ ) feststellbar.

## 4 Diskussion

Gegenstand dieser Studie war die Untersuchung von Assoziationen zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und Psoriasis-Erkrankungen. Hierbei wurden Anzahl und Proliferationsfähigkeit endothelialer Progenitoren sowie die Gefäßsteifigkeit anhand von PWV und AIx analysiert. Die Ergebnisse dieser Studie sind ausführlich in Kapitel 3 dargestellt und beschrieben. An dieser Stelle werden die Ergebnisse mit anderen Studien verglichen und diskutiert.

### 4.1 EPCs im Vergleich zur Kontrollgruppe

Endotheliale Progenitorzellen sind wesentlich in gefäßreparative Prozesse involviert, dies konnte sowohl experimentell als auch klinisch belegt werden (Lapergue et al. 2007; Basile und Yoder 2014; Lambiase et al. 2004; Schuster et al. 2004).

Korrelationen zwischen dem kardiovaskulären Risikoprofil und dezidierten Parametern entzündlich-rheumatischer Erkrankungen, wie etwa der RA, dem systemischen Lupus erythematoses (SLE) bzw. dem Sjögren-Syndrom, wurden in den vergangenen Jahren untersucht (Patschan et al. 2011; 2014; Bartoloni et al. 2015; Castejon et al. 2014; Mak und Kow 2014; Park et al. 2014; Rodríguez-Carrio et al. 2014; Spinelli et al. 2013).

So identifizierten Castejon et al. (2014) die Reduktion zirkulierender endothelialer Progenitorzellen als frühen Biomarker einer subklinischen Atherosklerose bei SLE. In der benannten Studie zeigte sich bei SLE-Patient/innen eine Assoziation zwischen verminderten Zellzahlen im Blut und vermehrter Gefäßsteifigkeit. Die Arbeitsgruppe von Park et al. (2014) untersuchte das EPC-System bei RA. In ihrer Studie stellten sie eine im Vergleich zu Gesunden prinzipielle Verminderung zirkulierender EPCs fest. Liu et al. (2016) untersuchten schließlich die EPC-Zahl bei 35 Ps-Patient/innen und 20 gesunden Proband/innen. Auch diese Studie ergab geringere Zellzahlen bei erkrankten im Vergleich zu gesunden Individuen (Liu et al. 2016).

Drei Studien über endotheliale Progenitorzellen bei PsA-Patient/innen wurden im Jahr 2016 veröffentlicht. Batycka-Baran et al. (2016) beschrieben erniedrigte EPC-Zahlen bei 24 PsA-Patient/innen im Vergleich zu 26 gesunden Proband/innen. Die Arbeitsgruppe von Verma et al. (2016) beobachtete gleichfalls eine Zellreduktion bei 22 PsA-Patient/innen im Vergleich zu 20 gesunden Proband/innen. Einen solchen Befund erhoben ebenfalls Garg et al. (2016).

Um etwaige Unterschiede in der Anzahl peripher zirkulierender EPCs bzw. der regenerativen EPC-Aktivität zwischen den Kontrollen und den beiden Patient/innen-Kollektiven (Ps/PsA) zu identifizieren, wurden in unserer Studie fünf krankheitsbezogene Subkategorien definiert: die

Krankheitsdauer, der PASI, die VAS, das Serum-CRP als Indikator der humoralen Inflammation sowie die Vorbehandlung mit einem oder mehreren Biologika.

Interessanterweise zeigten sich in den o. g. Subkategorien keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Anzahl zirkulierender EPCs und deren Proliferationsfähigkeit zwischen den Ps-/PsA-Gruppen und der Kontrollgruppe. Ein ähnliches Ergebnis beschrieben Ablin et al. (2009) in ihrer Studie.

Die Gründe für die offenkundige Diskrepanz zwischen unseren Messungen und den Berichten aus der Literatur lassen sich an dieser Stelle zum größeren Teil erklären, teilweise jedoch nur mutmaßen. In der ersten zitierten Arbeit (Batycka-Baran et al. 2016) wurde eine ähnliche EPC-Quantifizierungsstrategie verfolgt wie in unserer Studie: die zytometrische Detektion von CD133+/-/KDR+(VEGFR2+)-Zellen. Möglicherweise wurden von den Autoren im Rahmen der zytometrischen Analysen alternative bzw. andere *Gating*-Strategien umgesetzt. Angesichts der üblicherweise geringen EPC-Mengen im peripheren Blut könnten sich bereits leichte Abweichungen signifikant auf die Gesamtergebnisse auswirken. In den beiden anderen Arbeiten (Verma et al. 2016; Garg et al. 2016) hingegen wurden die Zellen zwar gleichfalls zytometrisch detektiert, im ersten Fall jedoch CD133+/-/CD34+-Zellen und in der zweiten Arbeit CD133+/-/CD34+/-/CD45+-Zellen als EPCs definiert. Nach unserer Ansicht dürfte es sich jedoch bei beiden Populationen nicht um EPCs im engeren Sinne, sondern um hämatopoetische Progenitoren handeln, die ein Differenzierungspotenzial in EPCs, aber auch in anderen Zelltypen aufweisen. Koloniebildungen wurden in keiner der drei benannten Arbeiten untersucht. Nun ergibt sich die Frage nach der prinzipiellen Validität unserer Methodik bzw. es lässt sich vermuten, dass mithilfe unseres Vorgehens Unterschiede der EPC-Anzahl und Proliferation generell nicht erfassbar sind. Dagegen sprechen allerdings zahlreiche eigene Studien der letzten Jahre, in denen durchaus Abweichungen dieser beiden Parameter bei so unterschiedlichen Krankheiten wie RA, ankylosierende Spondylitis, SLE und schließlich Sepsis beobachtet wurden. Es ließe sich entsprechend schlussfolgern, dass EPCs bei entzündlich-rheumatischen Krankheiten eventuell keinen „Universalindikator“ eines erhöhten kardiovaskulären Risikos darstellen.

## 4.2 Gefäßsteifigkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe

In vielen Studien wurde eine erhöhte vaskuläre Steifigkeit bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen, wie z. B. RA, SLE, systemischer Sklerose und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen beschrieben. Die vaskuläre Steifigkeit stellt einen Biomarker für die endotheliale Dysfunktion dar (Gisondi et al. 2009). Es wird davon ausgegangen, dass der chronische Inflammationsstimulus, der den benannten Erkrankungen in variablem Ausmaß gemein ist, die

funktionelle und strukturelle Integrität des vaskulären Endothels kompromittiert/reduziert. Die sich daraus ergebende Destabilisierung des Zellverbandes leistet der vaskulären Matrixexpansion und schlussendlich Gefäßobturation Vorschub.

Sunbul et al. publizierten in 2015 eine Studie, in der sie die vaskuläre Steifigkeit bei 50 Ps-Patient/innen im Vergleich zu 50 gesunden Proband/innen ermittelten. Es zeigte sich eine statistische Signifikanz bezüglich der PWV ( $6,78 \pm 1,42$  vs.  $6,18 \pm 0,80$  m/s,  $p = 0,011$ ) und des AIx ( $25,8 \pm 13,1$  vs.  $17,4 \pm 12,3$  %,  $p = 0,001$ ) zwischen den Ps-Patient/innen und der Kontrollgruppe.

Gisondi et al. veröffentlichten in 2009 eine Erhebung der Gefäßsteifigkeit bei Plaque-Psoriasis. Die Arbeitsgruppe untersuchte 39 Patient/innen mit milder bis schwerer Psoriasis und 38 Patient/innen mit anderen Hauterkrankungen als Kontrollgruppe. Die Gefäßsteifigkeit wurde mittels carotis-femoraler und carotis-radialer PWV gemessen. Es zeigte sich in dieser Arbeit auch ein signifikanter Unterschied bezüglich der PWV zwischen den Ps-Patient/innen und der Kontrollgruppe. Des Weiteren beschrieben Gisondi et al. eine positive Korrelation zwischen PWV und Krankheitsdauer (2009).

Liu et al. (2016) führten eine vaskuläre Steifigkeitsanalyse mittels PWV, AIx und Carotis-Intima-Media-Dicke bei 20 gesunden Proband/innen und bei 35 Ps-Patient/innen durch. Zudem wurde die Anzahl der peripher zirkulierenden EPCs in beiden Gruppen untersucht. Es ergab sich eine negative Korrelation zwischen der EPC-Anzahl und der Gefäßsteifigkeit. Die Ps-Patient/innen wiesen eine geringere EPC-Anzahl und höhere PWV im Vergleich zur Kontrollgruppe auf.

Costa et al. (2012) untersuchten vaskuläre Steifigkeit und kardiovaskuläre Risikofaktoren bei PsA. Dazu wurden 20 PsA-Patient/innen und 20 gesunde Proband/innen in die Studie eingeschlossen. Die epidemiologischen Merkmale zwischen beiden Gruppen wurden gematcht. Das Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren zum Untersuchungszeitpunkt galt als ein Ausschlusskriterium bei der Studie. Mittels SphygmoCor wurde die PWV analysiert. Es zeigte sich eine statistische Signifikanz der PWV-Ergebnisse in der PsA-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Jiayun Shen et al. analysierten in ihrer prospektiven Studie von 2015 den Zusammenhang zwischen entzündlichen/inflammatorischen Faktoren und einer Erhöhung der Gefäßsteifigkeit bei PsA-Patient/innen. In diese Studie wurden 72 PsA-Patient/innen und 47 gesunde Proband/innen eingeschlossen. Eine der angewendeten Methoden war die Messung der *Brachial-ankle*-PWV. Die Untersuchung erfolgte an beiden Körperseiten. Die PsA-Gruppe wies einen signifikanten Unterschied in Form einer erhöhten mittleren PWV im Vergleich zur Kontrollgruppe

auf. Eine erhöhte PWV bei Patient/innen mit Psoriasis und PsA wurde auch von der Arbeitsgruppe von Soy et al. beschrieben (2009).

In einer systematischen Literaturstudie von Brezinski et al. (2014) wurden insgesamt 20 Artikel und vier Abstracts mit kumulativ 2.261 Patienten über die endotheliale Funktion (inkl. PWV- und AIx-Messung) bei Ps und PsA-Patient/innen ausgewertet. Der Mehrheit der Studien war zu entnehmen, dass die Ps- und PsA-Patient/innen mit einer statistischen Signifikanz eine höhere PWV im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwiesen. Die Limitation dieser Arbeit besteht in den nicht standardisierten Methoden für die Analyse der erhobenen Parameter in den untersuchten Studien. Somit ist eine definite Schlussfolgerung derzeit nicht möglich.

In unserer Studie wurde, um etwaige Unterschiede der vaskulären Steifigkeitsanalyse zwischen den Kontrollen und beiden Patient/innen-Kollektiven (Ps/PsA) zu identifizieren, fünf krankheitsbezogene Subkategorien definiert: die Krankheitsdauer, der PASI, die VAS, das Serum-CRP als Indikator der humoralen Inflammation sowie die Vorbehandlung mit einem oder mehreren Biologika.

Interessanterweise konnte in unserer Studie kein Hinweis auf eine erhöhte Gefäßsteifigkeit bei Ps und PsA gefunden werden. Allerdings zeigten jene PsA-Patient/innen mit einem höheren als dem mittleren CRP-Wert auch eine höhere PWV auf; die Differenz war jedoch nur numerisch und nicht statistisch signifikant.

Ähnliche Ergebnisse beschrieben Dowlatshahi et al. (2013). In ihrer Untersuchung, die in die „Rotterdam Studie“ eingebettet war, analysierten sie den Zusammenhang zwischen Psoriasis und den kardiovaskulären Risiken in einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich elf Jahren. In die Studie wurden 262 Ps-Patient/innen und 8.009 Kontroll-Proband/innen eingeschlossen. Zwischen den beiden Kohorten (Psoriasis vs. Kontrollgruppe) konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der PWV beobachtet werden.

Aufgrund der heterogenen Datenlage ist zu diskutieren, ob es sich bei der PVW als Indikator vermehrter Gefäßsteifigkeit tatsächlich um eine reliable Größe zur Erfassung von kardiovaskulären EOS bei allen denkbaren Formen entzündlich-rheumatischer Krankheitsbilder handelt. Der Parameter zählt zwar mittlerweile als etabliertes EOS-Kriterium und wird in Mitteleuropa bereits vielerorts zum kardiovaskulären *risk profiling* erhoben; allerdings deuten die dargestellten Resultate doch auf ein zumindest inhomogenes vaskuläres Antwortverhalten bei Ps/PsA hin. Derzeit wird in den international verfügbaren Leitlinien der kardiologischen Fachgesellschaften noch nicht explizit darauf hingewiesen, dass der PWV in bestimmten Situationen, namentlich bei besonderen Entitäten des entzündlich-rheumatischen Formenkreises, eingeschränkte Aussagekraft zukommt.

Obwohl es sich bei der PsA um eine, im Vergleich zur RA eher seltene Erkrankung des entzündlich-rheumatischen Formenkreises handelt und bereits eine substantielle Anzahl von Referenzen zur Thematik veröffentlicht wurde, lässt sich die Frage nach der prinzipiellen Aussagekraft der PWV-Analyse bei Ps/PsA nicht endgültig beantworten.

### 4.3 Fehlerdiskussion

An dieser Stelle werden mögliche Störfaktoren in Bezug auf die durchgeführte Studie diskutiert. Es wurden insgesamt 30 Patient/innen mit Ps, 31 Patient/innen mit PsA und 26 gesunde Proband/innen eingeschlossen. Aufgrund der begrenzten Anzahl der Proband/innen sind statistische Fehler möglich. Bei einer Studie mit einer größeren Population könnten sich Signifikanzen für die in dieser Studie analysierten Parameter ergeben.

Die untersuchten Patient/innen waren bereits an die UMG angebunden, sowohl die PsA-Patient/innen in der rheumatologischen Klinik als auch die Ps-Patient/innen in der dermatologischen Klinik. Bei allen Individuen erfolgten regelmäßige Verlaufskontrollen inkl. Therapiemanagement der Grund- und Begleiterkrankungen. Dieser Faktor könnte die erhobenen Ergebnisse indirekt beeinflusst haben. In zahlreichen Studien wird eine positive Wirkung der Biologika-Therapie (z. B. TNF- $\alpha$ -Blocker, Tocilizumab) auf die EPC-Regeneration und die endotheliale Funktion beschrieben (Patschan et al. 2014; Brezinski et al. 2014; Spinelli et al. 2013; Scarpa et al. 2011).

Für die Zukunft ist eine Durchführung ähnlicher Studien in anderen Regionen oder bei nicht längerfristig angebundenen bzw. therapienaiven Patient/innen zu überlegen. Solche Studien könnten Signifikanzen der in dieser Studie analysierten Parameter zeigen.

Zum Untersuchungszeitpunkt hatten die Patient/innen ihre Medikamente (z. B. Antihypertensiva, Statine und Diabetesmedikamente) bereits eingenommen. Dieser Faktor könnte sich auf die erhobenen Ergebnisse ausgewirkt haben.

Ein weiterer möglicher Störfaktor liegt in der Kontrollgruppe. Die Mehrheit der gesunden Proband/innen bildeten Beschäftigte der Abteilung Nephrologie und Rheumatologie sowie Bekannte ohne Psoriasis-Erkrankungen. Diese Personen wiesen, im Vergleich zu den Patient/innen-Kollektiven (Ps und PsA), eine hohe körperliche Aktivität und Beweglichkeit auf. Somit könnten bei der Kontrollgruppe von vornherein niedrigere kardiovaskulären Risiken im Vergleich zu den Ps-/PsA-Kohorten bestehen.

## 5 Zusammenfassung

In vielen Publikationen wurde bereits beschrieben, dass Psoriasis-Erkrankungen mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen einhergehen.

Ziel dieser Studie war es, den Unterschied im kardiovaskulären Risiko zwischen Patient/innen mit kutaner Psoriasis (Ps)/Psoriasis-Arthritis (PsA) und der Kontrollgruppe zu untersuchen. Die endothelialen Progenitorzellen (EPCs) wurden mittels Durchflusszytometrie analysiert. Die Untersuchung der Regenerationskapazität der EPCs erfolgte mit dem CFU-Hill-Assay. Darüber hinaus wurde die Gefäßsteifigkeit nicht-invasiv direkt durch die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und indirekt über den Augmentationsindex (AIx) gemessen.

Untersucht wurden die Korrelationen zwischen dem Gefäßsystem (EPCs und deren Regenerationsfähigkeit, PWV und AIx) und verschiedenen Faktoren wie Krankheitsdauer, Krankheitsaktivität und Therapie mit Biologika.

Insgesamt nahmen 26 gesunde Menschen, 30 Patient/innen mit Ps und 31 Patient/innen mit PsA freiwillig an der Studie teil.

Die Studie hat gezeigt, dass zwischen Psoriasis-Patient/innen (sowohl Ps als auch PsA) und der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Anzahl und der Fähigkeit zur Regeneration der endothelialen Progenitorzellen sowie der Gefäßsteifigkeit (PWV und AIx) bestehen. Wir gehen davon aus, dass die nicht-invasive Messung der Gefäßsteifigkeit nicht für die Analyse oder Bewertung des kardiovaskulären Risikos bei Psoriasis-Patient/innen geeignet ist. In Anbetracht der endothelialen Progenitorzellen spielen Psoriasis-Erkrankungen möglicherweise keine Rolle bei der Regeneration und Proliferation von EPCs und haben daher keinen Einfluss auf die Gefäßreparatur. Es ist daher ratsam, eine ähnliche Studie mit einer größeren Anzahl von Patient/innen durchzuführen.

## 6 Anhang

### 6.1 Erhebungsbogen zu Patientendaten

#### Fragebogen

1. Geburtsjahr/Alter:
2. Geschlecht: männlich weiblich
3. Größe und Gewicht:
4. Ethnik:
5. Wann wurde bei Ihnen eine Psoriasis vulgaris diagnostiziert?
6. Wann wurde bei Ihnen eine Psoriasis-Arthritis diagnostiziert?
7. Wie oft trinken Sie Alkohol (nicht/gelegentlich/täglich)?
8. Rauchen:
  - a. Seit wann und wie viele Zigaretten pro Tag?
  - b. Falls Sie mit dem Rauchen aufgehört haben, wie lange und wie viele Zigaretten pro Tag haben Sie damals geraucht?
9. Haben Sie einen hohen Blutdruck (eine arterielle Hypertonie)?
10. Nehmen Sie aktuell ein blutdrucksenkendes Medikament ein? Welches (Name und Dosis)?
11. Haben Sie eine Blutzuckerkrankheit (Diabetes mellitus)?
12. Nehmen Sie aktuell ein blutzuckersenkendes Medikament ein? Welches (Name und Dosis)?
13. Haben Sie hohe Blutfettwerte (Hypercholesterinämie/Hyperlipidämie)?
14. Nehmen Sie aktuell ein blutfettsenkendes Medikament, wie z. B. Statin ein? Dosis?
15. Bitte füllen Sie die folgende Tabelle aus:

#### A. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

<b>Medikament</b>	<b>Aktuelle Einnahme (Dosis)</b>	<b>Frühere Einnahme (von ... bis ...)</b>
Acetylsalicylsäure (Aspirin, ASS)		
Ibuprofen		
Naproxen		
Diclofenac		
Indometacin		
Mobilat und/oder Lindofluid		
Piroxicam		
Rofecoxib		
Lumiracoxib		
Valdecoxib		
Etoricoxib		
Celecoxib		

Abbildung A1: Seite 1 des für die vorliegende Studie verwendeten Fragebogens zur Erhebung der Patientendaten



**B. Basistherapie (DMARDs – disease modifying anti-rheumatic drugs)**

Medikament	Aktuelle Einnahme (Dosis)	Frühere Einnahme (von ... bis ...)
Azathioprin		
Chloroquin		
Hydroxychloroquin		
Ciclosporin		
Cyclophosphamid		
D-Penicillamin		
Goldpräparate		
Leflunomid		
Methotrexat		
Sulfasalazin		

**C. Biologika**

Medikament	Aktuelle Einnahme (Dosis)	Frühere Einnahme (von ... bis ...)
Abatacept		
Adalimumab		
Anakinra		
Certolizumab pegol		
Etanercept		
Golimumab		
Infliximab		
Rituximab		
Tocilizumab		

**16. Ist jemand in Ihrer Familie an Folgendem erkrankt?**

- |  |    |      |
|--|----|------|
| a. Psoriasis vulgaris:                     | ja | nein |
| b. Psoriasis-Arthritis:                    | ja | nein |
| c. Sonstige Hauterkrankungen:              | ja | nein |
| d. Sonstige rheumatologische Erkrankung:   | ja | nein |
| e. Arterielle Hypertonie:                  | ja | nein |
| f. Blutzuckerkrankheit:                    | ja | nein |
| g. Erhöhte Blutfettwerte (Cholesterin):    | ja | nein |
| h. Schlaganfall:                           | ja | nein |
| i. Herzerkrankung (KHK, Herzinfarkt, usw): | ja | nein |
| j. Sonstige Erkrankung:                    | ja | nein |

**17. Körperliche Aktivität:**

- |                      |   |                                     |   |                                     |  |
|----------------------|---|-------------------------------------|---|-------------------------------------|--|
| a. Laufen (täglich): | <input type="checkbox"/> weniger als 1 Stunde | <input type="checkbox"/> 1–3 Stunde | <input type="checkbox"/> über 3 Stunden |                                     |  |
| b. Sport:            | <input type="checkbox"/> 1–4x/Jahr            | <input type="checkbox"/> 1x/Monat   | <input type="checkbox"/> 2–4x/Monat     | <input type="checkbox"/> 2–3x/Woche | <input type="checkbox"/> über 3x/Woche |

## 6.2 PASI-Erhebungsbogen

### PASI-Erhebungsbogen

Name: \_\_\_\_\_ geb. am: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

PASI					
<b>1.1 Schweregrad der psoriatischen Läsionen</b>					
Bitte kreisen Sie eine Zahl in jeder der nachstehenden Körperabschnitte ein:					
0 = keine      1 = gering      2 = mittel      3 = stark      4 = sehr stark					
		<b>Kopf</b>	<b>Arme</b>	<b>Rumpf</b>	<b>Beine</b>
1	Erythem	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
2	Infiltration	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
3	Schuppung	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
4	Summe Zellen 1, 2, 3				
<b>Ausbreitung der Psoriasis</b>					
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <span>□ □</span> <span>□ □</span> <span>□ □</span> <span>□ □</span> </div>					
Bitte tragen Sie die entsprechende Ziffer in Zelle 5 für jeden Körperabschnitt ein:					
0 = keine    1 = <10 %    2 = 10- <30 %    3 = 30- <50 %    4 = 50- <70 %    5 = 70- <90 %    6 = 90 - 100 %					
		<b>Kopf</b>	<b>Arme</b>	<b>Rumpf</b>	<b>Beine</b>
5	Eintrag der befallenen Körperoberfläche				
6	Produkt aus Zelle 4 und Zelle 5	□	□	□	□
7	Flächen-Multiplikator	x 0,10 □ □	x 0,20 □ □	x 0,30 □ □	x 0,40 □ □
8	Produkt aus Zelle 6 und Zelle 7	□ □ □ □	□ □ □ □	□ □ □ □	□ □ □ □
PASI-Score		□ □ □ □ (Summe aller Werte aus Zelle 8)			

PASI-Score mind. alle 3 Monate; in den ersten 3 Monaten einer neuen Therapie monatlich sowie zu Anfang und Ende einer stationären Therapie.

Seite 1 von 1

Abbildung A3: PASI-Erhebungsbogen – Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Matthias Augustin (Direktor des Instituts für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE))

Quelle: PsoNet – Regionale Psoriasisnetze in Deutschland. <https://www.psonet.de/wp-content/uploads/PASI-Erhebungsbogen.docx>; abgerufen am 13.02.2019

## 7 Literaturverzeichnis

Ablin JN, Goldstein Z, Aloush V, Matz H, Elkayam O, Caspi D, Swartzenberg S, George J, Wohl Y (2009): Normal Levels and Function of Endothelial Progenitor Cells in Patients with Psoriatic Arthritis. *Rheumatol Int* 29, 257-262

Adams V, Lenk K, Linke A, Lenz D, Erbs S, Sandri M, Tarnok A, Gielen S, Emmrich F, Schuler G et al. (2004): Increase of Circulating Endothelial Progenitor Cells in Patients with Coronary Artery Disease after Exercise-Induced Ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24, 684-690

Ahlehoff O, Gislason GH, Charlot M, Jørgensen CH, Lindhardsen J, Olesen JB, Abildstrøm SZ, Skov L, Torp-Pedersen C, Hansen PR (2011): Psoriasis Is Associated with Clinically Significant Cardiovascular Risk: A Danish Nationwide Cohort Study. *J Intern Med* 270, 147-157

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J (2006): Metabolic Syndrome – a New World-Wide Definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 23, 469-480

Angel K, Provan SA, Gulseth HL, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D (2010): Tumor Necrosis Factor-Alpha Antagonists Improve Aortic Stiffness in Patients with Inflammatory Arthropathies: A Controlled Study. *Hypertension* 55, 333-338

Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, Kavanaugh A, IMPACT 2 Trial Investigators (2005): Infliximab Improves Signs and Symptoms of Psoriatic Arthritis: Results of the IMPACT 2 Trial. *Ann Rheum Dis* 64, 1150-1157

Arnett FC, Reveille JD, Duvic M (1991): Psoriasis and Psoriatic Arthritis Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Rheum Dis Clin North Am* 17, 59-78

Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, Witzenbichler B, Schattman G, Isner JM (1997): Isolation of Putative Progenitor Endothelial Cells for Angiogenesis. *Science* 275, 964-967

Asahara T, Masuda H, Takahashi T, Kalka C, Pastore C, Silver M, Kearne M, Magner M, Isner JM (1999): Bone Marrow Origin of Endothelial Progenitor Cells Responsible for Postnatal Vasculogenesis in Physiological and Pathological Neovascularization. *Circ Res* 85, 221-228

Atzeni F, Ventura D, Batticciotto A, Boccassini L, Sarzi-Puttini P (2012): Interleukin 6 Blockade: Tocilizumab in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol Suppl* 89, 97-99

Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke WH, Luger T, Mrowietz U, Reusch M, Strömer K, Wozel G, von Kiedrowski R et al. (2014): German Psoriasis Registry PsoBest: Objectives, Methodology and Baseline Data. *J Dtsch Dermatol Ges* 12, 48-57

Bartoloni E, Alunno A, Bistoni O, Caterbi S, Luccioli F, Santoboni G, Mirabelli G, Cannarile F, Gerli R (2015): Characterization of Circulating Endothelial Microparticles and Endothelial Progenitor Cells in Primary Sjögren's Syndrome: New Markers of Chronic Endothelial Damage? *Rheumatology (Oxford)* 54, 536-544

Basile DP, Yoder MC (2014): Circulating and Tissue Resident Endothelial Progenitor Cells. *J Cell Physiol* 229, 10-16

- Batycka-Baran A, Paprocka M, Baran W, Szepietowski JC (2016): Decreased Number of Circulating Endothelial Progenitor Cells (CD133+/KDR+) in Patients with Psoriatic Arthritis. *Acta Derm Venereol* 96, 754-757
- Baulmann J, Nürnberger J, Slany J, Schmieder R, Schmidt-Trucksäss A, Baumgart D, Cremerius P, Hess O, Mortensen K, Weber T (2010): Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenanalyse. *Dtsch Med Wochenschr* 135, 4-14
- Benson MM, Frishman WH (2015): The Heartbreak of Psoriasis: A Review of Cardiovascular Risk in Patients with Psoriasis. *Cardiol Rev* 23, 312-316
- Boehncke WH, Boehncke S (2012): Cardiovascular Mortality in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Epidemiology, Pathomechanisms, Therapeutic Implications, and Perspectives. *Curr Rheumatol Rep* 14, 343-348
- Boehncke WH, Prinz J, Gottlieb AB (2006): Biologic Therapies for Psoriasis. A Systematic Review. *J Rheumatol* 33, 1447-1451
- Brancato L, Itescu S, Skovron ML, Solomon G, Winchester R (1989): Aspects of the Spectrum, Prevalence and Disease Susceptibility Determinants of Reiter's Syndrome and Related Disorders Associated with HIV Infection. *Rheumatol Int* 9, 137-141
- Brezinski EA, Follansbee MR, Armstrong EJ, Armstrong AW (2014): Endothelial Dysfunction and The Effects of TNF Inhibitors on The Endothelium in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Systematic Review. *Curr Pharm Des* 20, 513-528
- Cassell S, Kavanaugh AF (2006): Therapies for Psoriatic Nail Disease. A Systematic Review. *J Rheumatol* 33, 1452-1456
- Castejon R, Jimenez-Ortiz C, Valero-Gonzalez S, Rosado S, Mellor S, Yebra-Bango M (2014): Decreased Circulating Endothelial Progenitor Cells as An Early Risk Factor of Subclinical Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatology* 53, 631-638
- Chin YY, Yu HS, Li WC, Ko YC, Chen GS, Wu CS, Lu YW, Yang YH, Lan CC (2013): Arthritis as an Important Determinant for Psoriatic Patients to Develop Severe Vascular Events in Taiwan: A Nation-Wide Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 27, 1262-1268
- Christophers E, Barker JN, Griffiths CE, Daudén E, Milligan G, Molta C, Sato R, Boggs R (2010): The Risk of Psoriatic Arthritis Remains Constant Following Initial Diagnosis of Psoriasis among Patients Seen in European Dermatology Clinics. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24, 548-554
- Coates LC, Moverley AR, McParland L, Brown S, Navarro-Coy N, O'Dwyer JL, Meads DM, Emery P, Conaghan PG, Helliwell PS (2015): Effect of Tight Control of Inflammation in Early Psoriatic Arthritis (TICOPA): A UK Multicentre, Open-Label, Randomised, Controlled Trial. *Lancet* 386, 2489-2498
- Cohnheim J (1867): Ueber Entzündung und Eiterung. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 40, 1-79

Costa L, Caso F, D'Elia L, Atteno M, Peluso R, Del Puente A, Strazzullo P, Scarpa R (2012): Psoriatic Arthritis is Associated with Increased Arterial Stiffness in The Absence of Known Cardiovascular Risk Factors: a Case Control Study. *Clin Rheumatol* 31, 711-715

De Biase C, De Rosa R, Luciano R, De Luca S, Capuano E, Trimarco B, Galasso G (2014): Effects of Physical Activity on Endothelial Progenitor Cells (EPCs). *Front Physiol* 4, 414

Di Minno MN, Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, Tasso M, Peluso R, Tremoli E (2015): Cardiovascular Risk Markers in Patients with Psoriatic Arthritis: A Meta-Analysis of Literature Studies AU. *Ann Med* 47, 346-353

Dimmeler S, Aicher A, Vasa M, Mildner-Rihm C, Adler K, Tiemann M, Rütten H, Fichtlscherer S, Martin H, Zeiher AM (2001): HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins) Increase Endothelial Progenitor Cells via the PI 3-Kinase/Akt Pathway. *J Clin Invest* 108, 391-397

Dowlatshahi EA, Kavousi M, Nijsten T, Ikram MA, Hofman A, Franco OH, Wakkee M (2013): Psoriasis Is Not Associated with Atherosclerosis and Incident Cardiovascular Events: The Rotterdam Study. *J Invest Dermatol* 133, 2347-2354

Eder L, Gladman DD (2013): Psoriatic Arthritis: Phenotypic Variance and Nosology. *Curr Rheumatol Rep* 15, 316

Eder L, Gladman DD (2014): Predictors for Clinical Outcome in Psoriatic Arthritis – What Have We Learned from Cohort Studies? *Expert Rev Clin Immunol* 10, 763-770

Eder L, Chandran V, Cook R, Gladman DD (2017): The Risk of Developing Diabetes Mellitus in Patients with Psoriatic Arthritis: A Cohort Study. *J Rheumatol* 44, 286-291

Eder L, Wu Y, Chandran V, Cook R, Gladman DD (2016): Incidence and Predictors for Cardiovascular Events in Patients with Psoriatic Arthritis. *Ann Rheum Dis* 75, 1680

Eder L, Jayakar J, Shanmugarajah S, Thavaneswaran A, Pereira D, Chandran V, Rosen CF, Gladman DD (2013): The Burden of Carotid Artery Plaques Is Higher in Patients with Psoriatic Arthritis Compared with Those with Psoriasis Alone. *Ann Rheum Dis* 72, 715-720

Eder L, Zisman D, Barzilai M, Laor A, Rahat M, Rozenbaum M, Bitterman H, Feld J, Rimar D, Rosner I (2008): Subclinical Atherosclerosis in Psoriatic Arthritis: A Case-Control Study. *J Rheumatol* 35, 877-882

El-Mongy S, Fathy H, Abdelaziz A, Omran E, George S, Neseem N, El-Nour N (2010): Subclinical Atherosclerosis in Patients with Chronic Psoriasis: A Potential Association. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24, 661-666

Espinoza LR, van Solingen R, Cuellar ML, Angulo J (1998): Insights into the Pathogenesis of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Am J Med Sci* 316, 271-276

Evensen K, Slevolden E, Skagen K, Rønning OM, Brunborg C, Krogstad AL, Russell D (2014): Increased Subclinical Atherosclerosis in Patients with Chronic Plaque Psoriasis. *Atherosclerosis* 237, 499-503

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2001): Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285, 2486-2497

Finzel S, Englbrecht M (2011): Psoriatic arthritis: a permanent challenge for rheumatologists and patients – Part 1: epidemiology, pathogenesis and clinical course. *Z Rheumatol* 70, 685-697

Garg N, Krishan P, Syngle A (2016): Atherosclerosis in Psoriatic Arthritis: A Multiparametric Analysis Using Imaging Technique and Laboratory Markers of Inflammation and Vascular Function. *Int J Angiol* 25, 222-228

Gerdes S, Mrowietz U, Wagner U (2017): Differential diagnostic spectrum of psoriasis vs. psoriatic arthritis in skin and joints. *Z Rheumatol* 76, 484-494

Gill M, Dias S, Hattori K, Rivera ML, Hicklin D, Witte L, Girardi L, Yurt R, Himel H, Rafii S (2001): Vascular Trauma Induces Rapid but Transient Mobilization of VEGFR2(+)AC133(+) Endothelial Precursor Cells. *Circ Res* 88, 167-174

Gisondi P, Tinazzi I, Del Giglio M, Girolomoni G (2010): The Diagnostic and Therapeutic Challenge of Early Psoriatic Arthritis. *Dermatology* 221, 6-14

Gisondi P, Fantin F, Del Giglio M, Valbusa F, Marino F, Zamboni M, Girolomoni G (2009): Chronic Plaque Psoriasis Is Associated with Increased Arterial Stiffness. *Dermatology* 218, 110-113

Gladman DD, Farewell VT, Kopciuk KA, Cook RJ (1998): HLA Markers and Progression in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 25, 730-733

Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK (1987): Psoriatic Arthritis (PSA) – an Analysis of 220 Patients. *Q J Med* 62, 127-141

Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P (2005): Psoriatic Arthritis: Epidemiology, Clinical Features, Course, and Outcome. *Ann Rheum Dis* 64, 14-17

Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Miranda-Filloo JA, Amigo-Diaz E, Testa A, Garcia-Porrúa C, Martín J, Gonzalez-Gay MA (2007): Endothelial Dysfunction in Psoriatic Arthritis Patients without Clinically Evident Cardiovascular Disease or Classic Atherosclerosis Risk Factors. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 57, 287-293

Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV (2006): Cardiovascular Disease and Risk Factors in Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 33, 2167-2172

Handgretinger R, Gordon PR, Leimig T, Chen X, Buhning HJ, Niethammer D, Kuci S (2003): Biology and Plasticity of CD133+ Hematopoietic Stem Cells. *Ann N Y Acad Sci* 996, 141-151

- Härle P, Hartung W, Lehmann P, Ehrenstein B, Schneider N, Müller H, Müller-Ladner U, Tarner I, Vogt T, Fleck M et al. (2010): Detection of psoriasis arthritis with the GEPARD patient questionnaire in a dermatologic outpatient setting. *Z Rheumatol* 69, 157-160, 162-163
- Hueber AJ, Manger B (2013): New aspects on the pathogenesis of psoriatic arthritis. *Z Rheumatol* 72, 758-763
- Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, Eder L, Rosen CF, Cook RJ, Gladman DD (2011): Cardiovascular and Other Comorbidities in Patients with Psoriatic Arthritis: A Comparison with Patients with Psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63, 1729-1735
- Jamnitski A, Symmons D, Peters MJ, Sattar N, McInnes I, Nurmohamed MT (2013): Cardiovascular Comorbidities in Patients with Psoriatic Arthritis: A Systematic Review. *Ann Rheum Dis* 72, 211-216
- Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, Stensland E, Wilsgaard T, Løchen ML, Njølstad I, Arnesen E (2007): Carotid Atherosclerosis Is a Stronger Predictor of Myocardial Infarction in Women Than in Men. *Stroke* 38, 2873-2880
- Kahl C, Hansen B, Reich K (2012): Nail psoriasis – an ignored disorder. Pathogenesis, diagnosis and therapy. *Hautarzt* 63, 184-191
- Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O (2003): A Prospective, Clinical and Radiological Study of Early Psoriatic Arthritis: An Early Synovitis Clinic Experience. *Rheumatology* 42, 1460-1468
- Kavanaugh AF, Ritchlin CT, GRAPPA Treatment Guideline Committee (2006): Systematic Review of Treatments for Psoriatic Arthritis: An Evidence Based Approach and Basis for Treatment Guidelines. *J Rheumatol* 33, 1417-1421
- Khakoo AY, Finkel T (2005): Endothelial Progenitor Cells. *Annu Rev Med* 56, 79-101
- Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, Maharshak N, Gur A, Arbel Y, Comaneshter D, Paran D, Wigler I, Levartovsky D et al. (2007): Prevalence and Risk Factors of Atherosclerosis in Patients with Psoriatic Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 36, 203-209
- Köhm M, Behrens F (2012): Diagnosis and therapy of early psoriatic arthritis. *Z Rheumatol* 71, 46-52
- Köhm M, Behrens F (2017): Psoriatic arthritis: Current therapeutic standards. *Z Rheumatol* 76, 495-503
- Köhm M, Böhm B, Burkhardt H (2012): Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis. *Z Rheumatol* 71, 887-889
- Kupetsky EA, Keller M (2013): Psoriasis Vulgaris: An Evidence-Based Guide for Primary Care. *J Am Board Fam Med* 26, 787-801
- Labitigan M, Bahçe-Altuntas A, Kremer JM, Reed G, Greenberg JD, Jordan N, Putterman C, Broder A (2014): Higher Rates and Clustering of Abnormal Lipids, Obesity, and Diabetes in Psoriatic Arthritis Compared with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 66, 600-607

- Lambiase PD, Edwards RJ, Anthopoulos P, Rahman S, Meng YG, Bucknall CA, Redwood SR, Pearson JD, Marber MS (2004): Circulating Humoral Factors and Endothelial Progenitor Cells in Patients with Differing Coronary Collateral Support. *Circulation* 109, 2986-2992
- Langenbruch A, Radtke MA, Jacobi A, Purwins S, Haack K, Reich K, Stroemer K, Mrowietz U, Augustin M (2016): Quality of Psoriasis Care in Germany: Results of the National Health Care Study "Pso-Health3." *Arch Dermatol Res* 308, 401-408
- Langevitz P, Buskila D, Gladman DD (1990): Psoriatic Arthritis Precipitated by Physical Trauma. *J Rheumatol* 17, 695-697
- Lapergue B, Mohammad A, Shuaib A (2007): Endothelial Progenitor Cells and Cerebrovascular Diseases. *Prog Neurobiol* 83, 349-362
- Laufs U, Werner N, Link A, Endres M, Wassmann S, Jürgens K, Mische E, Böhm M, Nickenig G (2004): Physical Training Increases Endothelial Progenitor Cells, Inhibits Neointima Formation and Enhances Angiogenesis. *Circulation* 109, 220-226
- Laufs U, Urhausen A, Werner N, Scharhag J, Heitz A, Kissner G, Böhm M, Kindermann W, Nickenig G (2005): Running Exercise of Different Duration and Intensity: Effect on Endothelial Progenitor Cells in Healthy Subjects. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 12, 407-414
- Liu JH, Chen Y, Zhen Z, Yeung CK, Chan J, Chan HH, Tse HF, Yiu KH (2016): Relation between Endothelial Progenitor Cells and Arterial Stiffness in Patients with Psoriasis. *J Dermatol* 43, 888-893
- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A (1994): The Prognostic Value of C-Reactive Protein and Serum Amyloid A Protein in Severe Unstable Angina. *N Engl J Med* 331, 417-424
- Llavadot J, Murasawa S, Kureishi Y, Uchida S, Masuda H, Kawamoto A, Walsh K, Isner JM, Asahara T (2001): HMG-CoA Reductase Inhibitor Mobilizes Bone Marrow-Derived Endothelial Progenitor Cells. *J Clin Invest* 108, 399-405
- Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, Wall-Burns L, Ogdie A, Gelfand JM, Choi HK (2012): Obesity and the Risk of Psoriatic Arthritis: A Population-Based Study. *Ann Rheum Dis* 71, 1273-1277
- Mak A, Kow NY (2014): Imbalance Between Endothelial Damage and Repair: A Gateway to Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Biomed Res Int* 2014, 178721
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S et al. (2007): Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 25, 1105-1187
- Massa M, Rosti V, Ferrario M, Campanelli R, Ramajoli I, Rosso R, De Ferrari GM, Ferlini M, Goffredo L, Bertoletti A et al. (2005): Increased Circulating Hematopoietic and Endothelial Progenitor Cells in the Early Phase of Acute Myocardial Infarction. *Blood* 105, 199-206



- McGonagle D, Lories RJ, Tan AL, Benjamin M (2007): The Concept of a “Synovio-Enthesal Complex” and Its Implications for Understanding Joint Inflammation and Damage in Psoriatic Arthritis and Beyond. *Arthritis Rheum* 56, 2482-2491
- Mehta NN, Torigian DA, Gelfand JM, Saboury B, Alavi A (2012): Quantification of Atherosclerotic Plaque Activity and Vascular Inflammation Using [18-F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography (FDG-PET/CT). *J Vis Exp* 2012, 3777
- Mehta NN, Yu Y, Saboury B, Foroughi N, Krishnamoorthy P, Raper A, Baer A, Antigua J, Van Voorhees AS, Torigian DA et al. (2011): Systemic and Vascular Inflammation in Patients with Moderate to Severe Psoriasis as Measured by [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography (FDG-PET/CT): A Pilot Study. *Arch Dermatol* 147, 1031-1039
- Menter A (2016): Psoriasis and Psoriatic Arthritis Overview. *Am J Manag Care* 22, 216-224
- Miller IM, Skaaby T, Ellervik C, Jemec GB (2013): Quantifying Cardiovascular Disease Risk Factors in Patients with Psoriasis: A Meta-Analysis. *Br J Dermatol* 169, 1180-1187
- Mok CC, Ko GT, Ho LY, Yu KL, Chan PT, To CH (2011): Prevalence of Atherosclerotic Risk Factors and the Metabolic Syndrome in Patients with Chronic Inflammatory Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63, 195-202
- Nash P (2006): Therapies for Axial Disease in Psoriatic Arthritis. A Systematic Review. *J Rheumatol* 33, 1431-1434
- Özkan SG, Yazısız H, Behlül A, Gökbelen YA, Borlu F, Yazısız V (2017): Prevalence of Metabolic Syndrome and Degree of Cardiovascular Disease Risk in Patients with Psoriatic Arthritis. *Eur J Rheumatol* 4, 40-45
- Pap T, Sunderkötter C (2017): Psoriasis vs. psoriatic arthritis: Similarities and differences in the pathophysiology. *Z Rheumatol* 76, 477-483
- Park YJ, Kim JY, Park J, Choi JJ, Kim WU, Cho CS (2014): Bone Erosion is Associated with Reduction of Circulating Endothelial Progenitor Cells and Endothelial Dysfunction in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 66, 1450-1460
- PsoNet – Regionale Psoriasisnetze in Deutschland. (o. J.): PASI-Erhebungsbogen. <https://www.psonet.de/wp-content/uploads/PASI-Erhebungsbogen.docx>; abgerufen am 13.02.2019
- Patschan S, Patschan D, Henze E, Blaschke S, Wessels JT, Müller GA (2012): Impairment and Differential Expression of PR3 and MPO on Peripheral Myelomonocytic Cells with Endothelial Properties in Granulomatosis with Polyangiitis. *Int J Nephrol* 2012, 715049
- Patschan S, Patschan D, Potulski M, Henze E, Scholze J, Müller GA (2013): Endothelial Progenitor Cells in Systemic Lupus Erythematosus. *J Nephrol* 26, 1065-1072
- Patschan S, Nemirovsky K, Henze E, Scholze J, Müller GA, Patschan D (2014): Tocilizumab Increases EPC Regeneration in Rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatol* 43, 528-530

- Patschan S, Patschan D, Temme J, Korsten P, Wessels JT, Koziolk M, Henze E, Müller GA (2011): Endothelial Progenitor Cells (EPC) in Sepsis with Acute Renal Dysfunction (ARD). *Crit Care* 15, 94
- Pattison E, Harrison BJ, Griffiths CE, Silman AJ, Bruce IN (2008): Environmental Risk Factors for the Development of Psoriatic Arthritis: Results from a Case-Control Study. *Ann Rheum Dis* 67, 672-676
- Pehlevan S, Yetkin DO, Bahadır C, Goktay F, Pehlevan Y, Kayatas K, Ince N (2014): Increased Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Psoriatic Arthritis. *Metab Syndr Relat Disord* 12, 43-48
- Polachek A, Touma Z, Anderson M, Eder L (2017): Risk of Cardiovascular Morbidity in Patients with Psoriatic Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69, 67-74
- Rahman MU, Ahmed S, Schumacher HR, Zeiger AR (1990): High Levels of Anti-peptidoglycan Antibodies in Psoriatic and Other Seronegative Arthritides. *J Rheumatol* 17, 621-625
- Rasmussen JE (2000): The Relationship between Infection with Group A Beta Hemolytic Streptococci and the Development of Psoriasis. *Pediatr Infect Dis J* 19, 153-154
- Rauscher FM, Goldschmidt-Clermont PJ, Davis BH, Wang T, Gregg D, Ramaswami P, Phippen AM, Annex BH, Dong C, Taylor DA (2003): Aging, Progenitor Cell Exhaustion, and Atherosclerosis. *Circulation* 108, 457-463
- Raychaudhuri SK, Chatterjee S, Nguyen C, Kaur M, Jialal I, Raychaudhuri SP (2010): Increased Prevalence of the Metabolic Syndrome in Patients with Psoriatic Arthritis. *Metab Syndr Relat Disord* 8, 331-334
- Rehman J, Li J, Parvathaneni L, Karlsson G, Panchal VR, Temm CJ, Mahenthiran J, March KL (2004): Exercise Acutely Increases Circulating Endothelial Progenitor Cells and Monocyte-/Macrophage-Derived Angiogenic Cells. *J Am Coll Cardiol* 43, 2314-2318
- Reich K, Krüger K, Mössner R, Augustin M (2009): Epidemiology and Clinical Pattern of Psoriatic Arthritis in Germany: A Prospective Interdisciplinary Epidemiological Study of 1511 Patients with Plaque-Type Psoriasis. *Br J Dermatol* 160, 1040-1047
- Ritchlin CT (2006): Therapies for Psoriatic Enthesopathy. A Systematic Review. *J Rheumatol* 33, 1435-1438
- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD (2017): Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 376, 957-970
- Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, de Vlam K, Fiorentino D, Fitzgerald O, Gottlieb AB et al. (2009): Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Ann Rheum Dis* 68, 1387-1394
- Rodríguez-Carrio J, de Paz B, López P, Prado C, Alperi-López M, Ballina-García FJ, Suárez A (2014): IFN $\alpha$  Serum Levels are Associated with Endothelial Progenitor Cells Imbalance and Disease Features in Rheumatoid Arthritis Patients. *PLoS One* 9, 86069

- Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB, Parnham J, Smith CH (2013): Incidence of Cardiovascular Disease in Individuals with Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol* 133, 2340-2346
- Scarpa R, Ayala F, Caporaso N, Olivieri I (2006): Psoriasis, Psoriatic Arthritis, or Psoriatic Disease? *J Rheumatol* 33, 210-212
- Scarpa R, Atteno M, Lubrano E, Provenzano G, D'Angelo S, Spadaro A, Costa L, Olivieri I (2011): The Effectiveness and Safety of TNF-Alpha Blockers in the Treatment of Early Psoriatic Arthritis: An Italian Multicentre Longitudinal Observational Pilot Study. *Clin Rheumatol* 30, 1063-1067
- Schuster MD, Kocher AA, Seki T, Martens TP, Xiang G, Homma S, Itescu S (2004): Myocardial Neovascularization by Bone Marrow Angioblasts Results in Cardiomyocyte Regeneration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287, 525-532
- Sharma A, Reddy MH, Sharma K, Dogra S, Vijayvergiya R (2016): Study of Endothelial Dysfunction in Patients of Psoriatic Arthritis by Flow Mediated and Nitroglycerine Mediated Dilatation of Brachial Artery. *Int J Rheum Dis* 19, 300-304
- Shen J, Shang Q, Li EK, Leung YY, Kun EW, Kwok LW, Li M, Li TK, Zhu TY, Yu CM et al. (2015): Cumulative Inflammatory Burden is Independently Associated with Increased Arterial Stiffness in Patients with Psoriatic Arthritis: a Prospective Study. *Arthritis Res Ther* 17, 75
- Shintani S, Murohara T, Ikeda H, Ueno T, Honma T, Katoh A, Sasaki K, Shimada T, Oike Y, Imaizumi T (2001): Mobilization of Endothelial Progenitor Cells in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 103, 2776-2779
- Silber S: Direkte und indirekte NO-vermittelte Stimulation der Endothelialen Progenitor Zellen (EPC): Beschleunigte Endothelialisierung von Koronarstenosen, ein physiologisches Konzept. In: Erdmann E, Lehmann J, Lüderitz B (Hrsg.): Therapie kardialer Erkrankungen – Neues aus Forschung und Klinik. Steinkopff, Darmstadt 2007, 85-110
- Sobchak C, Eder L (2017): Cardiometabolic Disorders in Psoriatic Disease. *Curr Rheumatol Rep* 19, 63
- Soriano ER, McHugh NJ (2006): Therapies for Peripheral Joint Disease in Psoriatic Arthritis. A Systematic Review. *J Rheumatol* 33, 1422-1430
- Soy M, Yildiz M, Sevki Uyanik M, Karaca N, Güfer G, Piskin S (2009): Susceptibility to Atherosclerosis in Patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis as Determined by Carotid-Femoral (Aortic) Pulse-Wave Velocity Measurement. *Rev Esp Cardiol* 62, 96-99
- Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, Hackam DG, Galil R, Lohmann T (2002): Carotid Plaque Area: A Tool for Targeting and Evaluating Vascular Preventive Therapy. *Stroke* 33, 2916-2922
- Spinelli FR, Metere A, Barbati C, Pierdominici M, Iannuccelli C, Lucchino B, Ciciarello F, Agati L, Valesini G, Di Franco M (2013): Effect of Therapeutic Inhibition of TNF on Circulating Endothelial Progenitor Cells in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm* 2013, 537539

Strehlow K, Werner N, Berweiler J, Link A, Dirnagl U, Priller J, Laufs K, Ghaeni L, Milosevic M, Böhm M et al. (2003): Estrogen Increases Bone Marrow-Derived Endothelial Progenitor Cell Production and Diminishes Neointima Formation. *Circulation* 107, 3059-3065

Strober BE, Siu K, Menon K (2006): Conventional Systemic Agents for Psoriasis. A Systematic Review. *J Rheumatol* 33, 1442-1446

Sunbul M, Seckin D, Durmus E, Ozgen Z, Bozbay M, Bozbay A, Kivrak T, Oguz M, Sari I, Ergun T et al. (2015): Assessment of Arterial Stiffness and Cardiovascular Hemodynamics by Oscillometric Method in Psoriasis Patients with Normal Cardiac Functions. *Heart Vessels* 30, 347-354

Tam LS, Shang Q, Li EK, Tomlinson B, Chu TT, Li M, Leung YY, Kwok LW, Wong KC, Li TK et al. (2008): Subclinical Carotid Atherosclerosis in Patients with Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum* 59, 1322-1331

Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, Li M, Leung YY, Kwok LW, Li TK, Yu T, Zhu YE, Wong KC et al. (2008): Cardiovascular Risk Profile of Patients with Psoriatic Arthritis Compared to Controls – the Role of Inflammation. *Rheumatology* 47, 718-723

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

Troitzsch P, Paulista Markus MR, Dörr M, Felix SB, Jünger M, Schminke U, Schmidt CO, Völzke H, Baumeister SE, Arnold A (2012): Psoriasis Is Associated with Increased Intima-Media Thickness – the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Atherosclerosis* 225, 486-490

Vena GA, Vestita M, Cassano N (2010): Can Early Treatment with Biologicals Modify the Natural History of Comorbidities? *Dermatol Ther* 23, 181-193

Verma I, Syngle A, Krishan P (2016): Endothelial Progenitor Cell Biology in Psoriatic Arthritis Patients in the Absence of Traditional Cardiovascular Risk. *Indian J Rheumatol* 11, 14

Voros S, Rinehart S, Qian Z, Joshi P, Vazquez G, Fischer C, Belur P, Hulten E, Villines TC (2011): Coronary Atherosclerosis Imaging by Coronary CT Angiography: Current Status, Correlation With Intravascular Interrogation and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 4, 537-548

Weber T, Auer J, O'rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Lamm G, Stark N, Rammer M, Eber B (2005): Increased Arterial Wave Reflections Predict Severe Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions. *Eur Heart J* 26, 2657-2663

Weber T, Eber B, Zweiker R, Horn S, Sock S, Grüner P, Pichler M, Mayer G, Magometchnigg D, Eisserer G et al. (2008): Pulswellengeschwindigkeit zentraler Blutdruck und Augmentationsindex – "neue" Parameter zur Beschreibung eines Endorganschadens der arteriellen Strombahn bei Hypertonie. Pathophysiologie, Methodikprognostische Bedeutung Empfehlungen. *Journal für Hypertonie – Austrian Journal of Hypertension* 12, 7-13

Werner N, Junk S, Laufs U, Link A, Walenta K, Bohm M, Nickenig G (2003): Intravenous Transfusion of Endothelial Progenitor Cells Reduces Neointima Formation After Vascular Injury. *Circ Res* 93, 17-24

Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, Böhm M, Nickenig G (2005): Circulating Endothelial Progenitor Cells and Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med* 353, 999-1007

Wiell C, Szkudlarek M, Hasselquist M, Møller JM, Vestergaard A, Nørregaard J, Terslev L, Østergaard M (2007): Ultrasonography, Magnetic Resonance Imaging, Radiography, and Clinical Assessment of Inflammatory and Destructive Changes in Fingers and Toes of Patients with Psoriatic Arthritis. *Arthritis Res Ther* 9, 119

Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM (2009): Incidence and Clinical Predictors of Psoriatic Arthritis in Patients with Psoriasis: A Population-Based Study. *Arthritis Rheum* 61, 233-239

Wu S, Li WQ, Han J, Sun Q, Qureshi AA (2014): Hypercholesterolemia and Risk of Incident Psoriasis and Psoriatic Arthritis in US Women. *Arthritis Rheumatol* 66, 304-310

Zhu TY, Li EK, Tam LS (2012): Cardiovascular Risk in Patients with Psoriatic Arthritis. *Int J Rheumatol* 2012, 714321

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz besonders von Herzen meiner Doktormutter, Frau PD Dr. med. S. Patschan für die Vergabe des Promotionsthemas, die Betreuung dieser Arbeit und die freundliche Hilfe bedanken. Die zahlreichen Gespräche und Kritik zu Aufbau und Verbesserung dieser Arbeit werden bei mir in Erinnerung bleiben. Ohne ihre Unterstützung wäre diese Promotionsarbeit niemals erreicht worden.

Ich danke Herrn Prof. Dr. D. Patschan für die viele Diskussionen, die hilfsbereite und wissenschaftliche Betreuung. Unsere Diskussionen habe ich stets als Motivation für die Fortführung dieser Arbeit empfunden. Seine Unterstützung hat zum Gelingen dieser Arbeit in hohem Maße beigetragen hat.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. G. A. Müller ganz herzlich für die Möglichkeit der Durchführung dieser Promotionsarbeit in seiner Klinik.

Ich möchte mich an Frau Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Rotraut Mößner und Dr. med. J. Mohr für die Möglichkeit der Rekrutierung von Psoriasis-Patient/innen bedanken.

Darüber hinaus möchte ich Frau E. Henze, Frau G. Wolf und Frau K. Schwarze, die Mitarbeiterinnen des Labors der Klinik Nephrologie und Rheumatologie des Universitätsmedizin Göttingen sind, meinen besonderen und herzlichen Dank für die freundliche Hilfe und die langjährige Unterstützung aussprechen. Ohne deren Unterstützung wäre diese Promotionsarbeit nicht zustande gekommen.