

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik

der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Das kardiovaskuläre Risiko bei seltenen autoimmunen Erkrankungen:

Antisynthetase-Syndrom und Autoinflammatorische Syndrome

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der

Medizin

der Universitätsmedizin

der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Anna Mandel

aus Danzig

Mainz 2024

Wissenschaftlicher Vorstand:

Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

Tag der Promotion:

31. Januar 2025

## Widmung

Ich widme diese Arbeit meinen Eltern, Grazyna und Siegmund-Anton Klonowski, die in mir den Wissensdurst, den Ehrgeiz und das Durchhaltevermögen durch ihr Beispiel und ihre unermüdliche Unterstützung weckten, forderten und auch in schwierigen Zeiten aufrechterhielten.

# Inhaltsverzeichnis

|   |      |
|---|------|
| Abkürzungsverzeichnis.....  | VI   |
| Abbildungsverzeichnis.....  | VIII |
| Tabellenverzeichnis.....  | IX   |
| 1 Einleitung .....  | 1    |
| 2 Theoretischer Hintergrund .....   | 5    |
| 2.1 Pathomorphologie des kardiovaskulären Risikos.....                                | 5    |
| 2.2 Vaskuläre Veränderungen .....   | 5    |
| 2.2.1 Endotheliale Dysfunktion .....  | 5    |
| 2.2.2 Einfluss des Endothels .....  | 7    |
| 2.2.3 Inflammation .....  | 7    |
| 2.2.4 Progression der Atherosklerose .....  | 9    |
| 2.2.5 Komplikationen der Atherosklerose.....  | 9    |
| 2.2.6 Gefäßsteifigkeit .....  | 10   |
| 2.3 Pathomechanismen des kardiovaskulären Risikos bei rheumatischen Erkrankungen..... | 14   |
| 2.4 Antisynthetase-Syndrom (ASS) .....  | 16   |
| 2.4.1 Pathogenese .....   | 16   |
| 2.4.2 Klinische Symptome und Verlauf.....   | 17   |
| 2.4.3 Antikörper.....   | 17   |
| 2.4.4 Prognose .....  | 17   |
| 2.5 Autoinflammatorische Syndrome (AIS) .....   | 18   |
| 2.5.1 Pathogenese .....   | 19   |
| 2.5.2 Klinische Symptome und Verlauf.....   | 20   |
| 2.5.3 AIS-Entitäten.....  | 20   |
| 2.6 Surrogat-Parameter zur Messung des kardiovaskulären Risikos.....                  | 27   |
| 2.6.1 Pulswellengeschwindigkeit (PWV) .....   | 27   |
| 2.6.2 Ultraschall der hirnersorgenden Gefäße .....                                    | 30   |
| 2.6.3 CV-Scoring-Systeme.....   | 31   |
| 3 Patienten und Methoden.....   | 35   |
| 3.1 Studiendesign .....   | 35   |
| 3.1.1 Studientyp .....  | 35   |
| 3.1.2 Studiengruppen .....  | 35   |
| 3.2 Untersuchte Parameter .....   | 37   |
| 3.2.1 Probandenbezogene Daten.....  | 37   |
| 3.2.2 Krankheitsspezifische Parameter .....   | 37   |
| 3.2.3 Standardlaborparameter.....   | 39   |
| 3.2.4 CV-bezogene Untersuchungen.....   | 41   |
| 3.3 Statistik .....   | 45   |

|       |  |     |
|-------|--|-----|
| 3.3.1 | Statistik für die Antisynthetase-Syndrom-(ASS)-Studie.....   | 45  |
| 3.3.2 | Statistik für die Autoinflammatorische-Syndrome-(AIS)-Studie.....  | 46  |
| 4     | Ergebnisse .....   | 47  |
| 4.1   | Antisynthetase-Syndrom (ASS) .....   | 47  |
| 4.1.1 | ASS-Studie – Analyse der gesamten Probandenkollektive.....   | 47  |
| 4.1.2 | ASS-Studie – Subgruppen-Analyse .....  | 49  |
| 4.1.3 | ASS-Studie – cfPWV, Doppler-Indizes und SCORE.....   | 51  |
| 4.1.4 | SCORE und mSCORE .....   | 53  |
| 4.1.5 | ASS-Studie – Kardiovaskuläre Ereignisse.....   | 53  |
| 4.1.6 | ASS-Studie – Korrelationen der cfPWV und cIMTmax in der ASS-Gruppe .....                                   | 54  |
| 4.2   | Autoinflammatorische Syndrome (AIS) .....  | 57  |
| 4.2.1 | AIS-Studie – Vergleich der AIS- und Kontrollgruppe (Gesamtkollektive).....                                 | 58  |
| 4.2.2 | AIS-Studie – Subgruppen-Analyse 1 – Vergleich sonografischer Parameter.....                                | 59  |
| 4.2.3 | AIS-Studie – Subgruppen-Analyse 2 – Vergleich AIS-Erkrankte ohne<br>Biologikatherapie vs. Kontrollen ..... | 60  |
| 4.2.4 | AIS-Studie – Vergleich von cfPWV, Doppler-Indizes und SCORE.....   | 61  |
| 4.2.5 | AIS-Studie – Korrelationsanalysen.....   | 63  |
| 4.2.6 | SCORE und kardiovaskuläre Ereignisse.....  | 66  |
| 5     | Diskussion.....  | 67  |
| 5.1   | Zusammenfassung der Hauptbefunde .....   | 67  |
| 5.2   | Einordnung in vorhandene Forschungsergebnisse.....   | 68  |
| 5.3   | Pathophysiologische Mechanismen .....  | 70  |
| 5.4   | Klinische Implikationen.....   | 72  |
| 5.5   | Limitationen der Studie .....  | 74  |
| 5.6   | Schlussfolgerungen und Ausblick.....   | 75  |
| 6     | Zusammenfassung .....  | 77  |
| 7     | Anhang .....   | 79  |
| 8     | Literaturverzeichnis.....  | 80  |
| 9     | Danksagung.....  | 104 |
| 10    | Tabellarischer Lebenslauf .....  | 105 |

## Abkürzungsverzeichnis

|                     |   |
|---------------------|---|
| ANA.....            | Antinukleäre Antikörper                     |
| Anti-dsDNA-AK.....  | Autoantikörper gegen doppelsträngige DNA    |
| AoSD .....          | Morbus Still des Erwachsenen                |
| ARS.....            | Aminoacyl-tRNA Synthetasen                  |
| ASS .....           | Antisynthetase-Syndrom                      |
| CAPS.....           | Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom |
| cfPWV .....         | Carotis-femoralis-Pulswellengeschwindigkeit |
| clMT .....          | Carotis-Intima-Media-Dicke                  |
| clMTmax .....       | maximal gemessene clMT                      |
| CRP.....            | C-reaktives Protein                         |
| CT.....             | Computertomografie                          |
| CV.....             | kardiovaskulär                              |
| CVD .....           | Herz-Kreislauf-Erkrankungen                 |
| ESC .....           | European Society of Cardiology              |
| EULAR .....         | European League against Rheumatism          |
| FMF.....            | Familiäres Mittelmeerfieber                 |
| HDL .....           | High-Density-Lipoprotein                    |
| HLA .....           | Humanes Leukozytenantigen                   |
| IFN- $\gamma$ ..... | Interferon $\gamma$                         |
| IIM.....            | Idiopathische inflammatorische Myopathie    |
| IL.....             | Interleukin                                 |
| ILD.....            | Interstitielle Lungenerkrankung             |
| KHK .....           | Koronare Herzerkrankung                     |
| LDL .....           | Low-Density-Lipoprotein                     |
| LRP .....           | LDL-Rezeptor-related Proteine               |
| MDS .....           | Myelodysplastisches Syndrom                 |
| PI .....            | Pulsatilitätsindex                          |
| RA.....             | Rheumatoide Arthritis                       |
| RI .....            | Widerstandsindex                            |
| ROC-Kurve.....      | Receiver Operating Characteristic-Kurve     |
| SLE .....           | Systemischer Lupus Erythematoses            |
| TH1 .....           | Typ-1-T-Helferzellen                        |
| TH2 .....           | Typ-2-T-Helferzellen                        |

TNF- $\alpha$  ..... Tumornekrosefaktor alpha  
TRAPS..... Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom  
Treg..... regulatorische T-Zellen

## Abbildungsverzeichnis

|               |  |    |
|---------------|--|----|
| Abbildung 1:  | Glagov-Phänomen .....  | 11 |
| Abbildung 2:  | Methodik der Carotis-Femoralis Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV) .....   | 28 |
| Abbildung 3:  | European Society of Cardiology-(ESC)-SCORE für Länder mit niedrigem Risiko .....   | 33 |
| Abbildung 4:  | Screening Report des VICORDER® .....   | 41 |
| Abbildung 5:  | Messgeräte und Messtechnik der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) mittels VICORDER® .....   | 42 |
| Abbildung 6:  | Carotis-Femoralis Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV) in der Kontrollgruppe und in der Antisynthetase-Syndrom-(ASS)-Gruppe.....  | 51 |
| Abbildung 7:  | Carotis-Femoralis Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV) in Abhängigkeit vom Alter (A) und von der Herzfrequenz (HF) (B) in der Kontrollgruppe und in der Antisynthetase-Syndrom-(ASS)-Gruppe .....   | 52 |
| Abbildung 8:  | Carotis-Intima-Media-Dicke (cIMT) und Doppler-Indices der Antisynthetase-Syndrom-(ASS)-Gruppe und. Kontroll-Subgruppe .....  | 52 |
| Abbildung 9:  | Vergleich SCORE/mSCORE mit cfPWV und subklinischer Atherosklerose .....  | 53 |
| Abbildung 10: | Vergleich der Carotis-Femoralis Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV) in der Autoinflammatorische-Syndrom-(AIS)-Gruppe ohne Biologika-Therapie und in der Kontrollgruppe (Subgruppen-Analyse 2)..... | 62 |

## Tabellenverzeichnis

|                    |  |           |
|--------------------|--|-----------|
| <i>Tabelle 1:</i>  | <i>Referenzwerte Labor Rheumazentrum Rheinland-Pfalz (RLP).....</i>  | <i>39</i> |
| <i>Tabelle 2:</i>  | <i>Referenzwerte Labor MVZ Koblenz Mittelrhein.....</i>  | <i>40</i> |
| <i>Tabelle 3:</i>  | <i>Charakteristika der Kontroll- und der Antisynthetase-Syndrom-(ASS)-Gruppen im Vergleich .....</i>   | <i>48</i> |
| <i>Tabelle 4:</i>  | <i>Subgruppenanalyse: Charakteristika der Kontroll- und der Antisynthetase-Syndrom-(ASS)-Subgruppen im Vergleich.....</i>  | <i>50</i> |
| <i>Tabelle 5:</i>  | <i>Sonografie-spezifische Daten der Kontroll- und der Antisynthetase-Syndrom-(ASS)-Subgruppen im Vergleich.....</i>  | <i>51</i> |
| <i>Tabelle 6:</i>  | <i>Korrelationen verschiedener Parameter mit den cfPWV- und cIMTmax-Werten in der Antisynthetase-Syndrom-(ASS)-Gruppe.....</i>   | <i>54</i> |
| <i>Tabelle 7:</i>  | <i>Korrelationen verschiedener Parameter mit den RI-und PI-Werten in der Arteria carotis communis und Arteria carotis interna in der Antisynthetase-Syndrom-(ASS)-Subgruppe.....</i> | <i>55</i> |
| <i>Tabelle 8:</i>  | <i>Korrelationen verschiedener Parameter mit den cfPWV- und cIMTmax-Werten in der Kontrollgruppe.....</i>  | <i>57</i> |
| <i>Tabelle 9:</i>  | <i>Charakteristika der Kontroll- und der Autoinflammatorische-Syndrome-(AIS)-Gruppen im Vergleich .....</i>  | <i>59</i> |
| <i>Tabelle 10:</i> | <i>Charakteristika der Kontroll- und der Autoinflammatorische-Syndrome-(AIS)-Gruppen der Subgruppen-Analyse 1 im Vergleich .....</i>   | <i>60</i> |
| <i>Tabelle 11:</i> | <i>Charakteristika der Kontroll- und der Autoinflammatorische-Syndrome-(AIS)-Gruppen der Subgruppen-Analyse 2 im Vergleich .....</i>   | <i>61</i> |
| <i>Tabelle 12:</i> | <i>Vergleich der cfPWV-Werte (m/s) der Autoinflammatorische-Syndrome-(AIS)-Gruppe und der Kontrollgruppe in der Hauptstudie und in der Subgruppen-Analyse 2 .....</i>                | <i>62</i> |
| <i>Tabelle 13:</i> | <i>Vergleich der sonographischen Parameter der Autoinflammatorische-Syndrome-(AIS)-Gruppe und der Kontrollgruppe – Subgruppen-Analyse 1 .....</i>                                    | <i>63</i> |
| <i>Tabelle 14:</i> | <i>Korrelation der Carotis-Femoralis Pulswellengeschwindigkeit-(cfPWV)-Werte mit anderen Variablen in der Autoinflammatorische-Syndrome-(AIS)-Gruppe (n=31).....</i>                 | <i>63</i> |
| <i>Tabelle 15:</i> | <i>Korrelation der Carotis-Intima-Media-Dicke-(cIMT)-Werte mit anderen Variablen in der Autoinflammatorische-Syndrome-(AIS)-Gruppe (Subgruppen-Analyse 1, n=18) ..</i>               | <i>65</i> |
| <i>Tabelle 16:</i> | <i>Korrelationen der cfPWV mit anderen Variablen in der Sonografie-Subgruppe (AIS). 79</i>   |           |

### 1 Einleitung

2017 verstarben laut Schätzungen weltweit 55 Millionen erwachsene Menschen, davon 17.7 Millionen Menschen an Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVD). Damit sind CVD die führende Todesursache. 70 % der CVD gehen auf modifizierbare Risikofaktoren zurück (2). Laut der *Global Burden of Disease Study* von 2019 steigen aktuell die CVD-assoziierten *Disability-adjusted life years (DALYs)* und Todesfälle weltweit weiter an (3). Der erhebliche Anteil der auf modifizierbare Risikofaktoren zurückzuführen ist, verdeutlicht das Potenzial präventiver Ansätze.

Seit mehr als 50 Jahren sind die traditionellen Risikofaktoren (z. B. Bluthochdruck, Bewegungsmangel, Fettleibigkeit, Diabetes, Tabakkonsum, Hypercholesterinämie) bekannt. Bei der Analyse der komplexen CVD-Pathogenese wurden weitere nicht-traditionelle Risikofaktoren wie entzündliche Prozesse und die damit einhergehende Atherosklerose identifiziert. Atherosklerotische Erkrankungen galten lange als ein auf Industrieländer begrenztes Problem; inzwischen kommen sie weltweit vor (4). Verbesserungen im Bereich sanitärer Einrichtungen, bei der Verfügbarkeit von Impfungen und bei der Behandlung akuter Infektionen haben die Prävalenz von übertragbaren Krankheiten in Entwicklungsländern verringert. Stattdessen gewinnen chronische Krankheiten wie die Atherosklerose und ihre Folgen an Bedeutung.

Lange Zeit galten kaukasische männliche Raucher mittleren Alters mit Bluthochdruck und Hypercholesterinämie als besonders herzinfarktgefährdet. Dieses Bild hat sich in den vergangenen Jahrzehnten gewandelt (5). Heute existieren wirksame Therapien zur Behandlung von Bluthochdruck und Dyslipidämien, was die Kontrolle dieser Erkrankungen deutlich verbessert hat (6). Der Rückgang des (Passiv)-Rauchens ist in vielen Gesellschaften beobachtbar. Trotz des weiter bestehenden erhöhten Risikos für Menschen im mittleren Alter sind zunehmend auch jüngere Frauen von Atherosklerose und der koronaren Herzerkrankung (KHK) betroffen. Aufgrund der Alterung der Bevölkerung erhöht sich auch der Anteil an Betroffenen im höheren Alter (7, 8).

Es häufen sich Hinweise, dass eine Atherosklerose nicht alleine durch traditionelle Risikofaktoren verursacht wird. Vielmehr scheinen (auto)inflammatorische Prozesse dabei eine Schlüsselrolle einzunehmen, wodurch Erkrankungen mit chronisch entzündlicher Komponente in den Fokus rücken. Seit Längerem ist das erheblich höhere kardiovaskuläre (CV) Risiko bei Menschen mit Rheumatoider Arthritis (RA) bekannt. Das Risiko für ein CV-Ereignis (z. B. Schlaganfall, Herzinfarkt) ist in dieser Gruppe um 48 % erhöht und das Risiko einer CV-bedingten Mortalität um 50 % (9). Die zugrundeliegenden Mechanismen sind komplex. Die bei rheumatologischen Erkrankungen dysregulierte Immunantwort scheint ein zentraler Bestandteil der Pathogenese zu sein. CVD und RA zeigen Ähnlichkeiten in der Pathogenese auf molekularpathologischer Ebene. Beide Erkrankungen führen zur Veränderung der Zusammensetzung und Funktion von Lipoproteinen, zu einem erhöhten oxidativen Stress und zu einer endothelialen Dysfunktion (10).

Für das Screening und die Diagnostik bei der Normalbevölkerung haben sich traditionelle Risikofaktoren etabliert. Für die Früherkennung und Behandlung der endothelialen Dysfunktion und des CV-Risikos bei Menschen mit rheumatologischen und autoinflammatorischen Erkrankungen, die noch keine CVD-Symptome aufweisen, fehlt dagegen ein allgemein anerkanntes Vorgehen. CVD gehören zu den häufigsten Komorbiditäten und Todesursachen bei Patient:innen mit autoimmunen rheumatologischen Erkrankungen. Betroffene zeigen ein erhöhtes 10-Jahres-Risiko für schwerwiegende CV-Ereignisse (z. B. plötzlicher Herztod, ischämischer Schlaganfall), unabhängig davon, ob zuvor eine KHK vorlag. Besonders gut erforscht ist dieser Umstand für Betroffene von RA. Das Risiko für Patient:innen mit RA und bestehender KHK ist beispielsweise als erheblich größer beschrieben (11). Es ist davon auszugehen, dass die Entwicklung einer Atherosklerose durch der RA zugrundeliegende Autoimmunprozesse inhärent sein könnte. (12, 13) Darüber hinaus ist vermutlich das erhöhte Risiko für Herzversagen und die doppelt so hohe Gesamtmortalität bei RA teilweise auf Myokarderkrankungen zurückzuführen, die mit entzündlichen Prozessen (erhöhte Akute-Phase-Proteine, aktivierte T-Zell-Untergruppen, pro-inflammatorische Zytokine, zirkulierende Auto-Antikörper-(AK)) einhergehen (14). Ähnliche Daten existieren für die Psoriasis-Arthritis, Kollagenosen, Vaskulitiden und eine Vielzahl anderer Erkrankungen des autoimmunen und autoinflammatorischen Formenkreises (12, 15–17). Diese Erkrankungsgruppen greifen die Herzklappen, den Herzmuskel, den Herzbeutel, das kardiale Gefäßsystem und das Reizleitungssystem an und führen zu CV-Manifestationen, die teilweise klinisch unauffällig bleiben und dennoch die Mortalität und Morbidität erheblich erhöhen (18–22).

Das komplexe Zusammenspiel aus Erhöhung der Gefäßsteifigkeit, inflammatorischem Load und Atherosklerose spielt eine wesentliche Rolle für die Morbidität und Mortalität bei CVD; die koronare Atherosklerose bei Betroffenen mit rheumatischen Erkrankungen ist in ihrem Ausmaß, ihrer diffusen Verteilung und schnellen Ausbreitung vergleichbar mit der bei Erkrankten mit Diabetes mellitus (23). Obwohl dieses hohe CVD-Risiko seit Jahrzehnten bekannt ist, erhalten Patient:innen mit rheumatologischen Erkrankungen meist eine schlechtere Primär-/Sekundärprävention in Bezug auf ihr CV-Risiko als andere Hochrisikopatientinnen/-patienten. Seit 2009 empfiehlt die *European League against Rheumatism* (EULAR) ein Screening, die frühzeitige Identifikation von CVD-Risikofaktoren und ein CVD-Risikomanagement speziell für diese Patientengruppe. Für Patient:innen mit RA, Spondylitis ankylosans und Psoriasis-Arthritis wird empfohlen, das CVD-Risiko mindestens alle fünf Jahre und bei größeren Änderungen der Therapiekonzepte zu überprüfen. Zu den weiteren Empfehlungen gehören die Optimierung der Kontrolle der Krankheitsaktivität, Schulungen zur Lebensführung und das Screening auf asymptomatische atherosklerotische Plaques (z. B. Carotis-Ultraschall) (24).

2022 wurden die EULAR-Empfehlungen für Patient:innen mit Gicht, Vaskulitis, systemischer Sklerose, Myositis, Mischkollagenosen, Sjögren-Syndrom, Systemischem Lupus erythematodes (SLE) und An-

tiphospholipid-Syndrom publiziert (25). Darin wird die Bedeutung regelmäßiger Vorsorgeuntersuchungen und des Managements von modifizierbaren Faktoren betont. Mehrere Empfehlungen stützen sich auf Expertenmeinungen, da hochwertige Studien weitgehend fehlen. In Ermangelung validierter rheumasppezifischer Methoden wird die Verwendung allgemeiner Instrumente zur CVD-Vorhersage empfohlen. Es besteht jedoch ein Konsens, dass für die Bewertung des CVD-Risikos bei Patient:innen mit rheumatischen Erkrankungen spezifische Screening-Methoden erforderlich sind.

Für die RA existiert eine solide wissenschaftliche Grundlage für die Stratifikation des CV-Risikos der Betroffenen. Zu den Instrumenten zählen ein von der EULAR vorgeschlagener Multiplikator, der den ESCSCORE bei RA-Patient:innen mit dem Faktor 1,5 multipliziert, der QRISK2 oder der *Expanded cardiovascular Risk Score for RA* (ERS-RA) der mit Hilfe des *Consortium of Rheumatology Researchers of North America Registers* validiert wurde. Obwohl die Eignung der Scores zur Risikovorhersage nicht allgemein anerkannt ist (26, 27), sind sie für die präventive Versorgung der Betroffenen ein Schritt in die richtige Richtung. Auch für andere rheumatologische Erkrankungen (z. B. SLE, Spondyloarthritis (SpA)) wurde ein erhöhtes CV-Risiko dokumentiert (28, 29). Für seltenere rheumatologische Erkrankungen ist ein erhöhtes CV-Risiko pathophysiologisch wahrscheinlich, jedoch existieren kaum Daten. Insbesondere mehrere Organsysteme betreffende Erkrankungen können mit CV-Komorbiditäten vergesellschaftet sein. Dennoch ist die Forschungslage zu Komorbiditäten bei seltenen autoimmunen und autoinflammatorischen Erkrankungen stark limitiert. In dieser Arbeit liegt der Fokus auf den Erkrankungen Antisynthetasesyndrom und den autoinflammatorischen Syndromen. Beide Erkrankungen erfahren zunehmend ein besseres Verständnis auf molekularpathologischer Ebene (30–33) und auch die Therapieoptionen entwickeln sich weiter (34–36). Es ist jedoch davon auszugehen, dass kardiovaskuläre Komorbiditäten bei beiden Erkrankungsgruppen eine wichtige Rolle spielen könnten – auch eine Limitation der Lebenszeit, und bzw. oder der Lebensqualität ist denkbar. Im Kontext gut etablierter Präventionsprogramme kardiovaskulärer Erkrankungen sowie bewährten medikamentösen Therapieoptionen ist die Detektion eines möglichen Risikos besonders bedeutsam: Sollten diese Patient:innen tatsächlich ein erhöhtes Risiko aufweisen, könnte die Implementierung präventiver Maßnahmen ein vergleichsweise einfaches Mittel sein, die Lebensrealität dieser Menschen langfristig und nachhaltig positiv zu beeinflussen.

### **Ziel dieser Arbeit**

Für ein sinnvolles Angebot präventiver Konzepte für Patient:innen mit rheumatologischen Erkrankungen und potenziell hohem CV-Risiko ist eine Stratifikation essenziell (37, 38). Für viele Erkrankungen des rheumatologischen Formenkreises ist ein solches Risiko aufgrund der Pathomechanismen zwar anzunehmen, für seltene Erkrankungen mit niedrigen Fallzahlen fehlen aber belastbare Daten. Eine adäquate Diagnostik der hochindividuellen Krankheitsverläufe ist essenziell, um Betroffene zu identifizieren, die

von einer intensivierten Prävention profitieren können, bevor die CVD symptomatisch wird. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Klärung der Frage, ob das Antisynthetase-Syndrom (ASS) und autoinflammatorische Syndrome (AIS) ein höheres CV-Risiko zeigen. Weiter wird geprüft, ob in der Klinik etablierte Score-Systeme bei diesen Erkrankungen anwendbar sind und ob andere diagnostische Mittel sich für diese Aufgabe besser eignen. Die Daten sollen als Grundlage für eine verbesserte Prävention von CV-Ereignissen bei den Betroffenen dienen.

## 2 Theoretischer Hintergrund

### 2.1 Pathomorphologie des kardiovaskulären Risikos

Ein erhöhtes CV-Risiko umfasst eine Vielzahl pathomorphologischer Aspekte, die sich auf die Struktur und Funktion des Herzens und der Blutgefäße auswirken können. Es handelt sich um ein komplexes Zusammenspiel einer Vielzahl an Mechanismen, die strukturelle, funktionelle, humorale und hämodynamische Veränderungen verursachen, die schlussendlich die Wahrscheinlichkeit der Betroffenen erhöhen können, ein kardiovaskuläres Ereignis wie einen Schlaganfall oder einen Herzinfarkt zu erleiden. (39) Das Herz betreffend können eine linksventrikuläre Hypertrophie, Fibrose und eine Herzinsuffizienz sowohl Folgen dieser Prozesse sein, als auch das Fortschreiten der Erkrankung beispielsweise durch eine Änderung der Hämodynamik weiter befeuern. (3) Mikro- und makrovaskuläre Veränderungen des Gefäßsystems betreffen alle Ebenen von der Nährstoff- und Sauerstoffversorgung des Gewebes über endotheliale Dysfunktion bis zur hämodynamisch relevanten Belastung des gesamten Systems (40, 41). Inwieweit autoimmune und autoinflammatorische Prozesse an diesen Prozessen beteiligt sind, wird gesondert behandelt.

### 2.2 Vaskuläre Veränderungen

Das Gefäßsystem ist in diesem Kontext in erster Linie von einem Zusammenspiel aus Atherosklerose, endothelialer Dysfunktion, Gefäßsteifigkeit, mikrovaskulären Veränderungen und systemischer Entzündung betroffen. (5)

Bei der Atherosklerose handelt es sich um eine Ansammlung von Fetten, nekrotischem Material und Zelldetritus in der innersten Schicht der Arterien (Intima). Der Begriff Atherosklerose (grch. athero = Weizengrütze) spiegelt das Aussehen des Fettmaterials im Kern der atherosklerotischen Plaque wider (42). Mit zunehmendem Alter kann die atherosklerotische Plaque faseriger werden und Kalzium anreichern. Fortgeschrittene atherosklerotische Plaques können in das Arterienlumen hineinragen, den Blutfluss behindern und so zu einer Gewebeischämie führen. (43) Atheromatöse Plaques, die keine Obstruktion verursachen, können rupturieren und die Bildung eines Thrombus provozieren. Dieser kann ebenfalls das Lumen obstruieren und eine akute Ischämie verursachen (44).

#### 2.2.1 Endotheliale Dysfunktion

Im Frühstadium der Atherosklerose kommt es zu einer Funktionsstörung des Endothels, oft als Reaktion auf Faktoren wie Bluthochdruck oder Rauchen. Das Endothel kleidet nicht nur die Blutgefäße aus, sondern reguliert auch den Gefäßtonus und hat gerinnungs- und entzündungshemmende Funktionen. (44) Bei einer endothelialen Dysfunktion erhöht sich die Expression pro-inflammatorischer Zytokine und zellulärer Adhäsionsmoleküle (45). Zusätzlich wird das Endothel permeabler, sodass durch Zytokine angelockte Entzündungszellen (z. B. Monozyten) in die Gefäßwand eindringen. Dieser Prozess wird durch

zelluläre Adhäsionsmoleküle erleichtert: Selektine z.B. werden unter anderem von aktivierten Endothelzellen, Thrombozyten und Leukozyten abgegeben und vermitteln die Rekrutierung und Adhäsion der Leukozyten an der Endotheloberfläche. Integrine, und hier besonders Integrin- $\alpha 4\beta 1$  und Integrin- $\alpha L\beta 2$ , binden am vaskulären Zelladhäsionsmolekül VCAM-1 und interzellulären Zelladhäsionsmolekül ICAM-1 auf Endothelzellen. Diese vermitteln auch, gemeinsam mit Platelet-Endothelial Cell Adhesion Molecule-1 (PECAM-1) die Transmigration von Leukozyten durch das Endothel (43).

Darüber hinaus gelangen auch kleine Lipidmoleküle in die subendotheliale Schicht. Zusätzlich zu den traditionellen Risikofaktoren lösen auch Entzündungen eine endotheliale Dysfunktion aus (46). Erhöhte Zytokin-Konzentrationen, wie z. B. Tumornekrosefaktor alpha (TNF- $\alpha$ ) beeinträchtigen die endothelabhängige Gefäßerweiterung (47).

Bei der sich auf dem Boden der endothelialen Dysfunktion entwickelnden Atherosklerose, spielen Low-Density-Lipoproteine (LDL) eine führende Rolle. Die von einem Phospholipid-Mantel mit Apolipoprotein B umhüllten LDL-Partikel transportieren Cholesterin (LDL-C) im Blut. Vermutlich entwickelt sich eine Atherosklerose seltener, wenn die LDL-C-Konzentration den physiologischen Bedarf nicht übersteigt (48). Laut Bevölkerungsstudien und Untersuchungen zu pharmakologischen Interventionen reichen 20–30 mg/dl (etwa 0,5–0,8 mmol/l) LDL-C aus (49). In modernen Gesellschaften übersteigt die Cholesterinaufnahme häufig den biologischen Bedarf des Organismus (50, 51). Die langfristige kumulative Belastung einer Arterie mit LDL ist ein Hauptfaktor für die Entstehung und das Fortschreiten der Atherosklerose. Das *European Atherosclerosis Society Consensus Panel* bekräftigte 2017 den kausalen Zusammenhang von LDL und Atherosklerose (52).

Der Mechanismus der Entstehung der Atherosklerose durch übermäßiges LDL ist jedoch ungeklärt. Laut aktueller Datenlage fördern oxidierte LDL-Partikel die Atherogenese (53, 54). LDL-Partikel können u. a. durch die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies in der Intima durch Metallionen-Katalyse über die Fenton-Reaktion modifiziert werden. Bei der Oxidation von Arachidonsäure-haltigen LDL-Phospholipiden entstehen pro-inflammatorische Phospholipide, die vom angeborenen Immunsystem erkannt werden (54). Der Anstieg von zellulärem Cholesterin verringert die Expression von Scavenger-Rezeptoren mit hoher Kapazität für LDL-Partikel oder von hochaffinen LDL-Rezeptoren nicht. Durch die folgende Überladung der Makrophagen mit Cholesterin-Estern entstehen die für frühe atherosklerotische Läsionen kennzeichnenden Schaumzellen. Die meisten Theorien zur Entstehung der Atherosklerose gehen von einer kausalen Rolle oxidierter LDL-Partikel bei der Schaumzellbildung aus. Bestandteile oxidierter LDL-Partikel induzieren Entzündungen und beinhalten Neo-Epitope, die die humorale adaptive Immunantwort stimulieren (55). Trotz der Fülle an experimentellen Daten, die diese Abfolge der Ereignisse unterstützt, fehlt der endgültige Beweis dafür, dass oxidierte LDL-Partikel eine Atherosklerose beim

Menschen auslösen (44). Laut einer Studie lösen native LDL-Partikel stärker als oxidierte LDL-Partikel T-Zell-Reaktionen aus, die vermutlich an der Atherogenese beteiligt sind (56).

Das LDL reichert sich aufgrund einer gestörten Barrierefunktion des Endothels in der Arterienwand an und wird durch Makromoleküle der extrazellulären Matrix in der Intima fixiert (57). Daher ist auch eine durch aggregierte LDL-Partikel vermittelte Atherogenese denkbar: Bei der Ansammlung im subendothelialen Raum binden LDL-Partikel an intimale Proteoglykane und bilden Aggregate. Diese Aggregate gelangen über LDL-Rezeptor-related Proteine (LRP) in glatte Muskelzellen. Mitglieder der LRP-Superfamilie zeigen wie Scavenger-Rezeptoren, aber anders als der klassische LDL-Rezeptor bei einem Cholesterin-Überangebot keine verminderte Expression. Daher können sich Lipide in glatten Muskelzellen und Makrophagen anreichern, was zur Progression der Läsion beiträgt (58).

Die Konzentration von High-Density-Lipoprotein (HDL) korreliert laut epidemiologischer Beobachtungsstudien negativ mit dem Risiko für CV-Ereignisse. Humangenetische Studien sprechen jedoch eher nicht für eine schützende Rolle von HDL (59); ebenso konnten Therapieansätze zur HDL-Erhöhung CV-Ereignisse nicht verhindern (43). Es häufen sich Hinweise für eine kausale Rolle der Triglycerid-reichen Lipoproteine bei der Atherosklerose (60). Die Ergebnisse von epidemiologischen Beobachtungsstudien und humangenetischen Studien unterstützen die Verbindung zwischen Lipoprotein(a) (Lp(a)) und dem atherosklerotischen Risiko (61).

### 2.2.2 Einfluss des Endothels

Veränderungen der Intima treten früh in der Atherogenese auf (54). Die Exposition gegenüber atherogenen Risikofaktoren beeinträchtigt die endotheliale Produktion endogener Vasodilatoren (62). Die Endothelfunktion wird auch durch die lokale Hämodynamik beeinflusst: Änderungen des Blutflusses werden durch flussabhängige Ionenkanäle oder Transmembranproteine (z. B. Integrine) erkannt. Abnorme Strömungsmuster stören die atheroprotektive Funktion des Endothels sowie die tonische Vasodilatation und beeinträchtigen anti-thrombotische / entzündungshemmende Mechanismen (63). Atherosklerotische Plaques bilden sich häufig an Stellen mit gestörter Blutströmung; Abschnitte mit laminarer Strömung sind seltener betroffen (64). Der endotheliale Monolayer spielt aufgrund seiner homöostatischen Eigenschaften eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Atherosklerose.

### 2.2.3 Inflammation

Weitere Risikofaktoren für eine Atherogenese sind Bluthochdruck, Tabakkonsum und das metabolische Syndrom, das durch eine Kombination aus gestörtem Kohlenhydrat-Stoffwechsel, Hypertonie, Dyslipoproteinämie und Adipositas definiert ist. (65) Ähnlich wie bei LDL sind auch hier die Mechanismen, die diese Risikofaktoren mit der Atherogenese verbinden, noch nicht vollständig geklärt. Sie sind jedoch direkt oder indirekt an der Entzündungsaktivierung beteiligt. Die durch die Inflammation veränderte die Funktion der Zellen der Arterienwand fördert die Entstehung der Atherosklerose (66).

Laut neuerer Studien spielt die T-Zell-Immunantwort eine Rolle bei der Entstehung von Bluthochdruck und Atherosklerose (67). Tabakrauch verursacht eine Entzündungsreaktion in den Atemwegen und Alveolen. Viszerales Fettgewebe, eine häufige Begleiterscheinung von Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2, weist eine chronisch entzündliche Aktivität auf, die durch dysfunktionale Adipozyten, die entzündliche Adipokine sezernieren, und durch die Infiltration von Immunzellen, die über Zytokine und Chemokine pro-inflammatorische Signale aussenden, ausgelöst und aufrechterhalten wird (68–70).

Extravaskuläre Entzündungsherde können sich auf anatomisch entfernte Arterienwände auswirken, da sie lösliche Entzündungsmediatoren (z. B. Zytokine) freisetzen, die Zellen in der Intima aktivieren (71). Entzündungsmarker wie das C-reaktive Protein (CRP) haben eine prädiktive Bedeutung für das CV-Risiko und steigen gemeinsam mit etablierten CV-Risikofaktoren an (72). Die Datenlage zum Zusammenhang zwischen dem CRP-Spiegel und der Atherosklerose ist jedoch uneinheitlich (73, 74). Ein möglicher Mechanismus der aktiven Rolle von CRP bei der Atherosklerose ist die Aktivierung des Komplementsystems und die Induktion pro-inflammatorischer Zytokine wie Interleukin-(IL)-6 (75, 76). Dieser Zusammenhang wurde in anderen Studien jedoch nicht nachgewiesen (77, 78). Die Rolle weiterer Entzündungsmarker (z. B. Fibrinogen, Metalloproteinase-9, TNF- $\alpha$ ) ist noch unklar und bedarf weiterer Forschung.

Umfangreiche Untersuchungen belegen die Rolle der adaptiven Immunsystems bei der Atherogenese. Atherosklerotische Läsionen enthalten T-Lymphozyten und aktivierende Marker des adaptiven Immunsystems (56). Einige T-Zell-Subtypen (z. B. Typ-1-T-Helferzellen (TH1)) fördern die Atherosklerose, während andere (z. B. regulatorische T-Zellen (Treg)) die Atherogenese abmildern (79). Pro-inflammatorische Zytokine (TNF- $\alpha$ , Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), IL-2) sezernierende TH1-Lymphozyten dominieren gegenüber TH2-Lymphozyten, die entzündungshemmende Mediatoren wie IL-4, IL-5 und IL-10 ausschütten (80). Sie sind bereits in der arteriellen Intima bei einjährigen Kindern in *fatty streaks* nachweisbar (80). Zytotoxische CD8<sup>+</sup>-T-Zellen treten ebenfalls in atheromatösen Läsionen auf, sind aber weit weniger häufig (80). Die Bedeutung der T-Zellen bei der Atherosklerose wird durch Tierstudien unterstützt, in denen die Depletion von CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-T-Zellen die Bildung von *fatty streaks* bei C57BL/6-Mäusen verringerte. Nachkommen von homozygoten Apolipoprotein-E-*Knockout*-Mäusen (APO-E<sup>-/-</sup>) und immundefizienten homozygoten Mäusen (*Severe combined immunodeficient* (SCID)-Mäusen) zeigten im Vergleich zu immunkompetenten Apo-E<sup>-/-</sup>-Mäusen eine 73 %-ige Reduktion der *fatty streaks* in der Aorta (81, 82).

Die aktuelle Datenlage liefert überzeugende Beweise für einen engen Zusammenhang zwischen der Inflammation bzw. immunvermittelten Mechanismen und der Pathogenese der Atherosklerose. Die inflammatorischen Mechanismen, die bei autoimmunen und autoinflammatorischen Erkrankungen in diesem Kontext eine Rolle spielen, werden gesondert betrachtet.

### 2.2.4 Progression der Atherosklerose

Nach der Etablierung einer atherosklerotischen Plaque lagert sich weiteres Lipid-haltiges Material an. Die Rolle der Makrophagen als Vorläufer der Schaumzellen in atheromatösen Läsionen wird teilweise in Frage gestellt. Laut neuerer Daten könnten Schaumzellen auch durch eine Metaplasie glatter Muskelzellen entstehen (83). Die Migration von in Atherom-gefährdeten Lokalisationen des Blutgefäßsystems in großer Zahl vorkommenden glatten Muskelzellen von der Media in die Intima führt zu ihrer Akkumulation in der wachsenden atheromatösen Plaque. Durch Proliferation machen diese Zellen und ihre extrazelluläre Matrix mit der Zeit einen großen Teil des Volumens der atherosklerotischen Plaque aus (83). Zusätzlich enthalten die Plaques interstitielles Kollagen, Elastin, Proteoglykane, Glykosaminoglykane und Lipoproteine. Auch infiltrierende inflammatorische Leukozyten können in der Läsion proliferieren. Unter den Immunzellen dominieren Makrophagen, daneben kommen T-Lymphozyten in den Läsionen vor. TH1-Zellen produzieren das die Atherosklerose fördernde IFN- $\gamma$ , TH2-Zellen dagegen entzündungshemmende Zytokine wie IL-10. Regulatorische-T-(Treg)-Zellen sezernieren den Transforming-Growth-Factor  $\beta$ , der die Entzündung und die Proliferation glatter Muskelzellen begrenzt und die interstitielle Kollagen-Synthese fördert (79, 80). Erreichen atherosklerotische Plaque-Bestandteile benachbarte Lymphknoten, dienen sie als Antigene für T- und B-Zellen. Andere atherosklerotische Plaque-Bestandteile (z. B. Zytokine) können Immunreaktionen in diesen Lymphknoten modulieren (84).

Bei fortgeschrittener Erkrankung entstehen tertiäre lymphatische Strukturen (z. B. ektopische Lymphoid-Aggregate). Hier produzieren differenzierte B-Zellen (Plasmazellen) große AK-Mengen gegen LDL-Partikelbestandteile (85). Makrophagen und glatte Muskelzellen bilden nach dem programmierten Zelltod den nekrotischen Kern des fortgeschrittenen Atheroms (86). Eine gestörte Clearance des Zelldetritus bei einer defekten Efferozytose trägt zur Bildung des nekrotischen Kerns bei (87).

Im weiteren Verlauf verkalken viele atherosklerotische Plaques. Die Kalzium-Ansammlung in Atheromen ist auf eine Dysregulation und eine gestörte Clearance zurückzuführen (88). Der Mineralisierungsprozess in atherosklerotischen Plaques ähnelt den Prozessen bei der Knochenbildung. Eine fleckige Verkalkung geht mit einer mechanischen Instabilität der Plaques einher und kann eine Ruptur und Thrombose provozieren.

### 2.2.5 Komplikationen der Atherosklerose

Während des Krankheitsverlaufs dehnen sich die atherosklerotische Plaque radial in abluminaler (vom Lumen wegführend) Richtung aus, wobei das Kaliber des arteriellen Lumens erhalten bleibt. Bei dem mit dem Fortschreiten der Läsion einhergehenden Umbau der Arterienwand produzieren glatte Muskelzellen Proteinasen, die Bestandteile der extrazellulären Matrix der Arterien abbauen. Schließlich beginnt die wachsende atherosklerotische Plaque das arterielle Lumen einzuengen, wodurch der Blutfluss

eingeschränkt wird. Die Ruptur atherosklerotischer Plaques ist der häufigste Auslöser einer akuten Thrombose der Herzkranzgefäße, die einen Herzinfarkt zur Folge hat (89, 90).

Gerissene atherosklerotische Plaques haben häufig große Lipid-Kerne, die von einer dünnen Faserkappe (<60 µm) bedeckt sind. Solche Läsionen werden als "vulnerable Plaques" bezeichnet (90), Plaques mit begrenzter Lipid-Akkumulation und stärkerer Faserkappe dagegen als "stabile Plaques". Diese Klassifizierung wird der Komplexität der Mechanismen der Destabilisierung atherosklerotischer Plaques vermutlich nicht gerecht und wird zunehmend in Frage gestellt (91).

Bei der Ruptur geben atherosklerotische Plaques ihren Inhalt in den Blutkreislauf ab. Thrombogenes Material im Plauekern, insbesondere der von Makrophagen / glatten Muskelzellen produzierte *Tissue Factor*, löst eine Thrombose aus. Die Thrombose ist die gefürchtetste Komplikation der Atherosklerose.

Zusammen mit der lokal gestörten homöostatischen Funktion des luminalen Endothels lösen persistierende, okklusive Thromben ischämische Insulte (z. B. akutes Koronarsyndrom, Schlaganfall) aus und tragen zur kritischen Ischämie und zu Komplikationen bei einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) bei. Arterielle Thromben entstehen durch die Thrombin-vermittelte Bildung von Fibrin aus Fibrinogen. Weiter aktiviert Thrombin die Thrombozyten-Aggregation, die zur Gerinnselbildung beiträgt.

Unter physiologischen Bedingungen verfügt das arterielle Endothel über Eigenschaften, die die Gerinnselbildung verhindern und die Thrombololyse fördern (63). Dazu tragen Thrombomodulin und Heparansulfat-Proteoglykane auf der Endotheloberfläche sowie die endotheliale Produktion von Stickstoffmonoxid und Prostazyklin bei. Weiter verhindern Plasminogen-Aktivatoren vom Urokinase- bzw. Gewebetyp die Persistenz von Thromben durch eine Förderung der Fibrinolyse. Eine endotheliale Dysfunktion, wie sie beim Vorliegen atherosklerotischer Risikofaktoren oder bei entzündlicher Aktivierung auftritt, beeinträchtigt diese homöostatischen Eigenschaften. In dieser Situation produzieren Endothelzellen *Tissue Factor*, der starke prokoagulatorische Eigenschaften besitzt, und Plasminogenaktivator-Inhibitor 1, der als endogener Inhibitor der Fibrinolyse fungiert (92).

### 2.2.6 Gefäßsteifigkeit

Die Gefäßsteifigkeit ist ein wichtiger, unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Komplikationen und kommt durch ein komplexes Zusammenspiel aus strukturellen und funktionellen Veränderungen zustande (93). Mit einer Zunahme atherosklerotischer Veränderungen in der Gefäßwand nimmt die Stenosierung des Lumens zu. Diese Stenosierung verläuft aber nicht proportional zur Plaquegröße. Zunächst vergrößert sich der Außendurchmesser des Gefäßes; daher vergrößert sich bis zu einem Stenosegrad von ca. 20 % das Lumen. Die zugrundeliegenden Prozesse finden in erster Linie in der Tunica intima und in der Membrana elastica interna statt. Erst ab einem Stenosegrad von 30–40 % verringert

sich das reelle Lumen des Gefäßes zunehmend (siehe Abbildung 1). Dieser Verlauf wird nach dem Erstbeschreiber als Glagov-Phänomen beschrieben (94).

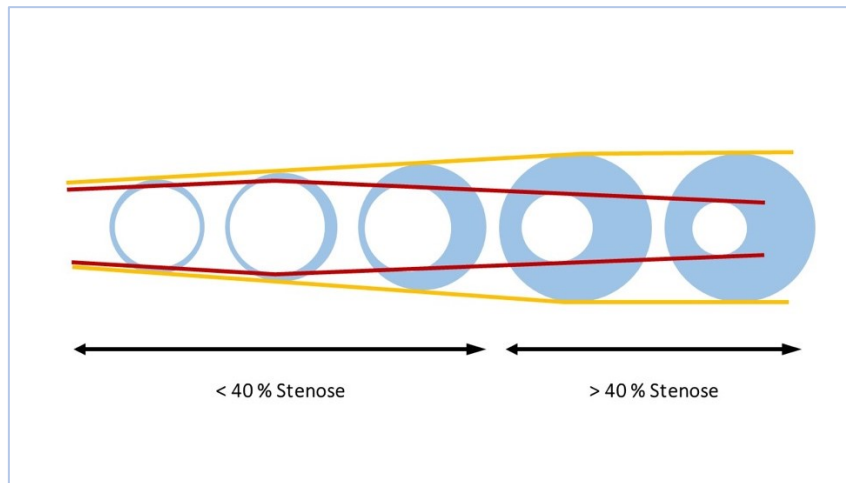


Abbildung 1: Glagov-Phänomen

*Zunehmende Plaques (blau) führen zunächst zu einer exzentrischen Größenzunahme des Gefäßes, das reelle Lumen (weiß) bleibt konstant bzw. vergrößert sich durch Überkompensation. Erst ab einem Stenosegrad von ca. 40 % wird das reelle Lumen deutlich eingeengt. Eigene Illustration, angelehnt an Wentland et al. (1)*

Weiterhin kommt es beispielsweise bei Patient:innen mit persistierender Hypertonie durch die biomechanische Belastung und pulsatilen Stress zu einer Verschiebung des Kollagen/Elastin-Ratios; Matrix-Metalloproteinasen (MMPs), die durch entzündliche Prozesse aktiviert werden, spielen eine Schlüsselrolle beim Abbau von Elastin (95). Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems begünstigt eine Proliferation von glatten Muskelzellen und eine Erhöhung der Kollagenfasern. Diese Prozesse werden von inflammatorischen Prozessen und oxidativem Stress sowie metabolischen, genetischen und epigenetischen Faktoren beeinflusst (93). Mechanischer Stress und bzw. oder genetische Varianten der Elastinstruktur führen zu einer Stressruptur der Elastinfasern, welche als Fokus für eine Kalzifikation dienen können. Dieser Prozess ist bei ebenfalls bestehender Inflammation deutlich beschleunigt (96). Die Assoziation der Kalzifikation mit der Inflammation sowie der Gefäßsteifigkeit konnte sowohl am Mausmodell (97) als auch in einer Fluorodeoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie (98) gezeigt werden. Die bildgebenden Verfahren können keine Mikrokalzifikation darstellen, eine Verbindung mit der Makrokalzifikation scheint jedoch plausibel. Es ist unklar, ob chronische Inflammation von einem anderen Stimulus als der Atherosklerose eine Kalzifikation fördert. Fest steht, dass eine Assoziation der Kalzifikation der Tunica media mit Inflammation dokumentiert ist. (98)

Die Migration und Proliferation von glatten Muskelzellen in die Media spielt eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Gefäßsteifigkeit. Sie migrieren bereits in der frühen Phase der Atherosklerose als Reaktion auf entzündliche Signale und Verletzungen, vermittelt durch eine Vielzahl an Wachstumsfaktoren wie Platelet-Derived-Growth-Factor und Zytokinen. Im Verlauf der Proliferation synthetisieren sie

extrazelluläre Matrixproteine wie Kollagene, Elastine und Proteoglykane und tragen zur Bildung und Stabilisierung der atherosklerotischen Plaque sowie zum Gefäßumbau (Remodeling) bei (99). Hierbei können die glatten Muskelzellen mechanosensitiv auf ihre Umgebung reagieren; dies erfolgt hauptsächlich über die Achse aus extrazellulärer Matrix, Integrinen und dem Zytoskelett auf Ebene der Fokalkontakte. Die Bildung und der Abbau dieser Fokalkontakte ist ein dynamischer Prozess, bei dem Integrine bidirektional in der Lage sind, extrazelluläre Bestandteile und intrazelluläre Aktinfilamente zu koppeln und damit als Knotenpunkte für die Übertragung mechanischer und biologischer Signale fungieren (93). Es besteht eine Verbindung zwischen der Kontraktilität der glatten Muskelzellen und Integrin-basierten Fokalkontakten, die im Mausmodell mit der Gefäßsteifigkeit der Arteria carotis in Verbindung gebracht wird (100).

In der Regulation des Blutdrucks sind kleine Arterien und Arteriolen eine wichtige Stellschraube. Die auch als präkapillären Widerstandsgefäße bezeichneten Gefäße können den Blutdruck massiv beeinflussen. Der periphere Widerstand in kleinen Arterien (Durchmesser Lumen  $<350\ \mu\text{m}$ ) und Arteriolen (Durchmesser Lumen  $<100\ \mu\text{m}$ ) sind für 45% bis 50% des totalen peripheren Widerstands verantwortlich, während Kapillaren ( $\approx 7\ \mu\text{m}$  Durchmesser) für etwa 23% bis 30% verantwortlich sind (101, 102). Nach Poiseuilles Gesetz ist der Widerstand umgekehrt proportional zum Radius in der vierten Potenz, demnach führt bereits eine kleine Änderung des Lumenradius, unabhängig ob diese strukturell oder funktionell verursacht ist, zu einer erheblichen Änderung des Durchflusses. (103) Im Rahmen dieser Veränderungen kommt es zunächst zu einer funktionellen Rarefizierung der kleinen Gefäße, in der der Anteil der nicht perfundierten Gefäße steigt. Im Verlauf kann dies in einer strukturellen Rarefizierung münden, also der anatomischen Abwesenheit dieser Gefäße die sich in vivo kapillarmikroskopisch an der Nagelfalz beobachten lässt (95). Ursächlich ist ein Zusammenspiel mehrerer Mechanismen: Zum einen kommt es durch mechanische Belastung der Blutgefäße zu Scherkräften auf der Ebene der Endothelzellen in der Intima, wodurch eine endotheliale Dysfunktion verursacht wird. Weiterhin kann die dysfunktionale Endothelzellschicht die Freisetzung vasoaktiver Substanzen wie Stickstoffmonoxid beeinträchtigen, welches neben der Gefäßerweiterung auch einen Einfluss auf die Angiogenese nimmt (104).

Die Anwesenheit und Last mikrovaskulärer Schäden sind ein Prädiktor für eine ungünstige langfristige kardiovaskuläre Prognose: Bei Menschen mit angiographisch gesunden oder nur minimal erkrankten Koronarien ist eine reduzierte koronare Flussreserve, welche als Indikator für eine mikrovaskuläre Dysfunktion im Myokard angesehen wird, ein unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse innerhalb des nächsten Jahrzehnts. (105)

Beim Gesunden hat die Elastizität der Aorta den Effekt, dass sie die Pulsatilität des ventrikulären Auswurfs abfängt, sodass aus dem pulsatilen ein gleichmäßigerer kontinuierlicher Fluss entsteht. Dies reduziert die energetischen Kosten der Organperfusion und minimiert die pulsatile Belastung auf der Ebene der peripheren Mikrozirkulation (106). Nimmt die arterielle Steifigkeit zu, kommt es zu einer Störung der Wellenreflexion und zu veränderten Druckverhältnissen zwischen zentralen und peripheren Arterien und zu einer Erhöhung der Pulswellengeschwindigkeit. Die zentrale Druckkurve wird durch einen Inflektionspunkt charakterisiert, der die Druckwelle in einen frühen systolischen Gipfel und einen nachfolgenden Gipfel unterteilt. Der zweite Gipfel wird durch die Rückkehr der reflektierten Welle aus der Peripherie verursacht. Aufgrund der erhöhten Pulswellengeschwindigkeit kehrt die reflektierte Welle früher in den zentralen Kreislauf zurück, was zur Verstärkung der primären Welle in der Systole und nicht in der Diastole führt. Dies resultiert in einem Anstieg des zentralen systolischen und Pulsdrucks, die beide eng mit Schäden an Zielorganen assoziiert sind(103).

Die Wechselwirkung von makrovaskulären und mikrovaskulären Veränderungen lassen sich am Beispiel der Beziehung zwischen makrovaskulären Veränderungen und Gefäßremodeling in der Netzhaut zeigen, die der zerebralen Mikrozirkulation ähnelt. Die nicht-invasive Messung des Verhältnisses von Media zu Lumen der Netzhautarteriolen mittels Laser-Doppler-Scanning-Flowmetrie kann ähnliche prognostische Informationen liefern wie die mikromyographische Messung größerer subkutaner Arteriolen (107). Im Myokard trägt die Wechselwirkung zwischen makrovaskulären und mikrovaskulären Veränderungen zur Pathophysiologie kardiovaskulärer Erkrankungen bei; eine verringerte Perfusion des großen epikardialen und somit intramyokardialen präkapillären Koronargefäßbaums während der Diastole ist eine Folge der augmentierten zentralen Pulsation und führt zu einer verringerten koronaren Flussreserve, einem Surrogatmarker für hypertensive Herzsäden (108). Die Rarefizierung und das Remodeling der intramyokardialen Koronararterien, die Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie und die Beeinträchtigung der linksventrikulären diastolischen Funktion tragen wiederum weiter zur Reduktion der mikrozirkulatorischen Flussreserve, zur Beeinträchtigung der Gewebsperfusion und zur Anfälligkeit für Ischämie bei. Die strukturelle Rarefizierung und das Remodeling der kleinen Gefäße sind wiederum verantwortlich für die langfristige Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstands und die verstärkte Wellenreflexion, was zur Versteifung der Aortenwand beiträgt. Dies führt in Folge zu einem *circulus vitiosus* sich verstärkender und negativ bedingender Prozesse (106).

### 2.3 Pathomechanismen des kardiovaskulären Risikos bei rheumatischen Erkrankungen

Menschen mit Erkrankungen des autoimmunen und autoinflammatorischen Formenkreises haben gehäuft kardiovaskuläre Komorbiditäten. (12) Bei diesen Erkrankungen können die immunpathologischen Veränderungen mikro- und makrovaskuläre Schädigungen, eine Erhöhung der Gefäßsteifigkeit und eine Akzeleration der Atherosklerose sowohl befeuern als auch bedingen. (37)

Aufgrund der Bedeutung des angeborenen und adaptiven Immunsystems für die Pathogenese gilt die Atherosklerose als chronisch entzündliche Erkrankung. Die Entzündung beeinflusst die Plaquerosion und -stabilität. Daher hat sich die Gabe entzündungshemmender Agentien als Sekundärprävention der KHK in der Allgemeinbevölkerung etabliert.

Viele pathophysiologische Merkmale der Atherosklerose sind auch in der entzündeten Synovia bei der RA nachweisbar, einschließlich der ausgeprägten Infiltration durch Makrophagen und TH1-Zellen, dem Kollagen-Abbau und der Neovaskularisierung. Zytokine wie TNF- $\alpha$ , IL-6 und Matrixmetalloproteinasen sind an diesen Prozessen beteiligt (109).

Die Aktivierung von Entzündungszellen (Makrophagen, Mastzellen), die Kollagen-abbauende Enzyme in atherosklerotischen Plaques freisetzen, spielt bei der Destabilisierung der Plaques eine wichtige Rolle (110). Der Kollagen-Abbau ist auch ein wesentliches Element der RA-Pathogenese. Die lokale Expression von Adhäsionsmolekülen (*intracellular adhesion molecule 1* (ICAM-1), *vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM-1), E-Selektin) und von Endothelin wurde bei beiden Erkrankungen beschrieben (109). Die für die Pathogenese der RA wichtige Neoangiogenese trägt auch zur Entwicklung der Atherosklerose bei (111). Aktivierte T-Zellen sind sowohl in atherosklerotischen Plaques als auch in der rheumatoiden Synovialis vorhanden. Instabile Plaques weisen einen erhöhten Anteil aktivierter, IL-2-Rezeptor exprimierende T-Zellen auf. Zudem wurde in diesem Kontext eine Vielzahl weiterer Zytokine und Chemokine beschrieben (112).

TNF- $\alpha$  zählt zu den wichtigsten Mediatoren bei der Atherosklerose und anderen Autoimmunerkrankungen. Das von Makrophagen, Endothelzellen und T-Lymphozyten sezernierte TNF- $\alpha$  löst akute Entzündungszustände aus und verstärkt diese. Darüber hinaus werden auch erhöhte IL-6-Spiegel bei entzündlichen Zuständen bzw. bei RA-Patientinnen/-Patienten mit Atherosklerose gefunden (113). Auch IL-1 spielt bei der Entwicklung von Atherosklerose bei autoimmunen Erkrankungen eine Rolle (82).

Weiter haben AK für die Pathogenese von Autoimmunerkrankungen eine hohe Relevanz und sind an der Entwicklung sowohl von autoimmunen rheumatischen Erkrankungen als auch der autoimmunen Atherosklerose beteiligt (114). Der Rheumafaktor (RF) ist ein mit der RA assoziierter AK, dessen Konzentration mit der Aktivität der Arthritis und der Prognose korreliert; er wird auch mit einem erhöhten

CV-Risiko in Verbindung gebracht (115). Auch AK gegen citrullinierte Proteine (ACPA) kommen bei aggressiven rheumatischen Erkrankungen vor; ihr Vorhandensein ist bei der RA mit einer Verschlechterung der Prognose und einer Zunahme an CV-Manifestationen verbunden (116). Antinukleäre AK (ANA) sind bei vielen rheumatoiden Erkrankungen nachweisbar; ihre Konzentration korreliert mit der Krankheitsaktivität und der Bildung von atherosklerotischen Plaques (117). Der für den SLE typische Auto-AK gegen doppelsträngige DNA (Anti-dsDNA-AK) ist ebenfalls mit der Krankheitsaktivität assoziiert (118). Der Nachweis von AK gegen oxidiertes LDL im Blut ist ein Hinweis auf eine erhöhte Inzidenz vaskulärer Dysfunktionen (119). Laut anderer Studien besitzen AK gegen oxidiertes LDL eher einen protektiven Effekt (16, 120). Während Anti-LDL-Immunglobulin-M-(IgM)-AK gegen Atherosklerose schützen, scheinen Anti-LDL-IgG-AK schädliche Auswirkungen zu haben (119). Antiphospholipid-AK (z. B. beim Antiphospholipid-AK-Syndrom) oder Antiphospholipid-AK stellen bei anderen Bindegewebserkrankungen ein Risiko für Gefäßthrombosen und CVD dar (121). Immunglobuline, die in vitro bei niedrigeren Temperaturen ausfallen (Kryoglobuline), wurden ebenfalls mit Autoimmunerkrankungen in Verbindung gebracht (z. B. Sjögren-Syndrom, SLE) (122). Ihr Vorhandensein ist jedoch unspezifisch. Kryoglobuline können durch die Verstopfung von Blutgefäßen verschiedener Organe vaskuläre Symptome (z. B. vaskuläre Ischämie, Autoimmun-Vaskulitis) (123) und die endotheliale Dysfunktion fördern (124). Anti-Ro-Anti-La-AK sind beim neonatalen Lupus mit einem kongenitalen Herzblock und bei Erwachsenen mit einem vollständigen kardialen Blockbild bei primärem Sjögren-Syndrom assoziiert (125–127).

Auch proinflammatorische CD4<sup>+</sup>-T-Zellen (CD4<sup>+</sup>CD28-null-T-Zellen) spielen für die Pathogenese der RA und Atherosklerose eine Rolle. Sie vermehren sich nach Stimulierung mit endothelialen Autoantigenen im peripheren Blut von RA-Patientinnen/-Patienten mit instabiler Angina pectoris (128). Sie infiltrieren arteriosklerotische Plaques, schädigen das Gewebe und führen zu Gefäßverletzungen (129). CD4<sup>+</sup>CD28-null-T-Zellen spielen bei RA-Patientinnen/-Patienten eine wichtige Rolle bei der frühen Entwicklung von Atherosklerose. Erkrankte mit einer erhöhten Proliferation von CD4<sup>+</sup>CD28-null-T-Zellen weisen im Vergleich zu RA-Patientinnen/-Patienten ohne eine solche Proliferation eine stärkere Beeinträchtigung der Endothelfunktionen sowie eine erhöhte Carotis-Intima-Media-Dicke (cIMT) auf (130).

Eine Vielzahl an immunologischen und entzündlichen Faktoren, verbinden die Pathogenese der Atherosklerose und autoimmuner rheumatischer Erkrankungen. Das angeborene Immunsystem ist durch die Produktion von Zytokinen und Entzündungsmediatoren an der Entstehung der endothelialen Dysfunktion, der Hypertrophie der glatten Muskelzellen, der Atherom-Bildung und der konsekutiven Arterienverengung beteiligt. Auch das adaptive Immunsystem ist durch B- und T-Zell-Lymphozyten einbezogen. Diese Faktoren führen zur allmählichen Verdickung der Intima und der Media mit einer Versteifung der Gefäßwand, zu einer Verengung der Gefäße mit Turbulenzen im Blutfluss sowie zur Ruptur der Plaque und CV-Komplikationen.

## 2.4 Antisynthetase-Syndrom (ASS)

Das ASS ist eine klinisch heterogene Erkrankung, die durch AK gegen Aminoacyl tRNA-Synthetasen sowie durch die Trias aus Myositis, Arthritis und interstitieller Lungenerkrankung (ILD) gekennzeichnet ist. Obwohl ASS zu den idiopathischen inflammatorischen Myopathien (IIM) gehört, ist die Myositis nicht ihr prominentestes Merkmal. Andere typische Symptome sind das Raynaud-Phänomen, Fieber sowie eine Hyperkeratose, Schuppung und Fissurierung der Lateralseiten der Finger (Mechaniker-Hände). Die Erkrankung ist mit einer geschätzten Inzidenz von 0,56/100.000 und Prävalenz von 9/100.000 selten (131). Das Manifestationsalter ist variabel und liegt im Mittel bei 50 Jahren; Frauen sind häufiger betroffen als Männer (132).

### 2.4.1 Pathogenese

Obwohl die ersten ASS-Fälle bereits vor fast 40 Jahren beschrieben wurden, ist die Pathogenese nicht vollständig geklärt. Die Erstbeschreibung der ASS geht auf Hochberg et al. zurück, die eine hohe Prävalenz von Anti-Jo-1-AK (siehe unten) bei Patient:innen mit Polymyositis oder Polymyositis-Overlap-Syndrom sowie erstmals den Zusammenhang zwischen Anti-Jo-1 und ILD nachwiesen (133).

Vermutlich beginnt die Pathogenese des ASS in der Lunge, nach Einwirkung von Umweltfaktoren und Infektionen auf die oberen Atemwege (134, 135). Die Schleimhäute der Atemwege kommen ständig mit eingeatmeten Substanzen in Kontakt. In der Literatur finden sich Hinweise zu möglichen pulmonalen Auslösern der Autoimmunität bei ASS-Patientinnen/-Patienten (134, 136, 137). Dazu zählt die Tabakexposition, insbesondere bei Vorliegen eines bestimmten humanen Leukozyten-Antigens (HLA) (138, 139). Eine andere potenzielle Quelle immunogener Trigger sind Infektionen. Laut einer bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studie kamen vor dem Auftreten von entzündlichen Myopathien vermehrt Atemwegsinfektionen vor (140). Bei einer Fehlaktivierung durch Krankheitserreger greift das Immunsystem auch Epithelien an [23,24]. Sowohl Luftschadstoffe als auch Krankheitserreger können zu Zellstress, Zelltod und Freisetzung von Mikropartikeln führen. Die Exposition zytoplasmatischer und nukleärer Komponenten mit hohem Potenzial für die Aktivierung und Polarisierung des Immunsystems können eine Kettenreaktion auslösen (134).

Die unspezifische Aktivierung des angeborenen Immunsystems führt zur Spaltung von Autoantigenen durch Granzym B (141, 142). Die Spaltprodukte können als Autoantigen Immunzellen rekrutieren und das Immunsystem stimulieren, was zur Bildung spezifischer T- und B-Zellen führt (143, 144). Durch das Eindringen in Zielgewebe mit abnormaler Expression des Antigens und von HLA-I-Molekülen sind adaptive Immunzellen für Gewebeläsionen und das Fortschreiten der Erkrankung verantwortlich (134, 145). Zusammen kann dies zu *Spillover*-Effekten führen, die eine globale Aktivierung des Immunsystems und charakteristische autoimmunvermittelte Organschäden zur Folge haben (134).

### 2.4.2 Klinische Symptome und Verlauf

Obwohl die Kardinalsymptome Myositis, Arthritis und ILD bei bis zu 90 % der an ASS Erkrankten vorkommen (146), wird im klinischen Setting diese Trias bei der Erstmanifestation nur selten gefunden. In einer Studie des *American and European Network of Antisynthetase Syndrome* (AENEAS) zeigten von 225 Patient:innen mit Anti-Jo1-positivem ASS lediglich 20 % die klassische Symptomtrias bei Erstmanifestation (146). Eine Arthritis, Myositis oder ILD sind als isolierte Merkmale bei bis zu 50 % der Betroffenen nachweisbar. Nach Angaben des EuroMyositis-Registers leiden Patient:innen mit ASS am häufigsten an Myositis und ILD (90 % bzw. 71 %), während andere Symptome seltener auftreten (147).

### 2.4.3 Antikörper

Aufgrund der durch die Heterogenität der Symptome deutlich erschwerten Diagnose hat der Nachweis von Myositis-spezifischen bzw. Myositis-assoziierten Auto-AK eine große Bedeutung. Für das ASS sind AK gegen ARS von besonderem Interesse. ARS katalysieren die Bindung von Aminosäuren an ihre tRNA während der Proteinsynthese. Bisher wurden Auto-AK gegen acht ARS (Jo-1 (Histidin), PL-7 (Threonin), PL-12 (Alanin), OJ (Isoleucin), EJ (Glycin), KS (Asparagin), Zo (Phenylalanin), und Ha (Tyrosin)) identifiziert (30). Die Nomenklatur von Anti-ARS-AK basiert auf den Namen der Indexpatientinnen/-patienten (z. B. John P. für Jo-1). Der Jo-1-AK ist unter den acht Anti-ARS-AK der häufigste und wird bei 15–30 % der Erkrankten mit IIM und bei 60–70 % der von ILD betroffenen Menschen nachgewiesen. Auto-AK gegen andere ARS sind mit einer Prävalenz von <5 % bei IIM seltener, kommen jedoch insgesamt bei bis zu 40 % aller ASS-Betroffenen vor (30). Der Krankheitsverlauf und das klinische Bild scheinen bei den verschiedenen ARS-AK vergleichbar (148).

### 2.4.4 Prognose

Die Sterblichkeit bei ASS ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich erhöht (149–151). Die kumulative 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei etwa 76,8 %; die Daten variieren je nach Studie (152). Zu den Haupttodesursachen bei Jo-1-AK-positiven Patient:innen zählen ILD, Neoplasien, Infektionskrankheiten wie Pneumonien, schwere Myositiden und CVD (149, 153, 154). Als Risikofaktoren für einen schweren ASS-Verlauf wurden ein höheres Alter zum Diagnosezeitpunkt, eine schwere Lungenbeteiligung, eine ILD ohne Myositis, Neoplasien und eine Ösophagus-Beteiligung identifiziert (149, 152). Auch das in der Computertomografie (CT) nachweisbare Muster der *Usual Interstitial Pneumonia* (UIP) ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert (155). Dagegen gelten Arthritis und Muskelschwäche zum Zeitpunkt der Diagnose als eher günstige prognostische Faktoren (31, 153).

## 2.5 Autoinflammatorische Syndrome (AIS)

AIS sind seltene Erkrankungen, die durch Fieberepisoden und andere schubartig auftretende Entzündungssymptome gekennzeichnet sind. Sie zeichnen sich zudem zu einer Neigung zu Serositiden, Arthritiden und Exanthenen aus. Bei Autoimmunerkrankungen wie der RA oder ASS ist eine fehlerhafte Unterscheidung von körpereigenen und -fremd pathognomonisch. Charakteristisch ist das Vorhandensein von Auto-AK, ein erhöhter Anteil von Frauen unter den Erkrankten und die Assoziation mit bestimmten HLA-Allelen, die für die Präsentation von Peptiden gegenüber T-Zellen verantwortlich sind. Dagegen entstehen autoinflammatorische Krankheiten durch eine Aktivierung Antigen-unabhängiger Entzündungsmechanismen. Sie gelten daher als primäre Erkrankungen des angeborenen Immunsystems, obwohl auch Zellen des adaptiven Immunsystems (Lymphozyten) zur Autoinflammation beitragen (156). Daher fehlen bei diesen Erkrankungen in der Regel Auto-AK oder HLA-Assoziationen; sie treten bei Männern ebenso häufig auf wie bei Frauen.

Für verschiedene hereditäre Fiebersyndrome (z. B. Familiäres Mittelmeerfieber (FMF), TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS), Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom (CAPS), Mevalonatkinase-Mangel-Syndrom (MKD)) wurden zwischen 1999 und 2001 genetische Grundlagen identifiziert (157). Später wurden mittels Genom/Exom-Sequenzierung weitere monogene Störungen identifiziert. In dem 2017 veröffentlichten Bericht der *International Union of Immunological Societies* wurden 37 monogene Störungen als autoinflammatorisch eingestuft (158). Die zunehmende Zahl solcher Erkrankungen und der an der autoinflammatorischen Dysregulation beteiligten molekularen Signalwege erschwert die Definition und Klassifizierung weiterer Erkrankungen dieser Gruppe. Die im Rahmen der Pathogenese entzündlicher Erkrankungen wie RA auftretende Dysregulation des angeborenen und adaptiven Immunsystems erfordert eine komplexe Klassifizierung entlang eines immunologischen Krankheitskontinuums (159) mit den klassischen monogenen AIS an einem Ende des Spektrums und Autoimmunerkrankungen am entgegengesetzten Ende (157). Bei einer solchen Klassifizierung sind die Grenzen zwischen Autoimmunität und Autoinflammation fließend. Laut aktuellen Befunden weisen eine Reihe von Erkrankungen mit autoinflammatorischen Merkmalen auch Anzeichen eines Immundefizienz-Phänotyps auf, was die Klassifizierung weiter verkompliziert (160).

Daher stellen aktuelle Definitionsversuche autoinflammatorischer Erkrankungen die Unterschiede zwischen autoinflammatorischen und Autoimmunerkrankungen in den Vordergrund. Laut einem Konsensus-Statement einer internationalen Expertengruppe handelt es sich bei autoinflammatorischen Erkrankungen um klinische, durch Defekte oder eine Dysregulation des angeborenen Immunsystems verursachte Störungen, die durch wiederkehrende bzw. kontinuierliche Entzündungen sowie durch das Fehlen einer primären pathogenen Rolle des adaptiven Immunsystems gekennzeichnet sind (161).

### 2.5.1 Pathogenese

In den vergangenen 15 Jahren hat die immunologische Grundlagenforschung und die Entdeckung erkrankungsspezifischer Gene das Verständnis der AIS-Pathogenese verbessert. Die Entdeckung extra- und intrazellulärer *Pattern-Recognition*-Rezeptoren (PRRs), die das angeborene Immunsystem aktivieren, war wichtig für das Verständnis der angeborenen Immunantwort (162). Diese Rezeptoren erkennen mikrobielle Pathogen-assoziierte molekulare Muster (PAMPs) und nicht-mikrobielle Gefahrensignale (*danger-associated molecular patterns* (DAMPs)) (163). Zu den Oberflächenrezeptoren zählen *Toll-like*-Rezeptoren (TLRs) und die C-Typ-Lektin-Rezeptoren (CLRs)(157, 163). Intrazelluläre Rezeptoren im Zytoplasma bzw. in Organellen und Vakuolen bilden ein weiteres Überwachungssystem. Gemeinsam koordinieren extra- und intrazelluläre Rezeptoren die Zell- und Gewebereaktionen, um Gefahren zu beseitigen und die Integrität des Gewebes wiederherzustellen (163).

Bei den mit AIS assoziierten Gene handelt es sich um Gene für intrazelluläre *Pattern-Recognition*-Rezeptoren (PRRs). Mutationen im MEFV-Gen, das für den intrazellulären Sensor Pyrin (Marenostrin) kodiert, verursachen das FMF (137). *Gain-of-function*-Mutationen lösen u. a. das familiäre kälteinduzierte autoinflammatorische Syndrom (FCAS), das zu den CAPS zählt, aus (163).

Ein Komplex aus dem Adaptorprotein *NACHT-/LRR-/PYD-containing protein 3* (NLRP3) und der Pro-caspase-1 (Inflammasom) ist für die Lipopolysaccharid-(LPS)-induzierte Caspase-1-Aktivierung und IL-1 $\beta$ -Spaltung wichtig (164). Die intrazellulären Komplexe werden als Reaktion auf Krankheitserreger oder molekulare Muster, die eine potenzielle Gefährdung bedeuten, aktiviert und katalysieren die Umwandlung der pro-inflammatorischen Zytokine IL-1 und IL-18. *Gain-of-function*-Mutationen, die monogenen AIS zugrunde liegen, wurden in verschiedenen Inflammasomen gefunden. Aufgrund der Verbindung zwischen NLRP3 und IL-1 wurden ab 2002 klinische Studien mit IL-1-blockierenden Wirkstoffen durchgeführt. NLRP3, NLRP1, NLRC4, AIM2 und MEFV sind die bekannten IL-1-aktivierenden Komponenten der Inflammasome. Mutationen in Genen, die für Inflammasom-Komponenten NLRP3, NLRC4 und MEFV kodieren, sind die Ursache monogener autoinflammatorischer Erkrankungen, die auf eine IL-1-Blockade reagieren (163).

Die Entdeckung weiterer intrazellulärer Sensoren und ihrer molekularen Trigger könnte die Krankheitschübe erklären, die krankheitsspezifisch durch Infektionen, Kälteexposition, Impfungen, psychischen Stress oder mechanische Verletzungen ausgelöst werden. Eine Zunahme genetischer Mutationen beeinträchtigt molekulare Signalwege, die zur Anhäufung von Metaboliten führen, welche die Zellhomöostase stören und somit Zellstress verursachen. Die Analyse der Wege, die intrazellulären Stress mit der Aktivierung von Entzündungsmediatoren verbinden, ist Gegenstand der aktuellen Forschung.

### 2.5.2 Klinische Symptome und Verlauf

Klinisch imponieren AIS mit einer Vielzahl teilweise unspezifischer Symptome. Diese variieren je nach Art und Schweregrad der Erkrankung; zu den häufigsten Symptomen zählen rezidivierendes Fieber, schmerzhaftes Gelenkentzündungen, Effloreszenzen, abdominale Beschwerden sowie eine Beteiligung von Organen wie Lunge, Herz oder Augen. Ein charakteristisches AIS-Merkmal ist das Fehlen Auto-AK-vermittelter Entzündungen, die für Autoimmunerkrankungen typisch sind. Die Dauer und Intensität der Symptome sind variabel. Einige AIS fallen mit episodischen Symptomschüben auf, während andere eine kontinuierliche Aktivität aufweisen. Die milden bis schwerwiegenden Symptome können die Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinträchtigen. Erschwerend kommt das häufig lange Intervall zwischen dem Erstauftreten der Symptome und der korrekten Diagnose hinzu. Auch der AIS-Verlauf ist unterschiedlich. Bei einigen Betroffenen können die Symptome nachlassen oder vollständig sistieren, während bei anderen ein chronischer Verlauf mit wiederkehrenden Schüben auftritt. Die Schwere der Erkrankung im Verlauf variiert ebenfalls; auch nach längerer Krankheitsdauer können sich neue Symptome entwickeln. Einige AIS treten typischerweise im Kindesalter auf und bleiben lebenslang bestehen; diese Erkrankungen können das Wachstum und die Entwicklung von Kindern beeinträchtigen und erfordern eine engmaschige Betreuung und langfristige Behandlung. Schwere Komplikationen (z. B. Amyloid-Ablagerungen, beeinträchtigte Organfunktion) sind möglich. Eine möglichst frühzeitige Diagnose und konsequente Behandlung zielen darauf ab, den Verlauf der Erkrankung zu verbessern und Komplikationen zu verhindern oder zu reduzieren.

### 2.5.3 AIS-Entitäten

#### Morbus Still des Erwachsenen

Der Morbus Still des Erwachsenen (*Adult-onset Still's disease, AoSD*) ist eine Multisystemerkrankung, die häufig junge Erwachsene betrifft. AoSD wurde als eigenständige klinische Entität erstmals in den 1970er Jahren von Eric Bywaters beschrieben (139). Die Erkrankung ist durch eine Trias aus Fieberschüben, Arthritis und einem lachsfarbenen Exanthem gekennzeichnet. Sie ähnelt der erstmals 1897 von George Still beschriebenen Still-Krankheit im Kindesalter (systemische juvenile idiopathische Arthritis (SJIA) (165). Beide Erkrankungen weisen gemeinsame klinische und biologische Merkmale auf und zeigen laut Kohortenstudien ähnliche Verteilungsmuster betroffener Gelenke und Parallelen bei den systemischen Manifestationen. Neben den Kardinalsymptomen sind auch Splenomegalie, Lymphadenopathie, Myalgie, Hepatomegalie, Perikarditis, Pneumonitis und Nierenfunktionsstörungen typisch. Die jährliche Inzidenz bei fehlenden belastbaren Daten wird auf 0,16–0,62 pro 100.000 Personen geschätzt (165).

Eine AoSD-Diagnose wird in der Regel auf der Grundlage einer körperlichen Untersuchung, der Anamnese, des klinischen Bildes und unter Ausschluss anderer Erkrankungen gestellt. Laborchemisch imponiert häufig eine Akute-Phase-Reaktion mit erhöhten CRP- und Ferritin-Werten, einer erhöhten Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) sowie einer Neutrophilie und Leukozytose.

Da die unspezifischen klinischen Merkmale des AoSD eine diagnostische Herausforderung darstellen, wurden Kriterien zur Identifizierung von Betroffenen entwickelt. Am häufigsten werden die Yamaguchi- und Fautrel-Klassifikationskriterien verwendet (166, 167). Wichtig ist der Ausschluss von Infektionen, Malignomen und von anderen rheumatologischen Erkrankungen. Die Sensitivität der Yamaguchi-Kriterien wird durch eine suboptimale Abgrenzbarkeit anderer Erkrankungen beeinträchtigt. Für die Fautrel-Diagnosekriterien muss das glykosylierte Ferritin gemessen werden, was in vielen Gesundheitseinrichtungen nicht möglich ist. Zudem wurden diese Kriterien auf der Grundlage retrospektiver Daten entwickelt und nicht anhand eines Vergleichs mit einem geeigneten Goldstandard validiert, was Fragen zu ihrer diagnostischen Eignung aufwirft. Die Diagnose stützt sich stark auf die klinische Expertise des ärztlichen Personals. In der Fachliteratur fehlt ein Konsens bezüglich des diagnostischen Wegs für AoSD; ein robustes Diagnoseinstrument steht aktuell nicht zur Verfügung.

### **Cryopyrin-assoziiertes- und Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom**

CAPS und TRAPS gehören zu den IL-1-vermittelten systemischen autoinflammatorischen Erkrankungen. In die gleiche Gruppe werden auch MKD sowie der IL-1 Rezeptorantagonist-Mangel (DIRA) eingeordnet. Diese heterogene Gruppe immundysregulatorischer Erkrankungen wird häufig bereits in der frühen Kindheit symptomatisch und von variablen Organdysfunktionen begleitet. Bleibt die Erkrankung unbehandelt, zeigen klinisch schwer betroffene Individuen eine schlechte Prognose. Die chronisch-systemischen und organspezifischen Entzündungsreaktionen bei IL-1-vermittelten AIS führen zu progressiven Organschäden und Organdysfunktionen. Akute Schübe haben teilweise lebensgefährliche Komplikationen zur Folge und bedingen eine hohe Morbidität und Mortalität bei unbehandelten Betroffenen (168, 169).

CAPS, TRAPS, MKD und DIRA zeigen komplexe klinische Merkmale bei Neugeborenen oder in der frühen Kindheit; dazu gehören systemische und organspezifische Entzündungen mit Fieberschüben, abdominalen Beschwerden, Exanthemen, muskuloskelettalen Symptomen und neurologischen Manifestationen. Laborchemisch fallen erhöhte Entzündungswerte (CRP, BSG) aber auch erhöhte Werte für Serum-Amyloid-A-Protein (SAA) und S100-Proteine auf, die meist mit der Krankheitsaktivität korrelieren (168, 170–172).

Die Diagnostik dieser Erkrankungen ist anspruchsvoll und fällt aufgrund des frühen Symptombeginns in den pädiatrischen Bereich. Eine möglichst zügige Diagnose ist aufgrund des Risikos irreversibler Langzeitkomplikationen wichtig. Für die am häufigsten auftretenden Syndrome stehen Therapieoptionen mit

gutem Ansprechen und guter Verträglichkeit zur Verfügung. Derzeit kommt es immer noch zu erheblichen Verzögerungen bei der Diagnose; viele Betroffene haben fünf oder mehr Fachkliniken aufgesucht, bevor die Diagnose gestellt wird (172).

Von einem CAPS sind 1–3/Million Menschen betroffen, ohne geschlechtsspezifische oder ethnische Prädisposition. Früher wurden das familiäre autoinflammatorische kälteinduzierte Syndrom (FCAS), das Muckle-Wells-Syndrom (MWS) und das chronisch infantile neurologische kutane und artikuläre Syndrom (CINCA, auch neonatale Multisystem-Entzündungsstörung (NOMID)) unterschieden. Inzwischen gelten diese Erkrankungen nicht mehr als separate Entitäten, sondern als verschiedene Schweregrade einer Entität. Eine übermäßige IL-1-Produktion führt zu einer chronischen Entzündung, die sich von Geburt an durch Fieber, Müdigkeit, urtikarielles Exanthem und Augenrötung bemerkbar macht. Zu den irreversiblen Schäden gehören Schallempfindungsschwerhörigkeit mit Beginn in der Kindheit, Sehverlust aufgrund von Entzündungen im Auge (z. B. Hornhaut, Sehnerv), Skelettdeformationen, kognitive Behinderungen und eine systemische AA-Amyloidose (173). Akute Symptome können intermittierend auftreten und werden oft durch kalte, feuchte Umgebungen ausgelöst. Viele Betroffene leiden unter Symptomen mit einem typischen Tagesmuster und einer Verschlechterung der Symptome im Laufe des Tages, was die Lebensqualität erheblich beeinträchtigt (174, 175).

Aufgrund der charakteristischen CAPS-Symptome wurden validierte Diagnosekriterien (erhöhte Entzündungsmarker (CRP/ Serum-Amyloid-A-Protein (SAA)) plus mindestens zwei der sechs CAPS-typischen Symptome (Urtikaria-ähnliches Exanthem, kältegetriggerte Episoden, Innenohrschwerhörigkeit, muskuloskeletale Symptome wie Arthralgie, Arthritis, Myalgie, chronische aseptische Meningitis und typische Skelettanomalien) entwickelt. Bei einer Spezifität von 94 % und eine Sensitivität von 81 % für die CAPS-Diagnose sind die Kriterien für alle Subtypen geeignet (176).

Das CAPS ist auf eine *gain-of-function*-Mutation in NLRP3, einer Schlüsselkomponente des IL-1-Inflammasoms, zurückzuführen. Die Mutation führt zu einer konstitutiven Aktivierung des Inflammasoms und zu einer durch Caspase 1 vermittelten Spaltung von pro-IL-1 in aktives IL-1  $\beta$ . Die Erkrankung zeigt, dass die Spaltung durch Caspase 1 der Schlüsselschritt bei der IL-1 $\beta$ -Produktion darstellt. Eine Überproduktion von IL-1 $\beta$  erhöht die Genexpression von Komponenten des gesamten IL-1-Signalwegs und steigert die eigene Produktion weiter. Obwohl CAPS klassischerweise autosomal dominant vererbt wird, weist ein erheblicher Anteil der Betroffenen mit klinischen CAPS-Merkmalen somatische Mutationen auf. Eine somatische Mutation wurde in bis zu 50 % der schweren Fälle und in 10 % der Erkrankungen des mittleren Spektrums festgestellt (175).

Das Outcome nach einer CAPS-Behandlung hat sich durch die Anwendung von IL-1-Blockern in den frühen 2000er Jahren revolutioniert. Biologika wie Anakinra (rekombinanter IL-1-Rezeptor-Antagonist), Ri-

loncept (Anti-IL-1-TRAP) und Canakinumab (humaner monoklonaler IL-1 $\beta$ -AK) zeigen eine hohe Wirksamkeit bezüglich der Beseitigung von CAPS-assoziierten Symptomen, der Normalisierung der Akute-Phase-Reaktion und der Verbesserung der Lebensqualität (177). Einige Fallberichte belegen die Möglichkeit der Umkehrung der Taubheit bei Kindern durch die Behandlung. Zudem kann ein sofortiger Behandlungsbeginn im Kindesalter krankheitsbedingte Schäden möglicherweise im Vorfeld verhindern. Die Langzeitbehandlung wird seit über 15 Jahren mit ausgezeichneten Ergebnissen in Bezug auf den klinischen Verlauf der Krankheit und die Lebensqualität durchgeführt. Unter der Behandlung können Infektionen zunehmen und es besteht ein geringes Risiko einer mäßigen Neutropenie; insgesamt ist aber das Risiko/Nutzen-Profil bei diesen Wirkstoffen günstig.

TRAPS ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung. Die Mehrzahl der TRAPS zugrundeliegenden Sequenzvarianten liegt innerhalb der Exone 2–4 des TNFRSF1A-Gens. Bei den meisten Mutationen handelt es sich um Missense-Substitutionen, die strukturell wichtige Disulfidbindungen in der extrazellulären Domäne unterbrechen. Der Pathomechanismus, durch den heterozygote TNFRSF1A-Mutationen TRAPS verursachen, ist noch unklar und wahrscheinlich von Variante zu Variante unterschiedlich (178).

Die Prävalenz von TRAPS wird auf etwa 1–2/Million Menschen geschätzt. TRAPS zeigt eine weniger ausgeprägte Krankheitsentität als FMF; die Schübe können diskret oder nahezu kontinuierlich auftreten, dauern oft mehrere Wochen und werden von zahlreichen Symptomen (Fieber 88 %, nicht-peritonitische abdominelle Beschwerden 74 %, Exantheme 63 %, Augenmanifestationen 43 %, pleuritische Schmerzen 32 %, Kopfschmerzen 28 %, Lymphadenopathie 14 % begleitet (168). Auch eine ausgeprägte Akute-Phase-Reaktion und Leukozytose kommen häufig vor. Das mittlere Alter bei Auftreten liegt bei 7 Jahren; die Schübe sind bei Kindern typischerweise diskreter. Bleibt TRAPS unbehandelt, besteht das Risiko einer AA-Amyloidose (179).

Bei den publizierten Daten zur Behandlung von TRAPS handelt es sich meist um retrospektive Kohortenstudien; es gibt aber auch einige Placebo-kontrollierte Studien. 2021 haben EULAR und das *American College of Rheumatology* Richtlinien und Empfehlung zur Behandlung publiziert (180). Die symptomatische Behandlung der akuten Schübe kann mit nicht-steroidalen Antirheumatika NSAIDs erfolgen; Kortikosteroide können zur Begrenzung akuter Entzündungsschübe sinnvoll sein. Die meisten Betroffenen benötigen Dosen in der Größenordnung von 0,5–1 mg/kg; und die Langzeitanwendung birgt ein hohes Risiko von Kortikosteroid-Nebenwirkungen.

Laut einer prospektiven Studie verbessert Etanercept, das unter anderem TNF- $\alpha$  inhibiert, die Symptome und Entzündungsparameter signifikant, allerdings setzen die meisten Betroffenen das Medikament aufgrund der nachlassenden Wirkung ab (181). Die IL-1-Blockade mit Anakinra ist hochwirksam

(182). Das gute Ansprechen von TRAPS auf IL-1-Therapien wurde durch Studien mit Canakinumab bestätigt. (183) Mit diesen Behandlungsoptionen hat sich das Arsenal der Möglichkeiten deutlich erweitert.

### **Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)**

Das FMF ist die häufigste vererbte autoinflammatorische Krankheit und kommt gehäuft in Bevölkerungsgruppen aus dem östlichen Mittelmeerraum vor. Die Symptome der FMF sind wiederkehrende Fieberschübe und eine Serositis mit einer Dauer von 12–72 Stunden. 80 % der Schübe sind mit peritonischen Bauchschmerzen assoziiert, die einer Appendizitis ähneln (175). Daher wird bei bis zu 40 % der Betroffenen vor Diagnosestellung eine Laparoskopie durchgeführt. Pleuritische, meist einseitige Brustschmerzen treten bei 15–30 % der Betroffenen auf. Eine akute nicht-erosive Arthritis, die meist ein oder zwei große Gelenke der unteren Gliedmaßen oder die Iliosakralgelenke betrifft, wird seltener beschrieben. Weitere seltenere Manifestationen sind eine Perikarditis sowie ein Hodenbefall. Bei etwa 25 % der pädiatrischen Patient:innen tritt während der Anfälle ein erysipelartiges Erythem auf. Dieses ist häufig zwischen dem Knie und dem Fußrücken lokalisiert und kann mit Arthralgien und Arthritiden einhergehen. Während eines Anfalls tritt eine kurze, aber ausgeprägte Entzündungsreaktion auf, zwischen den Anfällen ist die Entzündung häufig subklinisch (184). Von der Vielzahl von Diagnosekriterien für Erwachsene und Kinder sind nur wenige vollständig validiert (185, 186).

Überraschend führt das durch schwere Schübe von Multisystementzündungen gekennzeichnete FMF nur selten zu schweren Langzeitkomplikationen. Die wiederkehrenden Schübe verursachen intensive akute Symptome und bergen ein deutlich erhöhtes relatives Risiko für eine AA-Amyloidose und eine terminale Nierenerkrankung. Vor der regelhaften Anwendung von Colchicin waren diese Folgen eine der Haupttodesursachen. Weitere seltene Komplikationen des FMF sind eine destruierende Arthritis, Adhäsionen, eine Subfertilität und Vaskulitiden. Bei langfristiger prophylaktischer Behandlung sind die Komplikationsrate und die Sterblichkeit bei Menschen mit FMF und bei altersgleichen gesunden Kontrollpersonen vergleichbar (187).

Mutationen im MEFV-Gen wurden bereits 1997 mit dem FMF in Verbindung gebracht (188). Die Mehrzahl der Patient:innen weist zwei Mutationen auf; 20 % sind heterozygot. Einige Mutationen sind mit einem dominanten Erbgang assoziiert, insbesondere in atypischen Populationen (189). Die am häufigsten auftretenden pathogenen Varianten befinden sich im Exon 10 (M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S). Die häufigste pathogene Variante M694V ist mit dem schwersten Phänotyp assoziiert (175).

Die Initiative *Single Hub and Access Point for Paediatric Rheumatology in Europe* (SHARE) hat evidenzbasierte Empfehlungen für den Einsatz von Gentests bei der Diagnose von FMF entwickelt. Die FMF-Diagnose erfolgt aber in erster Linie anhand klinischer Kriterien (189).

Es gibt Hinweise, dass die Mutationen – ungewöhnlich für eine rezessive vererbte Krankheit – einen Funktionsgewinn auslösen. Durch die Dephosphorylierung von Pyrin an Ser208/Ser242 wird es aktiviert. Die folgende Interaktion mit Mikrotubuli ist essentiell für die Bildung des Pyrin-Inflammasoms und damit für die Oligomerisierung von Procaspase 1 und die Freisetzung von IL-1 $\beta$ . Die hohe Trägerhäufigkeit von bis zu 1/5 in Hochrisikopopulationen lässt die Vermutung zu, dass das Merkmal einen Überlebensvorteil bieten könnte. Laut Yang et al. ist Pyrin ein indirekter Sensor für eine Vielzahl bakterieller Toxine (z. B. Durchfalltoxine von *Clostridium difficile*), die die Aktin-Polymerisation durch Modifizierung der RhoGTPasen stören. Daher können aktivierende Mutationen die angeborene Immunantwort verstärken (190).

Die FMF-Therapie besteht meist in einer lebenslangen Verabreichung von Colchicin (191, 192). Es ist nur als Langzeitprophylaxe wirksam und während akuter Anfälle nicht schmerzlindernd. Akute FMF-Schübe können mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAIDs) behandelt werden. Bei adäquater Dosierung sind die meisten Betroffenen weitgehend symptomfrei. Das hohe Risiko einer Amyloidose ist mit der flächendeckenden Anwendung von Colchicin fast flächendeckend verschwunden. Ein fehlendes Ansprechen auf Colchicin erfordert eine sorgfältige Überprüfung der Compliance. In therapieresistenten Fällen können IL-1-Inhibitoren verwendet werden; Canakinumab wurde 2017 für diese Indikation zugelassen (193, 194). Kortikosteroide haben keine Wirkung auf die klassischen Manifestationen, sind aber wirksam bei FMF-bedingten protrahiert verlaufenden febrilen Myalgien. Diese manifestieren sich als starker über einen Monat andauernder Muskelschmerz häufig begleitet von Fieber (195).

Darüber hinaus können Selektive-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) die Häufigkeit rezidivierender Episoden trotz regelmäßiger Einnahme von Colchicin verringern. Möglicherweise beruht der Effekt darauf, dass emotionaler Stress FMF-Episoden triggert und dass pro-inflammatorische Zytokine bei der Pathogenese der Depression eine Rolle spielen (196, 197).

### VEXAS

Das VEXAS-Syndrom ist eine spät einsetzende, erworbene autoinflammatorische Erkrankung aufgrund von Mutationen im X-chromosomalen Gen für das *Ubiquitin-like modifier activating enzyme* (UBA1) (198, 199). Die Erkrankung tritt im fortgeschrittenen Erwachsenenalter (Median 64 Jahre) auf und ist durch rezidivierende Fieberschübe und erhöhte serologische Entzündungsparameter gekennzeichnet (198). Der Name VEXAS ist ein auf den Hauptmerkmalen des Syndroms basierendes Akronym: Vakuolen, E1-Enzym, X-chromosomal, autoinflammatorisch, somatisch. Das Syndrom wurde erstmals 2020 bei 25 erwachsenen Männern mit unklarer autoinflammatorischer Erkrankung und myeloischer Dysplasie festgestellt (33). Bei diesen Fällen wurden erworbene Mutationen im UBA1-Gen identifiziert, das für das Hauptenzym (E1-Enzym) der zellulären Ubiquitylierung kodiert. Die namensgebenden Vakuolen wurden in myeloischen und erythroiden Vorläuferzellen in Knochenmarksaspiraten gefunden. Von der Erkan-

kung betroffen sind bisher ausschließlich Männer. Die somatischen Mutationen in UBA1 sind auf myeloische Zellen beschränkt. Die klinischen Symptome lassen sich in entzündliche und hämatologische Manifestationen einteilen. VEXAS definiert damit eine neue Kategorie von hämatoimmunologischen, durch somatische Mutationen ausgelösten Störungen (200). Trotz der Beschränkung auf Zellen des Bluts verursachen die Mutationen eine systemische Entzündung mit Beteiligung verschiedener Organe und gehen mit einem abnormen Knochenmarkstatus einher. VEXAS verursacht eine erhebliche Morbidität und eine reduzierte Lebenserwartung. Ein Behandlungsstandard ist noch nicht definiert (201).

Bei der schweren progredienten Erkrankung führen systemische Entzündungen der Haut, der Lunge, der Blutgefäße und des Knorpels häufig zu klinischen Diagnosen wie Sweet-Syndrom, rezidivierende Polychondritis, Polyarteritis nodosa und Riesenzellarteriitis. Darüber hinaus leiden Patienten mit VEXAS unter hämatologischen Problemen wie makrozytäre Anämien, Thrombozytopenien, thromboembolische Erkrankungen und fortschreitendes Knochenmarkversagen (198), was sich im Verlauf zu hämatologischen Malignomen entwickeln kann. Ein erhöhtes Risiko für eine hämatologische Malignität (z. B. myelodysplastisches Syndrom (MDS)) tritt bei vielen rheumatologischen Erkrankungen auf. Darüber hinaus wurde das MDS mit Erkrankungen des autoimmunen und autoimmunologischen Formenkreises in Verbindung gebracht (202, 203).

Ein VEXAS-Syndrom ist in Fällen mit therapierefraktärer autoimmunologischer Erkrankung und gleichzeitig bestehenden fortschreitenden hämatologischen Anomalien in Betracht zu ziehen. Bei Patienten mit der klinischen Diagnose einer rezidivierenden Polychondritis lässt sich VEXAS-Syndrom über die Faktoren männliches Geschlecht, mittleres korpuskulares Volumen  $>100$  fL oder eine Thrombozytenzahl  $<200 \times 10^9/l$  mit nahezu perfekter Genauigkeit voraussagen (204).

VEXAS-Patienten weisen erhöhte Entzündungsmarker-Serumspiegel (TNF, IL-8, IL-6, Interferon-induzierbares Protein-10, IFN- $\gamma$ , CRP) und eine aberrante Aktivierung angeborener Immunsignalwege auf (201). Das VEXAS-Syndrom scheint gegen das klassische therapeutische Arsenal resistent zu sein und gilt als Krankheit mit schlechter Prognose, die den Einsatz hochdosierter Glukokortikoide erfordert. Bisher liegen nur retrospektive Daten über Therapien vor, bei denen unterschiedliche, oft zahlreiche Ansätze (z. B. IL-1-, IL-6- oder JAK-Blockade) zum Einsatz kamen. In der ersten Veröffentlichung starben 40 % der Patienten krankheitsbedingt oder an den Folgen der Behandlung (33). In einer retrospektiven Studie erhielten die 11 VEXAS-Patienten im Median drei Behandlungslinien. Die Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung diente als Kriterium für die Wirksamkeit (205). Eine Therapie mit Azacitidin, das derzeit bei der Behandlung von MDS eingesetzt wird, erwies sich als vielversprechend. Auch weiteren Studien untersuchten die Azacitidin-Therapie; derzeit fehlen jedoch größere Kohortenstudien zur Sicherheit und Effektivität des Mittels (206, 207).

## 2.6 Surrogat-Parameter zur Messung des kardiovaskulären Risikos

Surrogat-Parameter sind etablierte Alternativen zu klinischen Endpunkten. Bei der Nutzung von CV-Ereignissen als Endpunkt wären Follow-up-Zeiten von mehreren Jahrzehnten erforderlich. Derartige Analysen wären mit hohen Kosten, einer deutlichen Verzögerung der Ergebnisse und einem erheblichen Aufwand für die Betroffenen und Forschenden verbunden. Daher werden seit über 30 Jahren Surrogat-Parameter genutzt, die mit klassischen Endpunkten korrelieren (208, 209). Surrogat-Parameter sind mess- und modifizierbar und ändern sich schneller und sensitiver als klassische Endpunkte (210, 211). Sie können demnach auch als frühe Marker des Endpunkts angesehen werden (212). Surrogat-Marker für das CV-Risiko sind beispielsweise der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) sowie Parameter der Endothelfunktion und der arteriellen Steifigkeit.

### 2.6.1 Pulswellengeschwindigkeit (PWV)

Die Carotis-Femoralis Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV) gilt als Goldstandard zur Bestimmung der arteriellen Gefäßsteifigkeit und hat sich zunehmend als Surrogat-Parameter für CV-Erkrankungen etabliert (213). Die cfPWV lässt sich nicht-invasiv, reproduzierbar und relativ kostengünstig messen. Die arterielle Steifigkeit korreliert mit dem Vorhandensein von CV-Risikofaktoren und atherosklerotischen Erkrankungen (214). Verschiedene Studien haben analysiert, inwieweit die arterielle Steifigkeit das Risiko tödlicher und nicht tödlicher CV-Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt, Schlaganfall, Revaskularisation, Aortensyndrome) und die Gesamtsterblichkeit vorhersagen kann (214). Die Elastizität der Arterien dient zur Risikostratifizierung in verschiedenen Bevölkerungsgruppen. Die cfPWV wird in den Leitlinien der *European Society of Hypertension* und der *European Society of Cardiology for the management of arterial hypertension* als Instrument zur Beurteilung subklinischer Zielorganschäden empfohlen (215).

In einer Meta-Analyse wurden die cfPWV-Daten von 15.877 Proband:innen aus 17 Studien ausgewertet, die im Durchschnitt 7,7 Jahre lang beobachtet wurden. In allen Patientengruppen war das Risiko für CV-Ereignisse, für die CV-bedingte Mortalität und für die Gesamtmortalität bei Proband:innen bei erhöhter aortaler PWV fast doppelt so hoch wie bei niedrigerer aortaler PWV (214). Bei Patient:innen mit Risikorerkrankungen (z. B. Nierenerkrankungen) war der prädiktive Wert des Parameters größer. Durchschnittlich beträgt die Zunahme des Risikos bei einem Anstieg der aortalen PWV um 1 m/s mehr als 10 % bzw. 40 % (214).

## Methodik

Die PWV wird mittels spezieller Sensoren, die an verschiedenen Arterienpunkten am Körper des Probanden / der Probandin angebracht werden, bestimmt. Die gängigste Methode zur PWV-Messung ist die cfPWV, bei der die Zeitdifferenz zwischen dem Auftreten des Pulses an der Arteria (A.) carotis und an der A. femoralis bestimmt wird. Für die Messung wird der Proband / die Probandin in Rückenlage platziert, um eine standardisierte Positionierung der Sensoren zu gewährleisten. Nach der Platzierung eines Sensors über der A. ca-

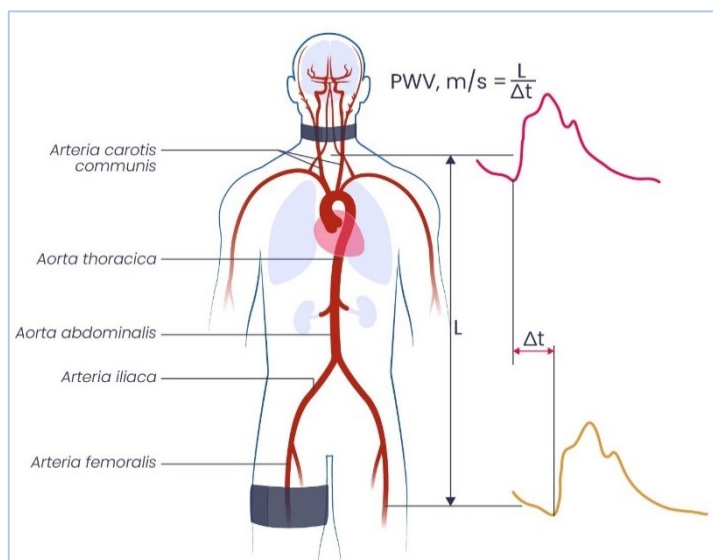


Abbildung 2: Methodik der Carotis-Femorales-Pulswellengeschwindigkeit  
Ableitung der Pulswelle über Manschetten am Hals sowie am proximalen Oberschenkel und Berechnung der Pulswellengeschwindigkeit (eigene Darstellung)

rotis, um den Carotis-Puls zu registrieren, wird weiterer Sensor zur Erfassung des Femoralis-Pulses über der A. femoralis angebracht. Beide Sensoren sind mit einem Messgerät verbunden, das die Pulsdaten aufzeichnet und analysiert. Nach dem Anbringen der Sensoren werden die Pulswellen registriert. Für die Berechnung der PWV wird die Zeitdifferenz zwischen dem Auftreten des Pulses an beiden Stellen gemessen und durch die Entfernung zwischen den beiden Sensoren geteilt (siehe Abbildung 2).

## Validität der PWV als Surrogat-Parameter

Die cfPWV ist als Surrogat-Parameter in der klinischen Forschung gut etabliert; eine Vielzahl von Studien unterstreicht die Wertigkeit des Parameters zur Abschätzung der CV-Gesundheit und des Krankheitsrisiko (216, 217). Die cfPWV bildet das Risiko für Ereignisse wie Schlaganfall oder Myokardinfarkt ab und dient als Marker für die Gefäßalterung (218). In mehreren Meta-Analysen konnte die prädiktive Wertigkeit der PWV zur Vorhersage von kardiovaskulären Ereignissen bestätigt werden: Vlachopoulos et al. untersuchten 17 Längsschnittstudien mit insgesamt 15.877 Proband:innen über einen durchschnittlichen Nachverfolgungszeitraum von 7,7 Jahren und stellten fest, dass ein Anstieg der aortalen PWV um 1 m/s einem alters-, geschlechts- und risikofaktorenbereinigten Risikoanstieg von 14% für kardiovaskuläre Ereignisse, 15% für kardiovaskuläre Mortalität und 15% für die Gesamtmortalität entsprach (214). Sequí-Domínguez et al. fanden in einer sechs Studien umfassenden Meta-Analyse gepoolte diagnostische Odds Ratios für die prädiktive Leistung der cfPWV bei 11,23 (95% KI, 7,29-17,29) für die kardiovaskuläre Mortalität (219). Diese Ergebnisse zeigen sich konsistent mit weiteren Studien sowohl für Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren als auch für die Allgemeinbevölkerung (220–223).

Die PWV wird neben der Gefäßsteifigkeit auch von Faktoren wie Blutdruck, Herzfrequenz (HF), Gefäßtonus, Gefäßdurchmesser und die Gefäßwanddicke beeinflusst (217). Eine Varianz dieser Faktoren kann zu Fehlinterpretationen führen. Weitere Einflussfaktoren sind die Gerätekalibrierung, die Positionierung der Proband: innen sowie die Messzeiten und die Messumgebung. Wichtig sind die Erfahrung des Untersuchenden, die Qualität des Messgeräts und die Einhaltung standardisierter Protokolle (224).

Das cfPWV-Messverfahren wies sowohl bei gesunden Proband:innen (214) als auch bei älteren Proband:innen mit und ohne CVD (225) eine gute Inter-/Intra-Operator-Reliabilität auf.

Die korrekte Platzierung der Sensoren an den vorgesehenen Messpunkten entlang der Arterien und die präzise Messung der Zeitdifferenz zwischen den Pulsen sind entscheidend für zuverlässige Messergebnisse. (226) Ein sachkundiger Untersuchender ist in der Lage, die Sensoren unabhängig von der körperlichen Konstitution der Proband: innen korrekt zu platzieren und die Messung gemäß dem standardisierten Protokoll durchzuführen. Eine unsachgemäße Platzierung der Sensoren kann zu ungenauen Messwerten führen und die Reliabilität der PWV-Messung erheblich beeinträchtigen. Darüber hinaus sind auch die korrekte Handhabung des Messgeräts und die adäquate Interpretation der Messdaten essenziell für valide Ergebnisse. Eine sorgfältige Schulung des Personals und eine größtmögliche Standardisierung der Messverfahren sind daher unerlässlich, um die Reliabilität der PWV-Messung zu gewährleisten. (226)

Ein erhöhter systolischer Blutdruck verstärkt die Dehnung der Arterienwand während der Auswurfphase des Herzens, was zu einer beschleunigten Ausbreitung der Pulswelle und damit zu erhöhten PWV-Messwerten führt (99). Auch die HF beeinflusst die PWV maßgeblich. Eine erhöhte HF verkürzt die Diastole, wodurch die Ausbreitung der Pulswelle verlangsamt und die PWV reduziert wird (227). Ein weiterer Einflussfaktor ist die Spannung der Gefäßwände (Gefäßtonus). Ein erhöhter Gefäßtonus verstärkt die Steifigkeit der Arterienwand, was sowohl zu falsch-hohen als auch zu falsch-niedrigen PWV-Messwerten führen kann (228, 229). Die genannten Faktoren sind nicht isoliert zu betrachten, da sie sich gegenseitig beeinflussen; ein erhöhter Blutdruck kann beispielsweise zu einem erhöhten Gefäßtonus und somit zu einer erhöhten PWV führen, während eine erhöhte HF gleichzeitig erniedrigte PWV-Messwerte verursacht. Daher müssen bei der Interpretation von PWV-Messwerten diese physiologischen Faktoren und ihre potenziellen Effekte berücksichtigt werden.

Zur Generierung valider PWV-Werte können verschiedene Maßnahmen ergriffen werden, die auch im Experten-Consensus-Paper von Bortel et al. aufgeführt werden (229): Zu den standardisierten Messbedingungen gehört eine ruhige Umgebung, in der die Proband:innen entspannt liegen können und keiner akuten Stresssituation ausgesetzt sind. Die Lagerung sollte nach einem standardisierten Protokoll erfolgen. Weiter sollte ausreichend Zeit vor der Messung gewährt werden, um den Gefäßtonus zu stabilisie-

ren, sowie Stress oder körperliche Aktivität unmittelbar vor der Messung zu vermeiden. Durch die Bildung von Mittelwerten auf der Basis wiederholter Messungen können Schwankungen ausgeglichen werden. Zudem sollte der Blutdruck und die HF kontrolliert werden. Eine Standardisierung der Messbedingungen verbessert nachweislich die Zuverlässigkeit der PWV-Messung und wird von der *American Heart Association* empfohlen (229, 230)

Der Status der PWV als Goldstandard ist unstrittig, insbesondere wenn die Daten sorgfältig und in Kombination mit klinischen Parametern interpretiert werden. Neben einer Standardisierung der Messprotokolle helfen innovative statistische Methoden (z. B. Modelle unter Berücksichtigung von Blutdruck, HF) die Validität der PWV als Surrogat-Parameter weiter zu verbessern (231). Zur exakten Beurteilung der arteriellen Steifigkeit und zur Sicherung des prognostischen Werts müssen die PWV-Daten im klinischen Kontext interpretiert werden.

### 2.6.2 Ultraschall der hirnversorgenden Gefäße

Ultraschalluntersuchungen der hirnversorgenden Arterien, insbesondere der Halsschlagadern, werden in der klinischen Praxis beispielsweise zur Detektion von Plaques und Stenosen häufig durchgeführt. Die Validität dieser Technik für die Vorhersage von CV-Ereignissen wurde in zahlreichen Studien belegt (232–234). Einen besonderen Stellenwert nimmt die im Ultraschall gemessene cIMT ein. Eine erhöhte cIMT ist mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle und Herzinfarkte assoziiert und gilt als zuverlässiger Surrogat-Parameter zur Einschätzung des CV-Risikos und für CV-Ereignisse (234).

Üblicherweise erfolgt die Untersuchung mit einem Linear-Schallkopf. Die B-Mode-Bildgebung wird der M-Mode-Bildgebung vorgezogen, da letztere nur einzelne Punkte misst und keine segmentale Messung ermöglicht. Die cIMT-Messung erfolgt am besten in der Enddiastole (235) in Rückenlage mit leicht überstrecktem Kopf. Die Darstellung aus mehreren Winkeln wird empfohlen. Die Blut-Intima- und Media-Adventitia-Grenzfläche der Gefäßwand wird mit einer *leading edge to leading edge*-Technik gemessen (235). In der enddiastolischen Phase wird üblicherweise etwa 1 cm proximal des Bulbus der A. carotis interna untersucht. Maximal- und/oder Mittelwerte können für die nahe/ferne Wand jedes Segments gemittelt oder einzeln verwendet werden (235). Zur Interpretation der cIMT-Werte können Alters-, ethnische und geschlechtsspezifische Verteilungen (Perzentile) herangezogen werden (235).

Auch das Vorhandensein von Plaques ist mit einem erhöhten Risiko für CV-Ereignisse (z. B. Schlaganfall, Herzinfarkt) assoziiert und wird als Surrogat-Parameter für das CV-Risiko verwendet (236, 237). Die Mannheimer Konsensuskonferenz definierte Karotisplaque als fokale Strukturen, die in das arterielle Lumen eindringen. In der Literatur werden variable Grenzwerte vorgeschlagen (232). Ein üblicherweise angenommener und auch für diese Studie angenommener Grenzwert ist 1,2 mm Dicke, gemessen im Bereich des Bulbus (238, 239).

Einer erhöhten cIMT und dem Vorhandensein von Plaques können unterschiedliche Mechanismen der Atherogenese zugrunde liegen. Hinweise deuten darauf hin, dass Plaques im Bulbus und der A. carotis interna eher mit einer Hyperlipidämie und Rauchen zusammenhängen, eine erhöhte cIMT in der A. carotis communis hingegen mit Hypertension und ischämischen Schlaganfälle (236, 240).

Zusätzlich zur cIMT und zu den Carotis-Plaques gilt auch der im Doppler-Ultraschall gemessene Blutfluss in den hirnersorgenden Arterien als Surrogat-Parameter für CV-Ereignisse (241). Die Messung der PWV in den Carotis-Arterien ermöglicht eine unabhängige Vorhersage des CV-Risikos.

Die Validität der Ultraschalluntersuchung der hirnersorgenden Arterien hängt von verschiedenen Faktoren (z. B. Qualität des Ultraschallgeräts, Erfahrung des Untersuchenden, Einhaltung standardisierter Protokolle) ab(242). Für zuverlässige Ergebnisse sind standardisierte Untersuchungsbedingungen erforderlich. Zur Generierung klarer Bilder ist die Verwendung von hochauflösenden Ultraschallgeräten mit geeigneter Frequenz und Sonde notwendig. Die Untersuchung sollte unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt werden, um potenzielle externe Einflüsse auf die Ergebnisse zu minimieren und die Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten. Auch eine standardisierte Positionierung der Proband:innen während der Untersuchung trägt zu zuverlässigen Messergebnissen bei (235, 243).

Die Validität der dargestellten Surrogat-Parameter für CV-Ereignisse (cIMT, Plaques, Flussgeschwindigkeiten) wird kontrovers diskutiert. In neueren Studien korrelierten niedrige cIMT-Werte in großen Populationen signifikant mit einem geringeren Risiko und der Verbesserung der Risikofaktor-Profile (233, 244). Allerdings sind weder positive noch negative prädiktive Werte für die Verringerung des ischämischen Risikos bei Patient:innen bekannt, die wegen definierter Risikofaktoren erfolgreich behandelt wurden. Weiter kann die Inter-/Intraoperator-Variabilität der Methoden die Vergleichbarkeit der Werte einschränken. Laut aktueller Studienlage eignen sich jedoch der cIMT sowie das Vorliegen von Plaques als Surrogat-Parameter für die Atherosklerose und das CV-Risiko (232, 234, 245, 246). Dies Aussagekraft erhöht sich, wenn die Werte im Kontext mit anderen klinischen Parametern beurteilt werden.

### 2.6.3 CV-Scoring-Systeme

In der klinischen Praxis ist eine Abschätzung des CV-Risikos eine unabdingbare Voraussetzung für die Optimierung von Strategien zur CV-Prävention. Dies gilt insbesondere für Individuen, bei denen keine CVD bekannt ist. Verschiedene Scores zur Vorhersage des CV-Risikos haben sich im klinischen Kontext etabliert, wobei unklar ist, welches dieser Instrumente eine Risikostratifikation am effektivsten ermöglicht. Die meisten Risikoscores wurden nicht an externen Kohorten validiert; sie tendieren auch dazu, das Risiko in anderen Populationen zu über- oder unterschätzen (52, 247). Daher sollten länderspezifische Risikoscores, sofern verfügbar, für die CV-Risikostratifizierung bevorzugt werden (248).

Die in Deutschland bekanntesten Scores sind der *Framingham risk score* und der SCORE der *European Society of Cardiology*. Der *Framingham risk score* gehörten zu den ersten prädiktiven Score-Systemen; er basiert auf der *Framingham Heart Study* aus den Jahren 1971–1974 mit Teilnehmenden aus der ursprünglichen Framingham-Studie und der ersten Untersuchung der *Framingham Offspring Study*. Die eingeschlossenen Personen (n= 5345) waren zwischen 30 und 74 Jahre alt und hatten keine bekannte CV-Vorerkrankungen. Alle Teilnehmenden wurden 12 Jahre lang nachbeobachtet, um das Auftreten von KHK (z. B. Angina pectoris, Herzinfarkt, Koronarinsuffizienz, KHK-Tod) zu ermitteln. 2008 wurde auf der Grundlage einer Kohorte der Framingham-Studie ein neuer geschlechtsspezifischer Risikoscore erstellt, der nicht nur die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit von KHK-Ereignissen, sondern auch das Risiko für ein erstes CV-Ereignis (KHK, Schlaganfall, Claudicatio intermittens, kongestive Herzinsuffizienz) bewertet (249). Trotz zahlreicher Bedenken hinsichtlich der Anwendbarkeit und Gültigkeit dieses Instruments für verschiedene Populationen (250–252) wurde es in zahlreichen Studien validiert (253, 254). Weiter wurden Versionen des Framingham-Risikoscores entwickelt, darunter der *Lifetime Framingham CVD Risk Score* für ein Alter von 50 Jahren und der *30-year-Framingham Cardiovascular Risk Score*.

Der große Vorteil des Framingham-Scores ist seine einfache Anwendung. Daher können nicht nur Ärztinnen/Ärzte das 10-Jahres-Risiko für CVD anhand von sechs Parametern (Alter, Geschlecht, Gesamt- und HDL-Cholesterin, Raucheranamnese, systolischer Blutdruck und aktuelle Medikation mit Antihypertensiva), die in ein Berechnungs-Tool eingegeben werden, abschätzen. Die Limitationen zeigen sich am deutlichsten bei der Anwendung auf einzelne Personen. Frauen werden im *Framingham risk score* nur selten in die Gruppe mit erhöhtem Risiko eingruppiert, selbst bei Anwesenheit extensiver Risikofaktoren. Nur ca. 1 % aller Frauen in der Altersgruppe 50–69 Jahre werden als *high-risk* klassifiziert (255). Dies ist im Kontext der bei CVD häufig unterdiagnostizierten Frauen und der daraus resultierenden Mortalität bedenklich. Bei einer vergleichbaren atherosklerotischen Last (mit CT ermittelter Kalzium-Score) werden beim *Framingham risk score* Frauen und jüngere Männer deutlich seltener einer Risikogruppe zugeordnet, die sie für primärpräventive Maßnahmen qualifiziert (256).

Die *European Society of Cardiology* (ESC) hat 2003 den Risikoscore *European Society of Cardiology's Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) entwickelt. Es basiert auf 200.000 Proband:innen aus 10 europäischen Kohortenstudien und schätzt das 10-Jahres-Risiko der CVD-Mortalität. Aufgrund seiner Einfachheit sind länderspezifische Rekalibrierungen problemlos möglich; die Version für Deutschland wurde 2005 entwickelt. Einbezogene Parameter sind das Geschlecht, das Alter, das Gesamtcholesterin, optional das LDL-Cholesterin, der systolische Blutdruck und der Raucherstatus. Zur Auswertung dient eine Tabelle (siehe Abbildung 3).

Die Einfachheit macht den SCORE im klinischen Alltag zu einem niedrigschwellig nutzbaren Werkzeug. Aufgrund der großen Probandenzahlen ist von einer hohen Repräsentativität für Menschen aus Europa

auszugehen; Kalibrierungen für einzelne Länder sind verfügbar. Der SCORE u. a. wird jedoch aufgrund der CVD-Mortalität anstelle nicht tödlich endender CVD-Ereignisse als Endpunkt kritisiert (247). Eine Einbeziehung dieses Endpunkts ist aufgrund der schwierigen Definition eines CVD-Ereignisses nicht einfach, zusätzlich wäre eine Rekalibrierung für andere Regionen problematischer. Für Menschen mit komplizierenden Erkrankungen oder mit einem abweichenden Alter (<40 Jahre bzw. >65 Jahre) ist der SCORE nicht geeignet.

Der weiterentwickelte SCORE2 bezieht in die Berechnung das nicht-LDL-Cholesterin ein und berücksichtigt zusätzliche Risikofaktoren wie die Familiengeschichte von CVD sowie ein Diabetes mellitus (257).

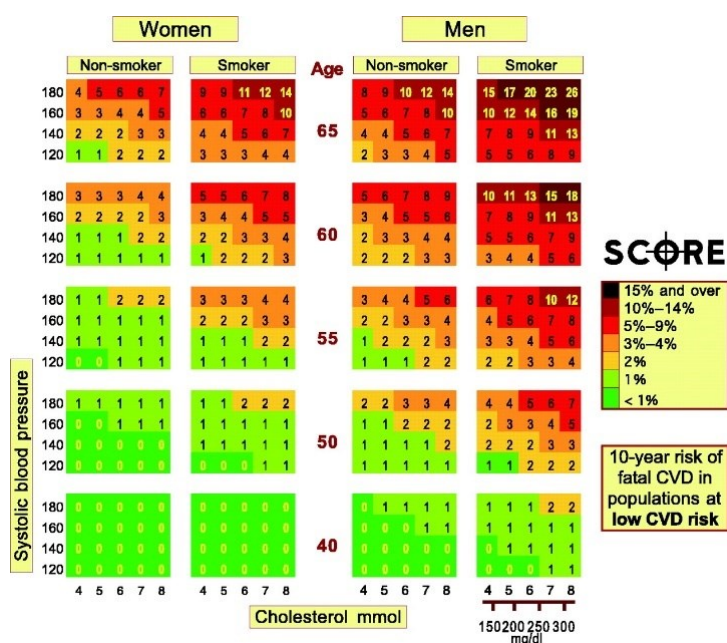


Abbildung 3: European Society of Cardiology-(ESC)-SCORE für Länder mit niedrigem Risiko

Lizenz zur Verwendung der Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Oxford University Press. © 2024 Oxford University Press im Auftrag von der European Society of Cardiology. Alle Rechte vorbehalten. (Conroy 2003)

Scoring-Systeme zeigen insgesamt durchweg eine zufriedenstellende Wertigkeit bei der Stratifizierung des CV-Risikos in Populationen, zeigen aber Limitationen für die Anwendbarkeit bei individuellen Therapieentscheidungen. Nicht nur in Deutschland sind Angebote der Primärprävention häufig an Scoring-Systeme gekoppelt. Daher werden jüngeren Männern und Frauen oft primärpräventive Maßnahmen vorenthalten, von denen sie profitieren könnten (258). Auch Menschen mit Erkrankungen, die sie für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko prädisponieren, werden häufig nicht zufriedenstellend über Scoring-Systeme abgedeckt. Ein sehr gut beforschtes Beispiel ist die Rheumatoide Arthritis: Hier ist bereits hinreichend belegt, dass ein erhöhtes CV-Risiko besteht (9, 259–261), welches durch übliche Scoring-Systeme nicht gut abgebildet ist (26, 27, 262, 263). Als Reaktion darauf hat die *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) einen modifizierten Score vorgeschlagen, den mSCORE. Hier

wird der ermittelte SCORE für Patient:innen mit Rheumatoider Arthritis mit dem Multiplikator 1,5 berechnet. (24) Weitere angepasste Multiplikatoren existieren auch für andere Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, wie etwa Lupus erythematodes oder Psoriasis Arthritis (15, 25).

Um diesen Problematiken entgegenzutreten, wurde 2007 der QRISK-Score entwickelt und an der Bevölkerung des Vereinigten Königreichs validiert (264). In der erweiterten Form als QRISK2 wurde 2008 neben ethnischer Herkunft unter anderem auch die Rheumatoide Arthritis als Risikofaktor hinzugefügt (265). Im Verlauf wurde der Score weiter kalibriert und angepasst, die neuste Version ist der QRISK3 enthält auch den Systemischen Lupus Erythematodes als Risikofaktor (266). Trotz dieser Bemühungen scheint das kardiovaskuläre Risiko trotzdem nicht adäquat abgebildet zu werden, so konnte gezeigt werden, dass der QRISK2 das Risiko bei Patient:innen mit RA überschätzen kann (263, 267). Davon abgesehen sind andere Erkrankungen des autoimmunen und autoinflammatorischen Formenkreises, bei denen ein höheres kardiovaskuläres Risiko besteht, weiterhin im QRISK nicht abgebildet. So konnte gezeigt werden, dass unter anderem auch Patient:innen mit Mischkollagenosen (268), Psoriasis Arthritis (269, 270), Ankylosierender Spondylitis (28), Systemischer Sklerose (271) und Vaskulitiden (17, 272) ein erhöhtes CV-Risiko aufweisen.

Die Anwendung von Risikoscores für Erkrankungen des autoimmunen und autoinflammatorischen Formenkreises bleibt kontrovers. Grundlegend besteht die Option einer Anpassung eines für die Allgemeinbevölkerung entwickelten Scoring-Systems wie beispielsweise über die von der EULAR vorgeschlagenen Multiplikatoren oder die Einbindung der Erkrankung in die Erstellung des Risikoprofils, so wie beim QRISK3. Es existieren auch eigene Scoring-Systeme für rheumatologische Erkrankungen, zum Beispiel der Der Expanded Risk Score in RA (ERS-RA)-Rechner. Dieser wurde entwickelt und intern validiert unter Verwendung von Daten aus dem Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA)-Register in den USA (273). Dieser beinhaltet auch Erkrankungsdauer, die Nutzung von Steroiden sowie die Krankheitsaktivität, gemessen mit dem Clinical Disease Activity Index (274).

Crowson et al. validierten anhand von sieben RA-Kohorten aus dem Vereinigten Königreich, Norwegen, Niederlande, USA, Südafrika, Canada und Mexiko die Rheuma-spezifischen Scores in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, CV-Tod). Sie kamen zum ernüchternden Ergebnis, dass QRISK2-, EULAR-Multiplikator- und ERS-RA-Algorithmen das kardiovaskuläre Risiko bei Patient:innen mit rheumatoider Arthritis nicht genauer voraussagen als kardiovaskuläre Risikorechner, die für die Allgemeinbevölkerung entwickelt wurden (27).

Da bereits häufige Erkrankungen mit großen Fallzahlen und robuster Forschungsbasis offensichtlich nicht adäquat über Scoring-Systeme in ihrem kardiovaskulären Risiko abzubilden sind, gestaltet sich die Risikostratifizierung von seltenen Erkrankungen um ein Vielfaches schwieriger.

## 3 Patienten und Methoden

### 3.1 Studiendesign

#### 3.1.1 Studientyp

Die vorliegende Studie wurde als klinische, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie im Sinne einer Sekundärdatenanalyse mit einem prospektiven und retrospektiven Teil konzipiert. In zwei Unterstudien wurden die beiden Krankheitsentitäten ASS und AIS analysiert. Beide Studien beinhalten eine Subgruppen-Analyse. Die Studien sind in Konzept und Fragestellung ähnlich aufgebaut, sind aber eigenständige Forschungsarbeiten, die getrennt voneinander ausgewertet wurden.

Die forschungsleitende Fragestellung betraf die Abschätzung des CV-Risikos anhand von CV-Surrogatparametern von Patient:innen mit ASS bzw. AIS im Vergleich zu Personen ohne diese Erkrankungen. Bei anderen Erkrankungen des rheumatologischen und autoinflammatorischen Formenkreises wurde ein erhöhtes CV-Risiko bereits beschrieben; es handelt sich demnach um eine confirmatorische Analyse der Hypothese, dass auch Betroffene mit ASS oder AIS ein erhöhtes CV-Risiko aufweisen.

Nach der Ausarbeitung der Fragestellung wurde ein Konzept angefertigt, in dem die Ein- und Ausschlusskriterien, die Probandenzahl, die Zielstellung und der Ablauf der Untersuchungen festgelegt wurden. Ebenso wurde ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz vor Beginn der Untersuchungen eingeholt (positives Votum Nummer 13762\_2). Bei der Erweiterung zu einer multizentrischen Studie wurde ein Amendment nach positiven Vota der Ethikkommissionen der Universität Freiburg, der Landesärztekammer Hessen sowie Baden-Württemberg eingeholt.

#### 3.1.2 Studiengruppen

##### **Gruppe mit Antisynthetase-Syndrom (ASS)**

Für die Studie wurden 65 ASS-Patient:innen, die in sechs rheumatologischen Zentren in Deutschland behandelt wurden, rekrutiert. Voraussetzung für die Studienteilnahme war eine gesicherte klinische ASS-Diagnose. Gemäß den Kriterien des American and European Network of Antisynthetase Syndrome (AENEAS) wurden Patient:innen mit positiven Anti-ARS (anti-Jo-1, -PL-12, -PL-7, -EJ, OJ, -Asparaginyln-tRNA-Synthetase) und einer oder mehreren Manifestationen wie Arthritis, ILD und Myositis eingeschlossen (146).

Die Studienteilnahme war freiwillig und erfolgte nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung. Eine Zustimmung über die Aufnahme in die Studie sowie die Verwertung der Daten lag vor der Durchführung der Untersuchung vor. Die Studienpopulation wurde zur Verbesserung der externen Validität und zur Erhöhung der Fallzahl multizentrisch rekrutiert. Teilnehmende Zentren waren neben der Rheumaklinik Rheinland-Pfalz in Bad Kreuznach die Universitätsmedizin Mainz, eine rheumatologische

Schwerpunktpraxis in Baden-Baden, die Universitätsklinik Freiburg, das Klinikum Ludwigshafen sowie die Universitätsklinik Frankfurt.

Das durchschnittliche Alter der Proband:innen betrug 59 Jahre (52,50–64 Jahre). Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) lag bei 27,44 kg/m<sup>2</sup>. Siehe hierzu Tabelle 3.

In einer Subgruppe (n=28, 24 Frauen, 4 Männer) wurde zusätzlich eine B-Mode- und Doppler-Sonografie der hirnersorgenden Gefäße (A. carotis communis (CCA), A. carotis interna (ICA), A. carotis externa (ECA)) einschließlich Doppler-Untersuchung derselben Gefäße durchgeführt.

Gemäß den Kriterien des *American and European Network of Antisynthetase Syndrome* (AENEAS) wurden Patient:innen mit ARS-AK (Jo-1, PL-12, PL-7, EJ, OJ, Asparaginyl-tRNA-Synthetase) und einer oder mehrerer Manifestationen wie Arthritis, ILD und Myositis eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren eine nicht gesicherte ASS-Diagnose, Malignome, eine Schwangerschaft, vaskuläre Erkrankungen, höhergradige Klappenvitien, Arrhythmien, Adipositas per magna (Grad III, BMI >40 kg/m<sup>2</sup>) sowie Overlap-Syndrome mit bekannten weiteren Erkrankungen des rheumatologischen Formenkreises.

### **Gruppe mit Auto-inflammatorischen Syndromen (AIS)**

In die Studie wurden 31 Patient:innen mit AIS, die im Rheumazentrum Rheinland-Pfalz in Bad Kreuznach behandelt wurden, rekrutiert und eingeschlossen. Voraussetzung für die Studienteilnahme war eine gesicherte klinische AIS-Diagnose. Die Sicherung der Diagnose erfolgte nach etablierten Kriterien, beim AOSD beispielsweise anhand der Yamaguchi-Kriterien. Diese umfassen das Vorliegen von mindestens fünf Kriterien, darunter mindestens zwei Hauptkriterien wie hohes Fieber, Arthralgien oder Arthritis, flüchtiges Exanthem und Leukozytose, sowie den Ausschluss anderer Erkrankungen (275). Die Studienteilnahme war freiwillig und erfolgte nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung. Eine Zustimmung zur Aufnahme in die Studie sowie die Verwertung der Daten lag vor der Durchführung der Untersuchung vor. Zu den untersuchten Erkrankungen zählten AoSD (n=20), FMF (n=4), VEXAS (n=1), TRAPS (n=1) sowie AIS, die keiner Entität sicher zugeteilt werden konnte (n=5).

Das durchschnittliche Alter der Proband:innen betrug 51 Jahre (29–56 Jahre) Der durchschnittliche BMI lag bei 25,29 kg/m<sup>2</sup> (siehe hierzu auch Tabelle 9)

Bei allen Patient:innen wurde im Rahmen des diagnostischen Prozesses eine cfPWV-Untersuchung durchgeführt. Darüber hinaus erfolgte in einer Subgruppe (n=18, 14 Frauen und 4 Männer) eine Sonografie der hirnersorgenden Gefäße (A. carotis communis (CCA), A. carotis interna (ICA), A. carotis externa (ECA)) einschließlich Doppler-Untersuchungen derselben Gefäße. Der ESC-SCORE wurde bei allen in Frage kommenden Patient:innen und Kontrollproband:innen ermittelt. Ausschlusskriterien waren eine nicht gesicherte Diagnose eines AIS, Malignome, eine Schwangerschaft, vaskuläre Erkrankungen,

höhergradige Klappenvitien und Arrhythmien, sowie eine Adipositas per magna (Grad III, BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>).

### Kontrollgruppe

88 Kontrollproband:innen ohne autoimmune bzw. autoinflammatorische Vorerkrankungen wurden aus dem Mitarbeiterpool der Rheumaklinik Rheinland-Pfalz rekrutiert. Zusätzliche Ausschlusskriterien waren Malignome, eine Schwangerschaft, vaskuläre Erkrankungen, höhergradige Klappenvitien und Arrhythmien sowie Adipositas per magna (Grad III, BMI >40 m<sup>2</sup>). Die Studienteilnahme war freiwillig und erfolgte nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung. Die Kontrollproband:innen meldeten sich selbstständig auf einen innerklinischen Aushang. Eine Zustimmung über die Aufnahme in die Studie sowie die Verwertung der Daten lag vor der Durchführung der Untersuchungen vor.

Bei allen Proband:innen wurde eine cfPWV-Untersuchung inklusive nichtinvasiver Blutdruckmessung durchgeführt und ein Labor mit Lipid-Status abgenommen. Zusätzlich wurden bei einer Subgruppe eine B-Mode- und Doppler-Sonografie der hirnversorgenden Gefäße durchgeführt.

Für die AIS-Studie wurde ein manuelles Matching durchgeführt, bei dem jedem Teilnehmenden der Studiengruppe unter Einbezug der CV-Risikofaktoren ein optimierter Kontrollproband gegenübergestellt wurde.

## 3.2 Untersuchte Parameter

### 3.2.1 Probandenbezogene Daten

Von allen Proband:innen wurden das Geburtsdatum, die Größe, das Gewicht, das Geschlecht und der Raucherstatus (Raucher / Ex-Raucher / Nichtraucher) erfasst.

Der BMI wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\text{BMI} \left[ \frac{\text{kg}}{\text{m}^2} \right] = \frac{\text{Körpergewicht}[\text{kg}]}{(\text{Körpergröße} [\text{m}])^2}$$

Weiter wurde dokumentiert, ob eine Hypertonie, ein Diabetes mellitus und / oder eine Hyperlipidämie diagnostiziert wurde. Erfasst wurden auch eine bestehende Therapie mit Antihypertensiva, Statinen und Steroiden sowie eine bestehende Antikoagulation und Plättchenhemmung. Protokolliert wurden zudem stattgehabte CV-Ereignisse (z. B. Herzinfarkte, Schlaganfälle, Thrombosen, Lungenarterienembolien).

### 3.2.2 Krankheitsspezifische Parameter

#### Antisynthetase-Syndrom

Neben den epidemiologischen und anthropometrischen Daten wurden krankheitsspezifische Parameter (z. B. Muskel- und Lungenbeteiligung, Arthritis, Raynaud-Syndrom) dokumentiert. Eine Muskelbeteiligung wurde definiert als typische Befunde, die durch eine Magnetresonanztomographie (MRT)

und/oder eine Muskelbiopsie bestätigt wurden. Bei einem ILD-Verdacht wurden Lungenfunktionstests und eine Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen durchgeführt. Bei pathologischen Ergebnissen in diesen Untersuchungen und/oder bei Auftreten von typischen ILD-Symptomen (z. B. Husten, Dyspnoe) wurde zusätzlich eine hochauflösende CT (HRCT) durchgeführt. Traten hier typische pathognomonische Veränderungen auf, wurde eine Lungenbeteiligung definiert. Das Auftreten einer Arthritis wurde klinisch anhand von Gelenkschwellungen oder Druckschmerzhaftigkeit beurteilt. Das Vorhandensein eines Raynaud-Syndroms wurde anhand der Anamnese und/oder durch einen Kältetest festgestellt. Die Fälle galten als Myositis-, Arthritis- und ILD-positiv, wenn zu einem beliebigen Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs objektivierbare Anzeichen auftraten. Am Tag der Untersuchungen wurden Laborparameter (z. B. Kreatin-Phosphokinase (CPK), Entzündungsmarker (CRP, BSG), glomeruläre Filtrationsrate (GFR)) bestimmt. Zusätzlich wurden immunerologische Marker mit etablierten Methoden untersucht: ANAs wurden mit HEp-2-Zellen über indirekte Immunfluoreszenz nachgewiesen. Für die Bestimmung der Serumkonzentrationen von AK (RF, dsDNA-AK, SSA-Ro-AK, SSB-La-AK, Sm-AK, Scl-70-AK, U1-RNP-AK) wurden *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assays* (ELISAs) und *Line-Blot*-Tests verwendet. Die Anti-ARS-AK wurden durch Radioimmunpräzipitation (n=36) oder *Line-Blot*-Tests (n=30) bestimmt (276, 277). Beide Tests sind CE-zertifiziert und zeigten in verschiedenen Studien eine hohe diagnostische Übereinstimmung sowie Sensitivität und Spezifität (276, 277).

Der verwendete *Line-Blot*-Test von Euroline (Firma Euroimmun, Lübeck) beinhaltet Teststreifen, die mit parallelen Linien aufgereinigter Antigene beschichtet sind. Im ersten Reaktionsschritt werden die Immunoblot-Streifen mit verdünnten Patientenseren inkubiert. Vorhandene spezifische IgG-AK, IgA-AK oder IgM-AK binden an die Antigene. Die gebundenen AK werden über eine Inkubation mit einem enzymmarkierten Anti-Human-IgG (Enzymkonjugat) nachgewiesen, der eine Farbreaktion katalysiert. Daneben wurde ein Radioimmunpräzipitationstest (Labor PD Dr. Volkmann & Kollegen GbR in Karlsruhe) verwendet, um Auto-AK gegen spezifische Antigene nachzuweisen. Dabei wurden die Antigene mittels Radioimmunpräzipitation von rekombinantem, mit <sup>35</sup>S-Methionin markiertem Protein identifiziert. Nach der *in vitro* Transkription und Translation der cDNA wird das zu testende Serum mit dem <sup>35</sup>S-Methionin-markierten rekombinanten Protein inkubiert. Die im Serum enthaltenen AK binden an die markierten Zielantigene und bilden einen Antigen-AK-Komplex. Die Immunkomplexe werden durch Zugabe von an eine stationäre Phase gebundenem Protein A gebunden. Durch mehrfaches Spülen mit Waschpuffer werden nicht gebundene Materialien entfernt. Die radioaktive Strahlung der gebundenen Immunkomplexe wird durch Zugabe eines Szintillationsgels mit einem  $\beta$ -Zähler gemessen.

### **Auto-inflammatorische Syndrome**

Bei Patient:innen mit AIS wurde die Krankheitsdauer in Jahren, die Erstmanifestation, die Yamaguchi-Hauptkriterien (Fieber  $>39^\circ\text{C}$   $>1$  Woche, Arthralgien  $>2$  Wochen, Exanthem, Leukozytose  $>10000/\text{mm}^3$ )

und Nebenkriterien (negativ für antinukleäre AK, auffälliger Leberfunktionstest, Splenomegalie / Hepatomegalie, Lymphadenopathie, Halsschmerzen) sowie die Anwesenheit einer Polyserositis oder Arthritis erfasst. Die klinischen und anamnestischen Symptome wurden als positiv bewertet, wenn sie zu einem Zeitpunkt der Erkrankung objektivierbar vorlagen.

Die Diagnose von TRAPS basierte auf wiederkehrenden Fieberschüben, die mehrere Tage bis Wochen andauern, begleitet von Muskelschmerzen, Exanthem und Mutationen im TNFRSF1A-Gen (168). Für die Diagnose von CAPS beachteten wir Symptome wie wiederkehrendes Fieber, Exanthem, Gelenkschmerzen und neurologische Symptome, kombiniert mit Mutationen im NLRP3-Gen (176). Die Diagnose eines FMF stützte sich auf wiederkehrende Fieberschübe, abdominelle Beschwerden, Gelenkschmerzen, positive Familienanamnese und Mutationen im MEFV-Gen (278).

### 3.2.3 Standardlaborparameter

Neben den spezifischen, krankheitstypischen Laborparametern wurden Standardlaborparameter wie Leukozytenzahlen, CRP, BSG, RF, CPK, Ferritin, Gesamtcholesterin, HDL, LDL und GFR im hauseigenen Labor (Rheumaklinik Rheinland-Pfalz) und im Medizinischen Versorgungszentrum für Laboratoriumsmedizin und Mikrobiologie Koblenz-Mittelrhein bestimmt. Alle Untersuchungen wurden nach in Deutschland geltenden Standards durchgeführt. In dem hauseigenen Labor wurden CRP-Werte, RF, Anti-CCP-AK und ANAs bestimmt. Für letztere wurden validierte ELISA-Testkits der Firma Orgentec® verwendet. Die Referenzwerte können Tabelle 2 und Tabelle 3 entnommen werden.

Tabelle 1: Referenzwerte Labor Rheumazentrum Rheinland-Pfalz (RLP)

| Labor Rheumazentrum RLP           |               |         |
|-----------------------------------|---------------|---------|
| Laborparameter                    | Referenzwerte | Einheit |
| Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) | <10           | mm      |
| Antinukleäre Antikörper (ANA)     | <1:80         |         |
| ENA-Kombi                         | Ratio < 1     |         |
| SSA/Ro                            | 0–25          | IU/ml   |
| SSB/LA                            | 0–25          | IU/ml   |
| Sm                                | 0–25          | IU/ml   |
| RNP                               | 0–25          | IU/ml   |
| ScL70                             | 0–25          | IU/ml   |
| Jo-1                              | 0–25          | IU/ml   |
| C-reaktives Protein (CRP)         | <5            | mg/l    |
| dsDNA-AK                          | <0,6          | IU/ml   |
| Rheumafaktor (RF)                 | <12,5         | U/ml    |
| C3-Komplement                     | 0,81–1,57     | g/l     |
| C4-Komplement                     | 0,12–0,39     | g/l     |

Tabelle 2: Referenzwerte Labor MVZ Koblenz Mittelrhein

| MVZ für Laboratoriumsmedizin und Mikrobiologie Koblenz Mittelrhein |               |         |
|--|---------------|---------|
| Laborparameter   | Referenzwerte | Einheit |
| Leukozyten   | 4,0–10,0      | /nl     |
| GOT  | 10–35         | U/l     |
| GPT  | 10–35         | U/l     |
| Gamma-GT   | 6–42          | U/l     |
| Alkalische Phosphatase   | 35–104        | U/l     |
| Kreatin-Phosphokinase (CPK) (enzym.)                               | <170          | U/l     |
| Laktatdehydrogenase (LDH)  | 135–214       | U/l     |
| Kreatinin-Jaffe  | 0,50–0,90     | mg/dl   |
| eGFR (MDRD)  | 38,00–88,00   | ml/min  |
| Cholesterin  | <200          | mg/dl   |
| LDL-Cholesterin  | <160          | mg/dl   |
| Ferritin   | 10,0–291,0    | µg/l    |
| C-reaktives Protein (CRP)  | <0,50         | mg/dl   |
| C3-Komplement  | 90,0–180,0    | mg/dl   |
| C4-Komplement  | 10,0–40,0     | mg/dl   |

### 3.2.4 CV-bezogene Untersuchungen

#### Pulswellengeschwindigkeits-(PWV)-Messung

Die PWV-Messung erfolgte mit dem oszillometrischen, nicht invasiven, extensiv validierten Vicorder® 2011 der Firma SMT Medical GmbH und Co. Würzburg (279, 280). Das Gerät misst die PWV durch die simultane plethysmographische und oszillometrische Aufzeichnung der carotido-femorale Pulswellen. Die Gerätesoftware bestimmt hierzu die Transitzeit durch die Überlagerung der Kurven im Bereich des größten Anstiegs (siehe Abbildung 4). Die Software war auf einem Notebook installiert, das nur zu diesem Zweck genutzt wurde.

Die PWV-Messungen erfolgten ausschließlich durch die Doktorandin und durch zwei in die Messtechnik eingearbeitete Mitarbeiterinnen der Rheumaklinik in Bad Kreuznach, um eine hohe Interoperator-Reliabilität zu gewährleisten.

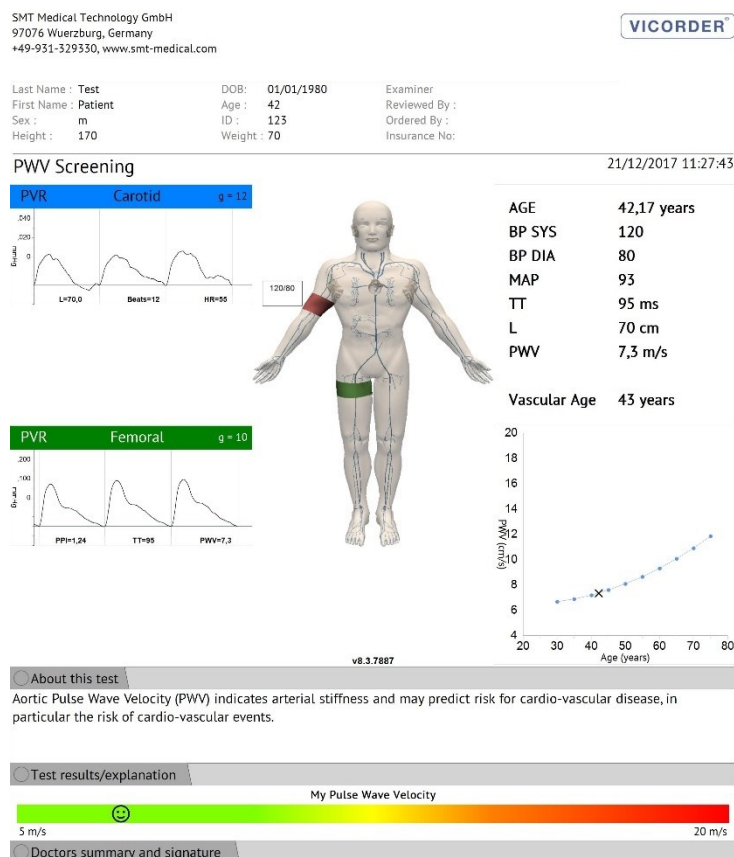


Abbildung 4: Screening Report des VICORDER®

BP SYS: Systolischer Blutdruck; BP DIA: Diastolischer Blutdruck; MAP: Mittlerer arterieller Druck; TT: Transit time, Transitzeit Pulsweite vom Carotis- zum Femoralisdruckpunkt; L: Länge zwischen den Messpunkten; PWV: Pulse Wave Velocity, Pulswellengeschwindigkeit

Bildmaterial freundlicherweise vom Hersteller (SMT Medical GmbH und Co. Würzburg) zur Verfügung gestellt

Alle Untersuchungen erfolgten nach einem Protokoll, das sich streng an die Vorgaben des Herstellers und an den Experten-Konsens von Van Bortel et al. zur Messung der arteriellen Steifigkeit hielt (229).

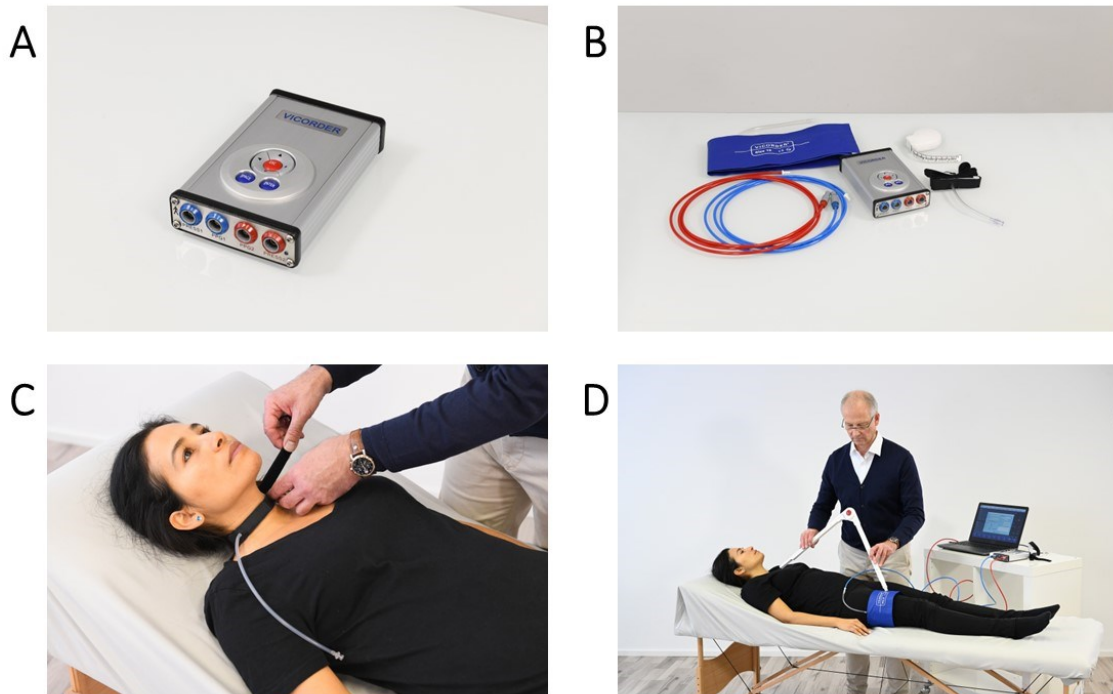


Abbildung 5: Messgeräte und Messtechnik der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) mittels VICORDER®

(A) VICORDER® Messbox (B) Oberschenkel- und Halsmanschette, Messbox und Maßband  
(C) Anlage der Halsmanschette (D) Messung des Abstandes

Bildmaterial freundlicherweise vom Hersteller (SMT Medical GmbH und Co. Würzburg) zur Verfügung gestellt

Die Untersuchung erfolgte in einem hierfür zur Verfügung gestellten Raum mit einer bequemen Liege, in dem die Proband:innen zunächst zur Ruhe kamen, um den Sympathikotonus zu regulieren. Das Minimum der vom Hersteller angegebenen Ruhezeit von 5 Minuten wurde eingehalten. Gemäß der Herstellerangaben wurde der Oberkörper bei ca. 30° gelagert. Hiernach erfolgte eine manuelle Blutdruckmessung nach Riva-Rocci an beiden Armen. Danach wurde die Halsmanschette mit Klettverschluss so fixiert, dass der Sensor des aufblasbaren Cuffs direkt auf der A. carotis communis auflag. Danach wurde die zweite Manschette im Bereich des rechten proximalen Oberschenkels mit Kontakt der Messsonde zur A. femoralis platziert (siehe Abbildung 5). Im Anschluss wurde geprüft, dass beide Manschetten nicht zu straff anlagen. Mithilfe eines Maßbandes wurde der Abstand vom Carotis-Messpunkt bis zur Hälfte der am Oberschenkel angebrachten Manschette gemessen und die Werte in die Maske der Gerätesoftware eingegeben. Die Distanz ist von großer Bedeutung und muss präzise gemessen werden, auch wenn es sich nur um eine Näherung der realen Gesamtstrecke handelt. Derzeit fehlt ein Konsens über die ideale Technik zur Messung der Distanz; manche Untersucherinnen/Untersucher messen auch die Distanz von

der Incisura angularis sterni bis zum Femoralis-Messpunkt. Unstrittig ist, dass jede dieser Methoden valide Ergebnisse liefert. Für die vorliegende Studie wurden beide Techniken durchgeführt. Für die Auswertung wurde ausschließlich die carotido-femorale Messung und damit die cfPWV gemessen. Die Proband:innen wurden über die zu erwartende Inflation der Cuffs informiert und instruiert, ruhig und entspannt liegen zu bleiben, nicht zu sprechen und sich nicht zu bewegen. Zu Beginn der Messung wurden die Manschetten bis auf 65 mmHg aufgeblasen, nach Erreichen des Maximalwertes erfolgte unter stetiger Überprüfung der Pulswellenamplitude ein Einfrieren nach mindestens 10 artefaktfrei aufgezeichneten Kurven. Der von der Software errechnete PWV wurde abgelesen und notiert. Danach wurden die Manschetten entlüftet.

Die Gerätesoftware berechnet die cfPWV indem sie den Abstand zwischen den Messpunkten der Pulswellen (rechte A. carotis – rechte A. femoralis) durch die Pulslaufzeit in Metern pro Sekunde (m/s) dividiert. Anschließend wird das Ergebnis mit dem Faktor 0,8 multipliziert. Dieser Faktor wird angewendet, um die von der Pulswelle zurückgelegte Strecke genauer abzubilden, da die tatsächliche Strecke nicht gerade entlang der Körperoberfläche verläuft.

Der Messzyklus wurde bei allen Proband:innen dreimal durchgeführt. Die Werte wurden notiert. CfPWV-Werte >10 m/s galten als Indikator für ein erhöhtes CV-Risiko (229).

### **Sonografie der hirnversorgenden Gefäße**

Die Sonografie ist ein im klinischen Alltag in fast jeder Fachdisziplin flächendeckend eingesetztes, kostengünstiges und wenig belastendes bildgebendes Verfahren. Anatomische Strukturen können sowohl morphologisch als auch funktionell dargestellt werden. Der in der medizinischen Diagnostik verwendete Ultraschall verfügt üblicherweise über eine Frequenz von 1–20 MHz, was außerhalb des menschlichen Hörbereichs liegt (243). Mit steigender Frequenz steigt die Detailgenauigkeit zulasten der Eindringtiefe. Der Ultraschallkopf erzeugt und empfängt Ultraschallwellen, die auf dem piezoelektrischen Prinzip beruhen (281). Hierbei werden Kristalle im Ultraschallkopf durch eine hochfrequente Wechselspannung in Schwingung versetzt, was eine messbare Spannung durch Reflexion erzeugt. Diese Spannung wird vom Ultraschallgerät als Bildpunkt dargestellt. Die Schallausbreitung in biologischen Geweben – und damit auch das sonographische Bild – hängt von dem Widerstand (Impedanz), der der Ausbreitung der Schallwelle entgegenwirkt, ab. Je größer der Unterschied der Dichte zweier Gewebe, desto größer ist der Impedanz-Unterschied und damit auch die Reflexion der Schallwelle. Zur Überbrückung des Impedanz-Unterschieds zwischen Haut und Luft wird ein wasserhaltiges Gel verwendet (235, 243). Je nach Untersuchungsanforderung sind verschiedene Modi verfügbar. Bei den am häufigsten genutzten B-Mode wird der reflektierte Schall als Grauskala erfasst und als zweidimensionales, bewegtes Bild dargestellt. Die untersuchten Strukturen mit unterschiedlicher Echogenität werden dabei entlang des Schallstrahls als Momentaufnahme gezeigt. Diese Dynamik macht sich auch die Doppler-Sonografie zunutze.

Der von Christian Doppler bereits 1842 entdeckten Doppler-Effekt beschreibt die Veränderung von Wellenfrequenzen sich relativ zueinander bewegender Sender und Empfänger. Im Ultraschall können bewegte Objekte (z. B. Blutzellen) Schall reflektieren; durch die entstehende Frequenzverschiebung kann die Richtung und Geschwindigkeit der Bewegung bestimmt werden. Über eine Farbkodierung kann auf den Schallkopf zufließendes sowie vom Schallkopf wegfließendes Blut dargestellt werden (243).

Zur Analyse der extrakraniellen Segmente der A. carotis wird sowohl der B-Mode als auch der Doppler-Ultraschall genutzt, die Kombination beider Untersuchungen wird als Duplex-Ultraschall bezeichnet. Hierbei werden im B-Bild die Gefäßmorphologie, atherosklerotische Veränderungen und kalzifizierte Anteile dargestellt. Weiter kann die cIMT gemessen werden. Über die Doppler-Sonografie lassen sich Flussgeschwindigkeiten, Pulsatilitäts- und Resistenzindices ableiten, die Rückschlüsse auf Gefäßpathologien (z. B. Gefäßsteifigkeit, Stenosen, Okklusionen) erlauben (242).

Für die vorliegenden Untersuchungen wurde das MyLab 70-US Gerät der Firma Esaote genutzt. Alle Sonografien wurden vom gleichen, erfahrenen Untersucher (Konstantinos Triantafyllias, Facharzt für Innere Medizin und Rheumatologie, zertifiziert von der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM)) durchgeführt. Der Untersucher war in Bezug auf die Ergebnisse der anderen Parameter verblindet.

Die cIMT-Messungen erfolgten mit einem Linearschallkopf (4–13 MHz) mit einer Frequenz von 13 MHz. Die Messungen wurde in der Enddiastole an drei aufeinanderfolgenden Stellen der beiden Aa. carotides, 1 cm proximal des Bulbus carotis, durchgeführt. Für die weitere Analyse wurde der maximal gemessene Wert (cIMTmax) verwendet. Zusätzlich wurden IMT-Messungen im Bulbus carotis durchgeführt, um das Vorhandensein von Plaques zu detektieren. Diese wurden im Konsens mit der Mehrzahl der Expertinnen/Experten als lokalisierte Verdickungen >1,2 mm definiert (238, 239, 282). Patient:innen mit einer IMT >0,9 mm in der A. carotis communis und/oder der Anwesenheit von einem oder mehr Plaques wurden als subklinische Carotis-Atherosklerose-Fälle definiert (282).

Weiter erfolgte eine Doppler-Untersuchung der mittleren Abschnitte der A. carotis communis und der proximalen Abschnitte der A. carotis interna auf beiden Seiten, sowohl in der transversalen als auch in der longitudinalen Ebene. Hierbei wurde die systolische Spitzengeschwindigkeit (PSV) und die enddiastolische Geschwindigkeit (EDV) bewertet. Hierzu wurde ein gepulstes Wellenflussspektrum aufgezeichnet und nach 5 Sekunden mehrerer identischer, artefaktarmer Wellenableitungen eingefroren. Anschließend wurden der Widerstandsindex (RI) und der Pulsatilitätsindex (PI) automatisch von der Ultraschall-Software berechnet. Für den RI wurde die Pourcelot-Formel verwendet:

$$RI = \frac{(PSV - EDV)}{4 \times PSV}$$

Der PI wurde nach der Gosling-Formel unter Berücksichtigung der mittleren Flussgeschwindigkeit (MFV) berechnet:

$$PI = \frac{(PSV - EDV)}{MFV}$$

Die maximalen Doppler-Messwerte der A. carotis communis (CCA) und der A. carotis interna (ICA) wurden sorgfältig dokumentiert.

### ESC-SCORE

Die Kalkulation des ESC-SCORE erfolgte für alle Patient:innen, die sich im validierten Altersbereich von 40–69 Jahren befanden, anhand der Europäischen Leitlinien zur CVD-Prävention (248, 283). Für Patient:innen mit RA wurde von EULAR ein Multiplikator von 1,5 vorgeschlagen, um näherungsweise das tatsächliche Risiko abzubilden (mSCORE). Da es zum Zeitpunkt der Studie keinerlei Richtlinien für Patient:innen mit ASS gab, wurde der mSCORE in der vorliegenden Studie zusätzlich berechnet. Für die AIS-Studiengruppe wurde aufgrund des kaum erforschten CVD-Risikos lediglich der klassische ESC-SCORE erhoben.

Der ESC hat inzwischen das SCORE-System zum SCORE2 weiterentwickelt. Im ursprünglichen SCORE wurden Länder in Gruppen mit niedrigem und hohem Risiko eingeteilt; Deutschland wurde der Gruppe mit niedrigem Risiko zugeordnet. Im SCORE2 wurden zusätzliche Regionen einbezogen und das Risiko weiter untergliedert. Dabei wurde Deutschland als Land mit moderatem Risiko eingestuft (257). Da sich der von EULAR empfohlene Multiplikator für Patient:innen mit RA auf den ursprünglichen SCORE bezieht, wurde für die vorliegende Analyse der klassische SCORE genutzt.

Die in den SCORE einfließenden Parameter sind das Alter, das Geschlecht, der Raucherstatus, der systolische Blutdruck und das Gesamtcholesterin ( $\pm$  LDL-Cholesterin). In der ESC-Risikotabelle wurde der Schnittpunkt bestimmt, der dem prozentualen Risiko, innerhalb der nächsten 10 Jahre ein tödliches CV-Ereignis zu erleiden, entspricht. Wie von den Europäischen Leitlinien empfohlen, wurden SCORE und mSCORE-Werte  $>5\%$  als „hohes Risiko“ gewertet.

## 3.3 Statistik

Für die statistischen Berechnungen wurde die Software IBM SPSS Version 23.0 (USA) verwendet. Bei allen statistischen Tests wurden p-Werte  $<0,05$  als signifikant bewertet.

### 3.3.1 Statistik für die Antisynthetase-Syndrom-(ASS)-Studie

Zur Überprüfung der Normalverteilung der Daten wurden der Shapiro-Wilk-Test und die Quantil-Quantil-Diagramme verwendet. Kontinuierliche Variablen wurden bei Normalverteilung als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben und bei fehlender Normalverteilung als Median (Interquartilbereich); bei

kategorialen Variablen wurden absolute und relative (%) Häufigkeiten genutzt. Zum Vergleich kategorialer Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test eingesetzt.

Die diagnostische Leistung des SCORE bzw. des mSCORE im Vergleich zur cfPWV und der Carotis-Sonografie wurde mit Hilfe von *Receiver Operating Characteristic*-Kurven (ROC-Kurven) bewertet.

Die Unterschiede der cfPWV-, PI-, RI-, cIMT- und SCORE-Werte zwischen der ASS- und Kontrollgruppe wurden für normalverteilte Daten mittels t-Test und für nicht normal verteilte Daten mittels Mann-Whitney-U-Test untersucht.

Für die Korrelation zwischen CV-Surrogat-Markern und kontinuierlichen Merkmalen wurden die Korrelationskoeffizienten von Spearman ( $\rho$ ) oder Pearson ( $r$ ) berechnet.

Zusätzlich wurden die Unterschiede der CV-Surrogat-Marker zwischen ASS-Gruppe und Kontrollgruppe unter Berücksichtigung von durch eine multiple lineare Regressionsanalyse identifizierten *Confounder* untersucht. Dazu wurden die B-Koeffizienten des jeweiligen Markers vor und nach Einbezug diverser Variablen in das Regressionsmodell berechnet. Als *Confounder* wurden die Parameter gewertet, die eine Änderung des B-Koeffizienten  $\geq 10\%$  verursachten.

### 3.3.2 Statistik für die Autoinflammatorische-Syndrome-(AIS)-Studie

Wir führten ein manuelles Matching zur Erstellung der Kontrollgruppen durch, hierbei berücksichtigen wir das Alter, das Geschlecht und den BMI. Für jede/n Patienten bzw. Patientin matchten wir zwei Kontrollproban:innen.

Zur Darstellung der Unterschiede kategorialer Variablen zwischen der AIS-Gruppe und Kontrollgruppe wurde der McNemar-Test verwendet. Normalverteilte Daten wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt, nicht-normalverteilte als Median (Interquartilbereich).

Zur Analyse potenzieller Korrelationen zwischen cfPWV und anderen Variablen wurden Spearman- (normalverteilte Daten), Pearson- (nicht-normalverteilte Daten) und Eta-Koeffizienten- (kategoriale Variablen) Tests verwendet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Antisynthetase-Syndrom (ASS)

Für die Analyse wurden cfPWV-Messungen in der ASS-Gruppe (n=65) und in der Kontrollgruppe (n=88) durchgeführt. Eine ASS-Subgruppe (n=28) und der Kontrollsubgruppe (n=36) erhielt zusätzlich eine Duplex-Sonografie. Bei 50 Personen der ASS-Gruppe und 63 Personen der Kontrollgruppe konnte der SCORE berechnet werden, da diese Personen aus der für die Berechnung zugelassenen Altersgruppe stammten.

#### 4.1.1 ASS-Studie – Analyse der gesamten Probandenkollektive

Für den Vergleich wurden diverse demografische und klinische Variablen der Kontrollgruppe (n=88) und der ASS-Gruppe (n=65) bestimmt. Das mediane Alter lag in der Kontrollgruppe mit 51 Jahren (37,25–57,75 Jahre, IQR) signifikant niedriger ( $p < 0,001$ ) als in der ASS-Gruppe mit 59 Jahren (52,50–64 Jahre, IQR). Die Geschlechterverteilung zeigte dagegen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p = 0,403$ ). Siehe hierzu auch Tabelle 3.

Auch bei den klassischen CV-Risikofaktoren bestanden deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen. In der ASS-Gruppe waren mehr Personen von einer Hyperlipidämie (29,2 % vs. 14,8 %,  $p = 0,043$ ) oder Hypertonie (41,3 % vs. 17 %,  $p = 0,001$ ) betroffen. Folglich wurden in der ASS-Gruppe häufiger Antihypertensiva eingenommen (34,9 % vs. 19,3 %,  $p = 0,038$ ). Auch der BMI lag in der ASS-Gruppe höher ( $27,44 \pm 6,38 \text{ kg/m}^2$  vs.  $24,73 \pm 4,36 \text{ kg/m}^2$ ,  $p = 0,002$ ). In Bezug auf das Rauchen zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,477$ ) zwischen beiden Gruppen.

Personen in der ASS-Gruppe wiesen eine höhere HF (78,00 beats per minute (bpm) vs. 66,00 bpm,  $p < 0,001$ ) auf; der MAP war dagegen in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden ( $p = 0,073$ ). Die HDL-Werte lagen in der ASS-Gruppe niedriger (55 mg/dl vs. 66 mg/dl,  $p = 0,012$ ); bei den LDL- und Gesamtcholesterin-Werten waren keine Unterschiede erkennbar. In der ASS-Gruppe wurden mehr Personen mit Statinen therapiert (12,3 % vs. 2,3 %,  $p = 0,019$ ) oder zeigten eine Diabetes-Erkrankung (12,5 % vs. 1,1 %,  $p = 0,004$ ). Weitere deskriptive Charakteristika können der Tabelle 3 entnommen werden.

Tabelle 3: Charakteristika der Kontroll- und der Antisynthetase-Syndrom-(ASS)-Gruppen im Vergleich

|                               | Kontrollgruppe (n=88)       | ASS-Gruppe (n=65)   | p                        |
|-------------------------------|-----------------------------|---------------------|--------------------------|
| Alter (Jahre) †               | 51 (37,25–57,75)            | 59 (52,50–64)       | <0,001                   |
| Geschlecht*                   | ♂: 14 (15,9 %) ♀ 74 (84,1%) | ♂: 14 (21,5 %) ♀ 51 | 0,403                    |
| Nikotin (Raucher)*            | 14 (15,9 %)                 | 7 (10,8 %)          | 0,477                    |
| Hyperlipidämie (ja)*          | 13 (14,8 %)                 | 19 (29,2 %)         | <b>0,043</b>             |
| Hypertension (ja)*            | 15(17 %)                    | 26 (41,3 %)         | <b>0,001</b>             |
| Antihypertensiva (ja)*        | 17 (19,3 %)                 | 22 (34,9 %)         | <b>0,038</b>             |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) ¶    | 24,73±4,36                  | 27,44±6,38          | <b>0,002</b>             |
| MAP (mmHg) †                  | 91,50 (84–101,75)           | 96,00 (90–102,17)   | 0,073                    |
| Herzfrequenz (bpm/min) †      | 66 (59–70)                  | 78,00 (67,50–85)    | <0,001                   |
| HDL (mg/dl) †                 | 66 (55–77)                  | 55 (42–72)          | <b>0,012</b>             |
| LDL (mg/dl) ¶                 | 128,13±37,11                | 128,55±42,38        | 0,955                    |
| Gesamtcholesterin (mg/dl) †   | 208,40 (178–239)            | 200 (168–236)       | 0,510                    |
| Statin-Therapie (ja)*         | 2 (2,3 %)                   | 8 (12,3 %)          | <b>0,019</b>             |
| Diabetes (ja)*                | 1 (1,1 %)                   | 8 (12,5 %)          | <b>0,004</b>             |
| GFR (ml/min/1,73) ¶           | 93,35±15,17                 | 84,87±26,02         | <b>0,022</b>             |
| cfPWV (m/s) ¶                 | 6,89±1,30                   | 8,58±1,89           | <0,001                   |
|                               |                             |                     | <b>0,021<sup>1</sup></b> |
|                               |                             |                     | <b>0,028<sup>2</sup></b> |
| SCORE†                        | 1 (0–2)                     | 2 (1–3)             | <b>0,001</b>             |
| mSCORE†                       | 1,5 (0–3)                   | 3 (1,5–4,5)         | <b>0,001</b>             |
| BSG (mm/h) †                  |                             | 17 (9,75–35)        |                          |
| CRP (mg/l) †                  |                             | 0,52 (0,20–1,32)    |                          |
| ANA (positiv)*                |                             | 52 (80 %)           |                          |
| SSA (positiv)*                |                             | 29 (46,8 %)         |                          |
| Jo1 (positiv)*                |                             | 40 (61,5 %)         |                          |
| ILD (ja)*                     |                             | 44 (71 %)           |                          |
| Arthritis (ja)*               |                             | 40 (63,5 %)         |                          |
| Glucocorticoid-Therapie (ja)* |                             | 44 (67,7 %)         |                          |
| Komplementerniedrigung        |                             | 6(12,5 %)           |                          |
| Hautbeteiligung (ja)*         |                             | 19 (30,6 %)         |                          |
| Raynaud-Syndrom (ja)*         |                             | 20 (32,3 %)         |                          |
| Erosionen (ja)*               |                             | 9 (16,1 %)          |                          |
| Myositis (ja)*                |                             | 41 (64,1%)          |                          |
| Erkrankungsdauer (Jahre) †    |                             | 4 (2–8,25)          |                          |
| RF (positiv)*                 |                             | 22 (34,9 %)         |                          |
| CPK (U/l) †                   |                             | 111 (74,50–305,50)  |                          |
| DMARD-Therapie (ja)*          |                             | 43 (67,2 %)         |                          |
| Organbeteiligung (ja)*        |                             | 47(74,6 %)          |                          |

\* Kategoriale Variablen: Anteile in %; Gruppenvergleich: Fisher's Exact Test

¶ Normalverteilte Daten: Mittelwert ± Standardabweichung; Gruppenvergleich: t-Test für unabhängige Stichproben

† nicht normalverteilte Daten Median (Interquartilbereich); Gruppenvergleich: Mann-Whitney-U-Test

<sup>1</sup> p: adjustiert für Alter, Diabetes, Herzfrequenz<sup>2</sup>p-Wert adjustiert für Alter, Hyperlipidämie, Diabetes, Body-Mass-Index (BMI), Antihypertensiva, Herzfrequenz

### 4.1.2 ASS-Studie – Subgruppen-Analyse

Das Durchschnittsalter in der Kontrollsubgruppe (n=36) betrug  $52,11 \pm 10,45$  Jahre und in der ASS-Subgruppe (n=28)  $56,18 \pm 9,43$  Jahre; dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p=0,108$ ). Auch Geschlechterverhältnis wies zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf ( $p=0,317$ ).

Bei der Analyse der klassischen CVD-Risikofaktoren fiel auf, dass Personen der ASS-Subgruppe häufiger an Hyperlipidämie litten (32,1 % vs. 8,3 %,  $p=0,019$ ). Ebenso gab es in dieser Gruppe tendenziell mehr Erkrankte mit Hypertonie (42,3 % vs. 27,8 %,  $p=0,178$ ). Der mittlere BMI in der ASS-Gruppe lag ebenfalls tendenziell höher ( $29,07 \pm 5,98$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $26,75 \pm 4,52$  kg/m<sup>2</sup>,  $p=0,090$ ). Bei einem vergleichbaren MAP in beiden Gruppen ( $p=0,937$ ) war die HF in der ASS-Subgruppe signifikant höher (78,50 bpm/min vs. 68,5 bpm/min,  $p=0,007$ ).

Bei den Lipiden-Werten gab es keine signifikanten Unterschiede bei den HDL- ( $p=0,454$ ), LDL- ( $p=0,773$ ) und Gesamtcholesterin-Werten ( $p=0,897$ ), allerdings erhielten in der ASS-Subgruppe mehr Personen eine Statin-Therapie (17,9 % vs. 5,6 %,  $p=0,123$ ). In der ASS-Subgruppe war zudem der Anteil an Diabetikern höher (18,5 % vs. 2,8 %,  $p=0,047$ ). Der Anteil der Raucher zeigte in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,275$ ). Weitere Werte können den Tabellen 4 und 5 entnommen werden.

Tabelle 4: Subgruppenanalyse: Charakteristika der Kontroll- und der Antisynthetase-Syndrom-(ASS)-Subgruppen im Vergleich

|                               | Kontrollen (n=36)  | ASS-Patienten(n=28)   | Signifikanz (p) |
|-------------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------|
| Alter ¶ (Jahre)               | 52,11±10,45        | 56,18±9,43            | 0,108           |
| Geschlecht* (weiblich)        | 28 (77,8 %)        | 24(85,7%)             | 0,317           |
| Nikotin* (Raucher)            | 7 (19,4 %)         | 3(10,7%)              | 0,275           |
| Hyperlipidämie* (ja)          | 3 (8,3 %)          | 9(32,1%)              | <b>0,019</b>    |
| Hypertension* (ja)            | 10(27,8 %)         | 11(42,3%)             | 0,178           |
| Antihypertensiva (ja)         | 10(27,8 %)         | 9(34,6%)              | 0,381           |
| BMI ¶ (kg/m <sup>2</sup> )    | 26,75±4,52         | 29,07± 5,98           | 0,090           |
| MAP ¶ (mmHg)                  | 95,43±12,67        | 95,68±11,03           | 0,937           |
| Herzfrequenz † (/min)         | 68,5 (65,75–74,50) | 78,50 (69,50 – 88,00) | <b>0,007</b>    |
| HDL ¶ (mg/dl)                 | 63,72±14,85        | 56,99±33,54           | 0,454           |
| LDL ¶ (mg/dl)                 | 134,91±35,29       | 131,19±52,75          | 0,773           |
| Gesamtcholesterin ¶ (mg/dl)   | 209,19±40,16       | 207,54±54,79          | 0,897           |
| Statin-Therapie* (ja)         | 2 (5,6 %)          | 5(17,9%)              | 0,123           |
| Diabetes* (ja)                | 1 (2,8 %)          | 5(18,5%)              | <b>0,047</b>    |
| GFR † (ml/min/1,73)           | 84 (78,75–97,75)   | 90 (72,27 – 106,55)   | 0,657           |
| cfPWV ¶ (m/s)                 | 7,62±1,35          | 8,71±1,92             | <b>0,027</b>    |
| SCORE †                       | 1 (1–2)            | 2 (1-2,25)            | 0,051           |
| mSCORE †                      | 1,5 (1,5–3,00)     | 3 (1,5 – 3,38)        | 0,051           |
| BSG † (mm/h)                  |                    | 22,12 (10 – 54,00)    |                 |
| CRP † (mg/l)                  |                    | 0,82 (0,32 – 1,75)    |                 |
| ANA* (positiv)                |                    | 21(75%)               |                 |
| SSA* (positiv)                |                    | 12(46,2%)             |                 |
| Jo1* (positiv)                |                    | 16(57,1%)             |                 |
| ILD* (ja)                     |                    | 29(76%)               |                 |
| Arthritis* (ja)               |                    | 17(63%)               |                 |
| Glucocorticoid-Therapie* (ja) |                    | 23(82,1%)             |                 |
| Komplementerniedrigung* (ja)  |                    | 1(6,7%)               |                 |
| Hautbeteiligung* (ja)         |                    | 7(25,9%)              |                 |
| Raynaud-Syndrom* (ja)         |                    | 8(29,6%)              |                 |
| Erosionen* (ja)               |                    | 4(18,2%)              |                 |
| Myositis* (ja)                |                    | 21(75%)               |                 |
| Erkrankungsdauer* (Jahre)     |                    | 4 (2-8,88)            |                 |
| RF* (positiv)                 |                    | 13(50%)               |                 |
| CPK† (U/l)                    |                    | 85,5 (42,25-344,75)   |                 |
| DMARD-Therapie* (ja)          |                    | 20(74,1%)             |                 |
| Organbeteiligung* (ja)        |                    | 20(76,9%)             |                 |

\* Kategoriale Variablen: Anteile in %; Gruppenvergleich: Fisher's Exact Test

¶ Normalverteilte Daten: Mittelwert ± Standardabweichung; Gruppenvergleich: t-Test für unabhängige Stichproben

† nicht normalverteilte Daten Median (Interquartilbereich); Gruppenvergleich: Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 5: Sonografie-spezifische Daten der Kontroll- und der Antisynthetase-Syndrom-(ASS)-Subgruppen im Vergleich

|                                    | Kontroll-Subgruppe<br>(n=36) | ASS-Subgruppe<br>(n=28) | p  |
|------------------------------------|------------------------------|-------------------------|--|
| clMTmax (mm) ¶                     | 0,78±0,13                    | 0,97±0,17               | <0,001<br>(0,003 <sup>1</sup> )<br>(0,002 <sup>2</sup> ) |
| Kalzifikation (cm <sup>2</sup> ) † | 0,10 (0,06–0,17)             | 0,25 (0,15–0,43)        | 0,002  |
| Subklinische Atherosklerose (ja)*  | 41,2 %                       | 85,7 %                  | 0,001  |
| CCA-PI †                           | 1,54 (1,32–1,82)             | 1,77 (1,46–1,96)        | 0,037  |
| CCA-RI †                           | 0,72 (0,69–0,76)             | 0,77 (0,71–0,80)        | 0,026  |
| ICA-PI †                           | 0,95 (0,81–1,27)             | 1,29 (0,97–1,58)        | 0,003  |
| ICA-RI ¶                           | 0,61±0,09                    | 0,67±0,07               | 0,004  |

\* Kategoriale Variablen: Anteile in %; Gruppenvergleich: Fisher's Exact Test

¶ Normalverteilte Daten: Mittelwert ± Standardabweichung; Gruppenvergleich: t-Test für unabhängige Stichproben

† nicht normalverteilte Daten Median (Interquartilbereich); Gruppenvergleich: Mann-Whitney-U-Test

<sup>1</sup>p-Wert adjustiert für Alter, MAP, HDL

<sup>2</sup>p-Wert adjustiert für Hyperlipidämie, Diabetes

CCA: A. carotis communis; ICA: A. carotis interna; PI: Pulsatilitätsindex; RI: Widerstandsindex

#### 4.1.3 ASS-Studie – cfPWV, Doppler-Indizes und SCORE

Die durchschnittlichen cfPWV-Werte lagen in der ASS-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (8,58±1,89 m/s vs. 6,89±1,30 m/s, p<0,001, siehe Abbildung 6). Das Alter, Diabetes und die HF wurden als potenzielle *Confounder* identifiziert (siehe Abbildung 7). Dagegen zeigte eine Behandlung mit blutdrucksenkenden Medikamenten oder Statinen keinen signifikanten Störeffekt. Ebenso verhielt es sich mit dem MAP und traditionellen CV-Risikofaktoren wie Rauchen, Hyperlipidämie und BMI.

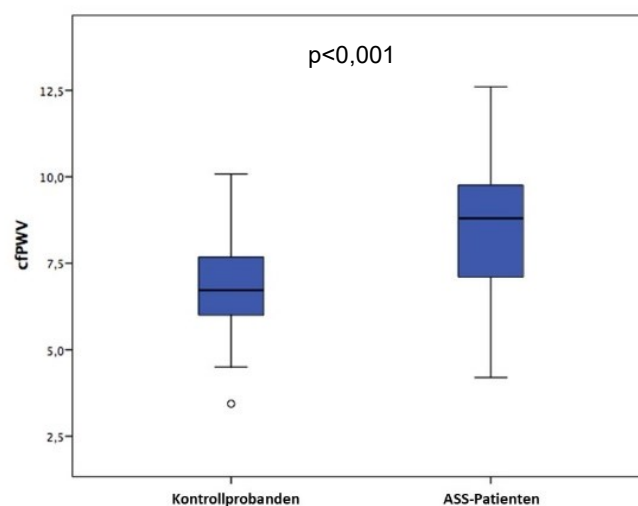


Abbildung 6: Carotis-Femoralis Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV) in der Kontrollgruppe und in der Antisynthetase-Syndrom-(ASS)-Gruppe

Auch in dem auf Alter, Diabetes und HF korrigierten logistischen Regressionsmodell lag der cfPWV-Wert in der ASS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe weiterhin signifikant höher ( $p=0,021$  adjustiert für Alter, Diabetes, HF;  $p=0,028$  adjustiert für Alter, Hyperlipidämie, Diabetes, BMI, Antihypertensiva, HF).

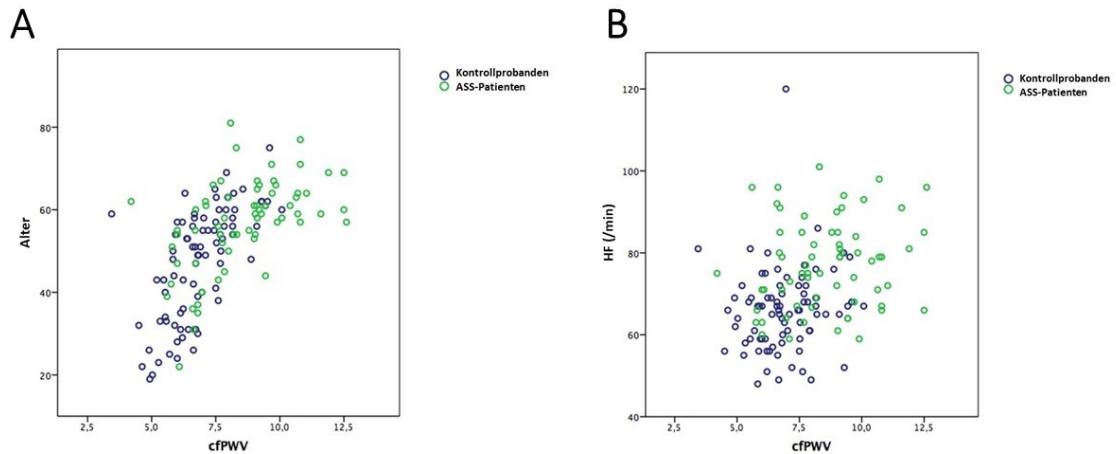


Abbildung 7: Carotis-Femorale Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV) in Abhängigkeit vom Alter (A) und von der Herzfrequenz (HF) (B) in der Kontrollgruppe und in der Antisynthetase-Syndrom-(ASS)-Gruppe

Bei den in der Subgruppen-Analyse zusätzlich erhobenen sonographische Parametern wies die ASS-Subgruppe signifikant erhöhte mediane Kalzifikationsflächen. ( $0,25 \text{ cm}^2$  vs.  $0,10 \text{ cm}^2$ ,  $p=0,002$ ) und cIMT-Werte ( $0,78$  vs.  $0,97$ ,  $p < 0,001$ , siehe Abbildung 8) auf. Das Alter, der MAP und der HDL-Wert erwiesen sich als *Confounder* für die die cIMT-Werte. Nach Anpassung für diese *Confounder* blieben in der logistischen Regressionsanalyse die signifikant erhöhten cIMT-Werte in der ASS-Subgruppe im Vergleich zur Kontroll-Subgruppe bestehen ( $p=0,003$  nach Adjustierung für Alter, MAP, HDL,  $p=0,002$  nach Adjustie-

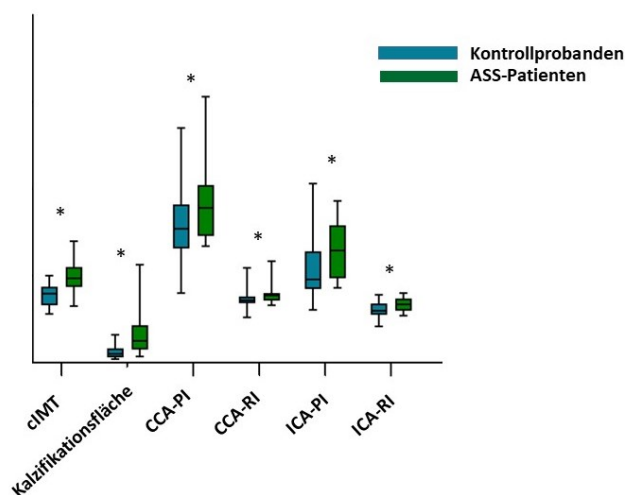


Abbildung 8: Carotis-Intima-Media-Dicke (cIMT) und Doppler-Indices der Antisynthetase-Syndrom-(ASS)-Gruppe und Kontroll-Subgruppe

CCA: A. carotis communis; ICA: A. carotis interna; PI: Pulsatilitätsindex ; RI: Widerstandsindex

rung für Hyperlipidämie, Diabetes). Auch die untersuchten Doppler-Indices (RI/PI der A. carotis communis bzw. A. carotis interna) lagen in der ASS-Subgruppe signifikant höher als in der Kontroll-Subgruppe (siehe Tabelle 5, Abbildung 8).

#### 4.1.4 SCORE und mSCORE

In der ASS-Gruppe waren die SCORE- und mSCORE-Werte erhöht, was auf ein erhöhtes CV-Risiko hinweist (jeweils  $p=0,001$ , siehe Tabelle 3).

Die diagnostische Wertigkeit der SCORE- und mSCORE für die Fragestellung der vorliegenden Dissertation wurde anhand von ROC-Kurven (siehe Abbildung 9) visualisiert. Die Cut-off-Werte waren ein auffälliger SCORE bzw. mSCORE, definiert als Werte über 5, die cfPWV über 10 m/s und die Anwesenheit von subklinischer Atherosklerose, definiert als das Vorhandensein von Plaque und bzw. oder einer cIMT  $> 0,9$  mm.

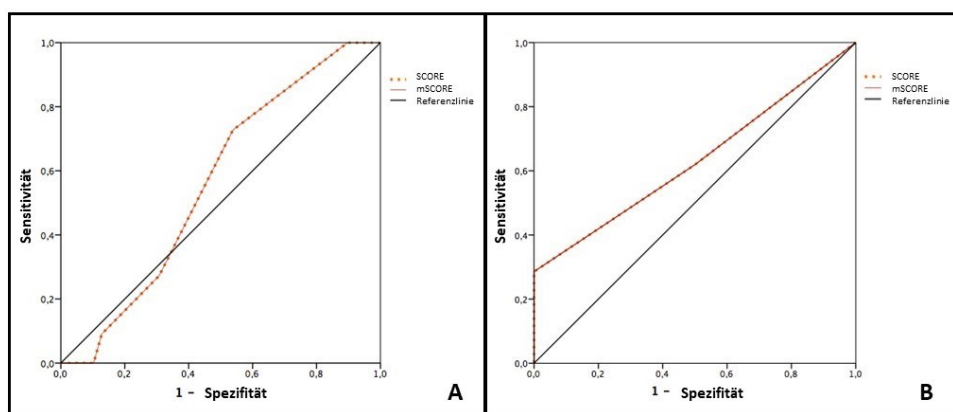


Abbildung 9: Vergleich SCORE/mSCORE mit cfPWV und subklinischer Atherosklerose

- A: Zwischen SCORE/mSCORE und cfPWV  $> 10$  m/s: area under the curve (AUC) = 0,562 (95 % CI: 0,392–0,731)
- B: Zwischen SCORE/mSCORE und subklinischer Atherosklerose AUC=0,631 (95 % CI: 0,300–0,962)

#### 4.1.5 ASS-Studie – Kardiovaskuläre Ereignisse

Insgesamt wiesen neun von 66 Patient:innen (13,6 %) anamnestische CV-Ereignisse (n=2 Herzinfarkt, n=2 ischämischer Schlaganfall, n=4 Lungenarterienembolie, n=1 arterielle Thrombose) auf. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen war eine statistische Analyse nicht sinnvoll. Interessant ist dennoch, dass die durchschnittlichen cfPWV-Werte, der mSCORE- und die subklinische Atherosklerose bei Patient:innen mit CV-Ereignissen höher lagen als bei denjenigen ohne solche Ereignisse (cfPWV-Werte: 9,25 m/s vs. 8,48 m/s, mSCORE: 3,86 vs. 2,89, SCA: 91,7 % vs. 75 %).

#### 4.1.6 ASS-Studie – Korrelationen der cfPWV und cIMTmax in der ASS-Gruppe

In der nicht adjustierten statistischen Analyse bestand in der ASS-Gruppe eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Alter der Patient:innen und den cfPWV- ( $p < 0,001$ ,  $r = 0,567$ ) bzw. cIMTmax-Werten ( $p < 0,001$ ,  $r = 0,697$ ). Weiter war eine schwache Assoziation mit der Krankheitsdauer nachweisbar ( $p = 0,015$ ;  $r = 0,299$  für cfPWV und  $r = 0,396$  für cIMT max). Die cfPWV- und cIMTmax-Werte wiesen jedoch keine signifikante Korrelation zum Geschlecht der Patient:innen auf ( $p = 0,188$  bzw.  $p = 0,216$ ). Auch der MAP zeigte interessanterweise keine signifikante Korrelation mit den cfPWV- ( $p = 0,162$ ) oder cIMTmax-Werten ( $p = 0,254$ ); ebenso fehlte eine Assoziation zwischen der HF und den cfPWV- ( $p = 0,222$ ) bzw. cIMTmax-Werten ( $p = 0,771$ ). Ebenso gab es keine signifikanten Unterschiede bei den cfPWV- ( $p = 0,449$ ) bzw. cIMTmax-Werten ( $p = 0,510$ ) zwischen Rauchern und Nichtrauchern. Erkrankte, die Antihypertensiva erhielten, zeigten keine signifikant unterschiedlichen cfPWV- ( $p = 0,387$ ) oder cIMTmax-Werte ( $p = 0,670$ ) im Vergleich zu Erkrankten ohne antihypertensive Therapie. Dagegen wiesen Erkrankte mit Diabetes höhere cfPWV-Werte auf als Erkrankte ohne Diabetes ( $p = 0,015$ ); die cIMTmax-Werte hingegen zeigten keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,197$ ). Die cIMTmax-Werte zeigten eine signifikante inverse Korrelation zur GFR (cfPWV:  $p < 0,001$ , cIMTmax:  $p = 0,128$ ) und zu den CPK-Werten (cfPWV:  $p = 0,047$ , cIMTmax:  $p = 0,243$ ). Die Krankheitsdauer korrelierte moderat mit den cfPWV- ( $p = 0,015$ ) und cIMTmax-Werten ( $p = 0,037$ ). Andere klinische Merkmale wie Myositis, Arthritis, Raynaud-Syndrom und Hautbeteiligung waren nicht mit den cfPWV- oder cIMTmax-Werten assoziiert. Da das Alter ein bekannter Einflussfaktor für die cfPWV ist, wurde eine um diesen Faktor korrigierte multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Die Assoziation zwischen cfPWV und Diabetes blieb in der ASS-Patientengruppe auch unter diesen Bedingungen signifikant (1,21, 95 % CI: 2,385, 0,041;  $p = 0,043$ ). Weitere Daten können Tabelle 6 entnommen werden.

Tabelle 6: Korrelationen verschiedener Parameter mit den cfPWV- und cIMTmax-Werten in der Antisynthetase-Syndrom-(ASS)-Gruppe

|                               | cfPWV  |                      | cIMT max |         |  | cfPWV                   |                     | cIMT max               |       |
|-------------------------------|--------|----------------------|----------|---------|--|-------------------------|---------------------|------------------------|-------|
|                               | rho/r  | P                    | rho/r    | P       |  | Mittelwert (± SD)       | P                   | Mittelwert (± SD)      | P     |
| <b>Alter (Jahre)</b>          | 0,567  | <0,001*              | 0,697    | <0,001* | <b>Geschlecht w / m</b>                    | 7,99±1,35<br>8,74±1,98  | 0,188               | 0,87±0,14<br>0,98±0,17 | 0,216 |
| <b>Herzfrequenz (/min)</b>    | 0,154  | 0,222                | -0,058   | 0,771   | <b>Antihypertensiva-Therapie Nein / Ja</b> | 8,36±1,49<br>8,85±2,37  | 0,387               | 0,96±0,20<br>0,99±0,12 | 0,670 |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 0,147  | 0,242                | 0,180    | 0,360   | <b>Hyperlipidämie Nein / Ja</b>            | 8,32±1,7<br>9,22±2,13   | 0,081               | 0,95±0,19<br>1,00±0,11 | 0,450 |
| <b>Gesamtcholesterin</b>      | 0,045  | 0,734                | -0,077   | 0,720   | <b>Statin-Therapie Nein / Ja</b>           | 8,47±1,84<br>9,38±2,11  | 0,205               | 0,98±0,18<br>1,00±0,10 | 0,581 |
| <b>LDL</b>                    | -0,029 | 0,849                | -0,333   | 0,207   | <b>Glucocorticoid-Therapie Nein / Ja</b>   | 8,68±1,96<br>8,53±1,87  | 0,768               | 1,05±0,13<br>0,95±0,17 | 0,222 |
| <b>HDL</b>                    | -0,176 | 0,238                | 0,108    | 0,689   | <b>Diabetes Nein / Ja</b>                  | 8,35±1,87<br>10,07±1,43 | 0,015*<br>(0,043) ‡ | 0,95±0,18<br>1,05±0,13 | 0,197 |
| <b>mSCORE</b>                 | 0,272  | 0,059                | 0,101    | 0,654   | <b>Arthritis Nein / Ja</b>                 | 8,06±1,82<br>8,85±1,77  | 0,097               | 0,96±0,16<br>0,97±0,18 | 0,836 |
| <b>GFR</b>                    | -0,443 | <0,001*<br>(0,375) ‡ | -0,255   | 0,128   | <b>Myositis Nein / Ja</b>                  | 8,44±1,93<br>8,72±1,84  | 0,572               | 0,98±0,07<br>0,96±0,19 | 0,782 |
| <b>CRP</b>                    | 0,206  | 0,099                | 0,085    | 0,669   | <b>ILD Nein / Ja</b>                       | 7,99±1,88<br>8,79±1,76  | 0,166               | 0,97±0,20<br>0,98±0,17 | 0,878 |
| <b>BSG</b>                    | 0,244  | 0,056                | 0,336    | 0,101   | <b>Raynaud-Syndrom</b>                     | 8,66±1,96<br>8,36±1,70  | 0,574               | 0,98±0,17<br>0,92±0,19 | 0,446 |

## Ergebnisse

|                 | cfPWV  |                     | cIMT max |                     |                              | cfPWV                  |       | cIMT max               |       |
|-----------------|--------|---------------------|----------|---------------------|------------------------------|------------------------|-------|------------------------|-------|
|                 | rho/r  | P                   | rho/r    | P                   |                              | Mittelwert (± SD)      | P     | Mittelwert (± SD)      | P     |
|                 |        |                     |          |                     | Nein / Ja                    |                        |       |                        |       |
| CPK             | -0,260 | 0,047*<br>(0,821) ‡ | -0,260   | 0,243               | Hautbeteiligung<br>Nein / Ja | 8,53±1,98<br>8,67±1,68 | 0,793 | 0,98±0,18<br>0,93±0,16 | 0,540 |
| Krankheitsdauer | 0,299  | 0,015*<br>(0,588) ‡ | 0,396    | 0,037*<br>(0,577) † | ANA<br>Nein / Ja             | 8,26±1,55<br>8,66±1,97 | 0,495 | 0,88±0,19<br>0,99±0,15 | 0,124 |
|                 |        |                     |          |                     | SSA<br>Nein / Ja             | 8,66±2,13<br>8,41±1,68 | 0,616 | 0,99±0,19<br>0,93±0,15 | 0,420 |
|                 |        |                     |          |                     | Jo-1<br>Nein / Ja            | 8,79±2,10<br>8,45±1,74 | 0,492 | 0,97±0,15<br>0,96±0,19 | 0,918 |
|                 |        |                     |          |                     | RF<br>Negativ/<br>Positiv    | 8,33±1,93<br>9,16±1,67 | 0,096 | 0,96±0,20<br>0,98±0,14 | 0,768 |

Quantitative Merkmale: Spearman-Test (†) (bei nicht normal verteilten Daten; rho) und Pearson-Test (¶) (Normalverteilte Daten; r).  
 Qualitative Merkmale: t-Test [Normalverteilung; Mittelwert (S.D.)]. ‡P-Werte adjustiert auf Alter mittels multivariater linearer (kontinuierlicher (kontinuierliche Variablen) und logistischer (kategorische Variablen) Regression.  
 cfPWV: Carotis-femorales-Pulswellengeschwindigkeit; cIMT: Carotis-Intima-mediale Dicke; MAP: mittlerer arterieller Druck; LDL: Low-Density-Lipoprotein; HDL: High-Density-Lipoprotein; mSCORE: modifizierter SCORE; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; CPK: Kreatinphosphokinase; ILD: interstitielle Lungenerkrankung;  
 -: Ausschluss wegen geringer statistischer Aussagekraft.  
 \*P<0,05.

In Bezug auf die sonographischen Parameter PI und RI zeigten Patient:innen, die eine Glukokortikoid-Therapie erhielten, im Vergleich zu Patient:innen ohne eine solche Therapie, einen signifikant höheren RI in der A. carotis communis (p=0,035). Ebenso wiesen Erkrankte mit Hyperlipidämie einen signifikant höheren RI (p=0,005) und ACI (p=0,013) in der A. carotis interna auf. Auch Diabetiker zeigten höhere PI-Werte in der A. carotis interna; der Unterschied zu Nicht-Diabetikern war jedoch knapp nicht signifikant (p=0,128). Weiterhin wiesen ASS-Patient:innen mit ILD in der A. carotis interna signifikant höhere PI- (p=0,039) und RI-Werte (p=0,039) auf. Weitere Werte sind Tabelle 7 zu entnehmen.

Tabelle 7: Korrelationen verschiedener Parameter mit den RI- und PI-Werten in der Arteria carotis communis und Arteria carotis interna in der Antisynthetase-Syndrom-(ASS)-Subgruppe

|  | Arteria carotis communis (ACC)                |                     |                                      |        | Arteria carotis interna (ACI) |        |                                      |       |
|--|---|---------------------|--------------------------------------|--------|-------------------------------|--------|--------------------------------------|-------|
|  | RI  |                     | PI                                   |        | RI                            |        | PI                                   |       |
|  | rho/r   | P                   | rho/r                                | P      | rho/r                         | P      | rho/r                                | p     |
| Alter (Jahre)                          | 0,186   | 0,418               | 0,088                                | 0,711  | 0,358                         | 0,093  | 0,196                                | 0,369 |
| MAP (mmHG)                             | -0,002  | 0,993               | -0,098                               | 0,682  | 0,200                         | 0,359  | 0,071                                | 0,749 |
| HF (/min)                              | 0,181   | 0,431               | 0,056                                | 0,814  | 0,035                         | 0,873  | -0,059                               | 0,790 |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )               | 0,081   | 0,726               | 0,122                                | 0,609  | 0,335                         | 0,118  | 0,248                                | 0,255 |
| cIMT max                               | -0,041  | 0,859               | -0,137                               | 0,565  | 0,094                         | 0,668  | 0,101                                | 0,647 |
| Gesamtcholesterin                      | 0,054   | 0,832               | 0,293                                | 0,253  | -0,038                        | 0,875  | -0,013                               | 0,956 |
| LDL                                    | 0,177   | 0,564               | 0,300                                | 0,319  | -0,184                        | 0,548  | -0,094                               | 0,761 |
| HDL                                    | 0,256   | 0,398               | 0,259                                | 0,394  | -0,473                        | 0,103  | -0,226                               | 0,459 |
| mSCORE                                 | 0,192   | 0,445               | 0,257                                | 0,320  | 0,292                         | 0,226  | 0,193                                | 0,428 |
| GFR                                    | 0,118   | 0,610               | -0,232                               | 0,326  | -0,011                        | 0,961  | -0,047                               | 0,832 |
| CRP                                    | -0,065  | 0,781               | -0,006                               | 0,980  | 0,371                         | 0,082  | 0,244                                | 0,262 |
| BSG                                    | 0,114   | 0,653               | -0,112                               | 0,670  | 0,076                         | 0,751  | -0,049                               | 0,837 |
| CPK                                    | -0,065  | 0,781               | 0,557                                | 0,039  | 0,341                         | 0,255  | 0,433                                | 0,083 |
| Krankheitsdauer                        | 0,273   | 0,232               | 0,145                                | 0,541  | 0,202                         | 0,356  | 0,038                                | 0,864 |
|  | Mittelwert (± SD)                             | p                   | Mittelwert (± SD)                    | P      | Mittelwert (± SD)             | P      | Mittelwert (± SD)                    | P     |
| Geschlecht<br>w / m                    | 0,80 (0,79–0,81)<br>0,75 (0,71–0,80)          | 0,343               | 2,13 (2,11–2,14)<br>1,76 (1,46–1,84) | 0,095  | 0,74±0,06<br>0,66±0,07        | 0,119  | 1,75 (1,52–1,81)<br>1,20 (0,96–1,47) | 0,060 |
| Nikotin<br>Nichtraucher /<br>Raucher   | 0,79 (0,72–0,81)<br>0,79 (0,73–0,81)          | 0,114               | 1,80 (1,59–2,09)<br>1,39 (1,34–1,44) | 0,032* | 0,67±0,08<br>0,65±0,03        | 0,452  | 1,29 (0,98–1,59)<br>1,15 (0,94–1,35) | 0,640 |
| Antihypertensiva<br>Nein/Ja            | 0,72 (0,70–0,79)<br>0,80 (0,76–1,08)          | 0,020*<br>(0,130) † | 1,61 (1,43–2,03)<br>1,84 (1,68–2,12) | 0,237  | 0,67±0,07<br>0,70±0,07        | 0,340  | 1,29 (0,99–1,59)<br>1,32 (1,12–1,62) | 0,756 |
| Hyperlipid.<br>Nein/Ja                 | 0,73 (0,70–0,79)<br>0,80 (0,78–0,81)          | 0,056               | 1,59 (1,45–1,98)<br>1,85 (1,79–2,07) | 0,115  | 0,64±0,07<br>0,73±0,06        | 0,005* | 1,07 (0,94–1,35)<br>1,61 (1,25–1,74) | 0,013 |
| Statin-Therapie<br>Nein/Ja             | 0,75 (0,70–0,80)<br>0,80 (0,78–0,81)          | 0,144               | 1,76 (1,46–2,07)<br>1,82 (1,76–2,02) | 0,385  | 0,66±0,08<br>0,69±0,06        | 0,568  | 1,24 (0,96–1,58)<br>1,31 (1,08–1,59) | 0,691 |
| Glucocorticoid-<br>Therapie<br>Nein/Ja | 0,70 (0,68–0,71)-3<br>0,79 (0,73–0,80)-<br>18 | 0,035<br>(0,655) †  | 1,45 (1,44–1,52)<br>1,81 (1,60–2,09) | 0,064  | 0,63±0,08<br>0,68±0,07        | 0,288  | 1,16 (0,89–1,45)<br>1,29 (0,99–1,59) | 0,505 |
| Diabetes                               | 0,75 (0,70–0,81)                              | 0,249               | 1,77 (1,45–1,96)                     | 0,342  | 0,66±0,08                     | 0,128  | 1,26 (0,96–1,58)                     | 0,300 |

## Ergebnisse

|                        | Arteria carotis communis (ACC) |       |                  |       | Arteria carotis interna (ACI) |       |                  |        |
|------------------------|--------------------------------|-------|------------------|-------|-------------------------------|-------|------------------|--------|
|                        | RI                             |       | PI               |       | RI                            |       | PI               |        |
|                        | rho/r                          | P     | rho/r            | P     | rho/r                         | P     | rho/r            | p      |
| <i>Nein/Ja</i>         | 0,79 (0,74–1,08)               |       | 1,92 (1,53–2,18) |       | 0,73±0,03                     |       | 1,39 (1,22–1,76) |        |
| <b>Arthritis</b>       |                                |       |                  |       |                               |       |                  |        |
| <i>Nein/Ja</i>         |                                | 0,817 | 1,82 (1,45–2,00) | 0,899 | 0,68±0,09                     | 0,990 | 1,31 (0,97–1,72) | 0,731  |
|                        |                                |       | 1,78 (1,53–2,14) |       | 0,68±0,07                     |       | 1,29 (0,99–1,48) |        |
| <b>Myositis</b>        | 0,77 (0,70–0,79)               |       | 1,80 (1,44–2,13) | 0,905 | 0,65±0,066                    | 0,347 | 1,18 (0,96–1,48) | 0,865  |
| <i>Nein/Ja</i>         | 0,78 (0,72–0,81)               | 0,400 | 1,77 (1,56–1,89) |       | 0,68±0,08                     |       | 1,31 (0,97–1,59) |        |
| <b>ILD</b>             | 0,75 (0,71–0,79)               |       | 1,64 (1,45–2,11) | 0,791 | 0,60±0,06                     |       | 1,02 (0,90–1,15) |        |
| <i>Nein/Ja</i>         | 0,79 (0,73–0,81)               | 0,411 | 1,80 (1,60–2,09) |       | 0,69±0,07                     | 0,039 | 1,41 (1,06–1,63) | 0,039* |
| <b>Raynaud-Syndrom</b> | 0,76 (0,72–0,80)               |       | 1,80 (1,46–2,09) | 0,617 | 0,66±0,07                     | 0,874 | 1,22 (0,97–1,47) | 0,763  |
| <i>Nein/Ja</i>         | 0,80 (0,71–0,83)               | 0,335 | 1,69 (1,49–1,94) |       | 0,67±0,11                     |       | 1,31 (0,93–1,70) |        |
| <b>Hautbeteiligung</b> | 0,77 (0,71–0,80)               |       | 1,78 (1,46–1,85) | 0,653 | 0,67±0,07                     | 0,944 | 1,29 (0,96–1,53) | 0,820  |
| <i>Nein/Ja</i>         | 0,81 (0,75–0,83)               | 0,335 | 2,00 (1,53–2,18) |       | 0,67±0,11                     |       | 1,07 (0,97–1,74) |        |
| <b>ANA</b>             | 0,77 (0,72–0,80)               |       | 1,80 (1,46–2,13) | 0,727 | 0,70±0,08                     | 0,413 | 1,31 (0,99–1,62) | 0,658  |
| <i>Nein/Ja</i>         | 0,78 (0,71–0,81)               | 0,495 | 1,78 (1,53–1,92) |       | 0,66±0,08                     |       | 1,22 (0,96–1,54) |        |
| <b>SSA</b>             | 0,78 (0,73–0,81)               |       | 2,00 (1,59–2,14) | 0,165 | 0,70±0,08                     | 0,205 | 1,32 (1,07–1,72) | 0,387  |
| <i>Nein/Ja</i>         | 0,79 (0,70–0,81)               | 0,905 | 1,78 (1,45–1,83) |       | 0,66±0,07                     |       | 1,27 (0,94–1,51) |        |
| <b>Jo-1</b>            | 0,73 (0,70–0,81)               |       | 1,46 (1,44–2,13) | 0,173 | 0,67±0,08                     | 0,910 | 1,24 (0,96–1,53) | 0,976  |
| <i>Nein/Ja</i>         | 0,78 (0,75–0,80)               | 0,314 | 1,80 (1,71–1,91) |       | 0,70±0,08                     |       | 1,31 (0,96–1,59) |        |
| <b>RF</b>              | 0,75 (0,72–0,80)               |       | 1,81 (1,56–2,10) | 0,438 | 0,68±0,08                     |       | 1,41 (1,03–1,63) |        |
| <i>Negativ/Positiv</i> | 0,79 (0,70–0,81)               | 0,529 | 1,68 (1,44–1,90) |       | 0,64±0,07                     | 0,252 | 0,97 (0,93–1,31) | 0,041* |

Quantitative Merkmale: Spearman-Test (bei nicht-normal verteilten Daten; rho) und Pearson-Test (bei normal verteilten Daten; r).

Qualitative Merkmale: Mann-Whitney-U-Test (nicht-normale Verteilung; Median, Interquartilsbereich) und t-Test [normale Verteilung; Mittelwert (S.D.)]. ‡ P-Werte adjustiert auf Alter mittels multivariater linearer (kontinuierliche Variablen) und logistischer (kategorische Variablen) Regression.

CCA: Arteria carotis communis; ICA: Arteria carotis interna; RI: Resistenzindex; PI: Pulsatilitätsindex; MAP: mittlerer arterieller Druck; cIMT: Intima-Media-Dicke der Halsschlagader; LDL: Low-Density-Lipoprotein; HDL: High-Density-Lipoprotein; mSCORE: Modifizierter SCORE; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; CPK: Kreatinphosphokinase; ILD: interstitielle Lungenerkrankung

-: Ausschluss wegen geringer statistischer Aussagekraft.

P<0,05

In der Kontrollgruppe bestand eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Alter der Proband:innen und den cfPWV- ( $p<0,001$ ) und cIMTmax-Werten ( $p<0,001$ ). Weiter korrelierten die MAP- und cfPWV-Werte ( $p<0,001$ ), nicht jedoch die MAP- und cIMTmax-Werte ( $p=0,151$ ). Kontrollprobandinnen/-probanden, die Antihypertensiva erhielten, zeigten im Vergleich zu denen Kontrollproband:innen ohne Antihypertensiva-Therapie signifikant höhere cfPWV- ( $p=0,002$ ) und cIMTmax-Werte ( $p=0,020$ ). Der BMI korrelierte positiv mit den cfPWV- ( $p=0,001$ ), jedoch nicht mit den cIMTmax-Werten ( $p=0,781$ ). Proband:innen mit Hyperlipidämie wiesen im Vergleich zu Proband:innen ohne Hyperlipidämie signifikant höhere cIMTmax-Werte ( $p=0,013$ ) auf; bei den cfPWV-Werten bestanden keine signifikanten Untern. Eine schwache signifikante Korrelation konnte zwischen den LDL- und cfPWV-Werten ( $p=0,040$ ) beobachtet werden. Die restlichen Blutfett-Werte (HDL, Gesamtcholesterin) zeigten keine signifikanten Korrelationen. Ähnlich wie in der ASS-Patientengruppe bestand eine signifikante negative Korrelation zwischen der GFR und den der cfPWV-Werten ( $p<0,001$ ). Weitere Werte können Tabelle 8 entnommen werden.

Tabelle 8: Korrelationen verschiedener Parameter mit den cfPWV- und cIMTmax-Werten in der Kontrollgruppe

|  | cfPWV  |                               | cIMT   |                   |  | cfPWV                  |                            | cIMT                   |                           |
|--|--------|-------------------------------|--------|-------------------|--|------------------------|----------------------------|------------------------|---------------------------|
|  | rho/r  | p                             | rho/r  | p                 |  | MW±SD                  | p                          | MW±SD                  | p                         |
| <b>Alter (Jahre)</b>                   | 0,679  | <b>&lt;0,001*</b>             | 0,664  | <b>&lt;0,001*</b> | <b>Geschlecht w/m</b>                                    | 7,48±1,15<br>6,79±1,30 | 0,102                      | 0,81±0,13<br>0,77±0,13 | 0,423                     |
| <b>MAP (mmHg)</b>                      | 0,413  | <b>&lt;0,001*</b><br>(0,012)‡ | 0,264  | 0,151             | <b>Nikotin<br/>Nichtraucher<br/>Raucher</b>              | 6,88±1,36<br>6,93±0,96 | 0,898                      | 0,79±0,14<br>0,79±0,88 | 0,289                     |
| <b>Herz-fre-<br/>quenz (/min)</b>      | 0,108  | 0,336                         | -0,257 | 0,170             | <b>Antihyper-<br/>tensiva-The-<br/>rapie<br/>Nein/Ja</b> | 6,66±1,21<br>7,75±1,31 | <b>0,002*</b><br>(0,075) ‡ | 0,75±0,11<br>0,86±0,13 | <b>0,020*</b><br>(0,436)‡ |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>          | 0,348  | <b>0,001*</b><br>(0,001)‡     | -0,048 | 0,781             | <b>Hyper-lipi-<br/>dämie<br/>Nein/Ja</b>                 | 6,85±1,32<br>7,08±1,26 | 0,562                      | 0,77±0,12<br>0,95±0,08 | <b>0,013*</b><br>(0,111)‡ |
| <b>Gesamt-<br/>cholesterin (mg/dl)</b> | 0,131  | 0,246                         | 0,204  | 0,263             | <b>Statin-the-<br/>rapie<br/>Nein/Ja</b>                 | 6,85±1,30<br>8,12±0,62 | 0,176                      | -                      | -                         |
| <b>LDL (mg/dl)</b>                     | 0,230  | <b>0,040*</b><br>(0,674)‡     | 0,197  | 0,281             |  |                        |                            |                        |                           |
| <b>HDL (mg/dl)</b>                     | -0,123 | 0,277                         | 0,276  | 0,126             |  |                        |                            |                        |                           |
| <b>mSCORE (%)</b>                      | 0,400  | <b>0,002*</b><br>(0,369)‡     | 0,348  | <b>0,070</b>      |  |                        |                            |                        |                           |
| <b>GFR (ml/min/1,73)</b>               | -0,443 | <b>&lt;0,001*</b><br>(0,308)‡ | -0,254 | 0,161             |  |                        |                            |                        |                           |

Quantitative Merkmale: Spearman-Test (†) (nicht normal verteilte Daten; rho) und Pearson-Test (¶) (normal verteilte Daten; r). Qualitative Merkmale: t-Test [Normalverteilung; Mittelwert (S.D.)]. ‡P-Werte adjustiert auf Alter durch multivariate lineare (kontinuierliche Variablen) und logistische (kategorische Variablen) Regression.

cfPWV: Carotisfremoralis-Pulswellengeschwindigkeit; cIMT: Carotis-Intima-mediale Dicke; MAP: mittlerer arterieller Druck; LDL: Low-Density-Lipoprotein; HDL: High-Density-Lipoprotein; mSCORE: Modifizierter SCORE; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; CPK: Kreatinphosphokinase; ILD: interstitielle Lungenerkrankung

-: Ausschluss wegen geringer statistischer Aussagekraft.

\*P<0.05

## 4.2 Autoinflammatorische Syndrome (AIS)

Im Rahmen der Studie wurden 31 AIS-Patient:innen und 62 gesunden Kontrollpersonen verglichen (Gesamtkollektiv). 12 Patient:innen der AIS-Gruppe erhielten Biologika: (Tocilizumab n=1, Anakinra n=5, Certolizumab n=1, Canakinumab n=4, Etanercept n=1); die übrigen wurden mit Colchicin (n=5) Methotrexat (n=3) Azathioprin (n=2) Hydroxychloroquin (n=3) Mycophenolat Mofentil (n=1) oder ohne spezifische Therapie (n=5) behandelt. Ein Patient nahm zusätzlich zu Methotrexat Upadacitinib (Januskinase-Inhibitor) ein. Insgesamt nahmen drei AIS-Betroffene zwei Präparate ein. In der Subgruppen-Analyse 1 wurden zusätzlich Doppler-sonographische Parameter bei 18 AIS-Betroffenen und 32 Kontrollpersonen untersucht. In der Subgruppen-Analyse 2 wurden die Daten der 19 AIS-Erkrankten, die keine Biologika erhielten, den Daten von 38 gesunden Kontrollpersonen gegenübergestellt.

Für die Generierung der Kontrollgruppen der drei Analysen wurde ein manuelles Matching durchgeführt. Hierbei wurde versucht, für jeden AIS-Betroffenen zwei Kontrollen auszuwählen, die bezüglich

der Kriterien Alter, BMI und Geschlecht möglichst übereinstimmten. Insbesondere wurde der Anteil der Betroffenen >40 Jahre soweit möglich angepasst.

### 4.2.1 AIS-Studie – Vergleich der AIS- und Kontrollgruppe (Gesamtkollektive)

Das mediane Alter betrug in der AIS-Gruppe 44,00 (29,00–56,00) Jahre und in der Kontrollgruppe 52,50 (32,00–66,00) Jahre ( $p=0,162$ ). Der mediane BMI lag in der AIS-Gruppe bei 23,88 (21,31–27,78)  $\text{kg}/\text{m}^2$  und in der Kontrollgruppe bei 22,60 (21,10–28,48)  $\text{kg}/\text{m}^2$  ( $p=0,770$ ). Der Anteil der Frauen war in der AIS- und Kontrollgruppe ebenfalls vergleichbar (74,2 % vs. 79,0 %,  $p=0,608$ ). Beim Rauchverhalten fiel der höhere Anteil an aktiven Rauchern in der AIS-Gruppe auf (9,7 % vs. 0 %,  $p=0,114$ ), dagegen war der Anteil der ehemaligen Raucher in dieser Gruppe geringer (6,5 % vs. 21,7 %,  $p=0,114$ ).

Bezüglich des Anteils an Proband:innen mit Hypertonie (22,6 % AIS-Gruppe vs. 31,8 % Kontrollgruppe;  $p=0,534$ ) und Diabetes mellitus (3,2 % AIS-Gruppe vs. 0 % Kontrollgruppe,  $p=1,000$ ) bestanden keine signifikanten Unterschiede. Der Unterschied beim Anteil der Proband:innen mit Hyperlipidämie (22,6 % AIS-Gruppe vs. 48,3 %,  $p=0,058$ ) verfehlte nur knapp die statistische Signifikanz. Bei den HDL-, LDL- und Gesamtcholesterin-Werten fehlten signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen ( $p=0,929$  für HDL,  $p=0,111$  für LDL,  $p=0,093$  für Gesamtcholesterin). Die HF lag in der AIS-Gruppe signifikant höher ( $74,61 \pm 9,22$  bpm vs.  $67,24 \pm 10,81$  bpm;  $p=0,001$ ). Der MAP zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (AIS-Gruppe  $89,59 \pm 11,04$  mmHg vs. Kontrollgruppe  $92,16 \pm 9,48$  mmHg,  $p=0,273$ ). Weitere Werte könnten Tabelle 9 entnommen werden.

Tabelle 9: Charakteristika der Kontroll- und der Autoinflammatorische-Syndrome-(AIS)-Gruppen im Vergleich

|                             | AIS-Gruppe (n=31)   | Kontrollgruppe (n=62) | p            |
|-----------------------------|---------------------|-----------------------|--------------|
| Alter (Jahre) †             | 44,00 (29,00–56,00) | 52,50 (32,00–66,00)   | 0,162        |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) †  | 23,88 (21,31–27,78) | 22,60 (21,10–28,48)   | 0,770        |
| Weibliches Geschlecht (%)*  | 74,20               | 79,00                 | 0,608        |
| Raucher (%)*                | 9,70                | 0,00                  | 0,114        |
| Ex-Raucher (%)*             | 6,50                | 21,70                 | 0,114        |
| Arterielle Hypertonie (%)*  | 22,60               | 31,80                 | 0,534        |
| Diabetes (%)*               | 3,20                | 0,00                  | 1,000        |
| Hyperlipidämie (%)*         | 22,60               | 48,30                 | 0,058        |
| Statin-Therapie (%)*        | 6,50                | 0,00                  | 0,505        |
| MAP (mmHg) ¶                | 89,59±11,04         | 92,16±9,48            | 0,273        |
| HDL (mg/dl) ¶               | 69,00±28,31         | 69,83±28,20           | 0,929        |
| LDL (mg/dl) ¶               | 106,80±42,83        | 128,46±34,33          | 0,111        |
| Gesamtcholesterin (mg/dl) ¶ | 191,84±47,16        | 211,65±38,71          | 0,093        |
| Herzfrequenz (bpm) ¶        | 74,61±9,22          | 67,24±10,81           | <b>0,001</b> |

\* Kategoriale Variablen: Anteile in %; Gruppenvergleich: Fisher's Exact Test

¶ Normalverteilte Daten: Mittelwert ± Standardabweichung; Gruppenvergleich: t-Test für unabhängige Stichproben

† nicht normalverteilte Daten Median (Interquartilbereich); Gruppenvergleich: Mann-Whitney-U-Test

BMI: Body mass index; MAP: mittlerer arterieller Druck; LDL: Low-Density-Lipoprotein; HDL: High-Density-Lipoprotein

#### 4.2.2 AIS-Studie – Subgruppen-Analyse 1 – Vergleich sonografischer Parameter

Bei der Subgruppen-Analyse 1 waren die Proband:innen in der AIS-Gruppe (n=19) im Schnitt signifikant jünger als in der Kontrollgruppe (n=32; 38,50 (27,75–56,00) Jahre vs. 55,00 (53,00–58,00) Jahre; p=0,001). Bezüglich des BMI (AIS-Gruppe: 24,13 (21,08–28,10) kg/m<sup>2</sup> vs. Kontrollgruppe 26,01 (23,23–31,91) kg/m<sup>2</sup>; p=0,102), des Frauenanteils (AIS-Gruppe 77,8 % vs. 83,3 % Kontrollgruppe; p=0,715) sowie des Anteils aktiver (AIS-Gruppe 5,6 % vs. Kontrollgruppe 9,7 %; p=0,147) und ehemaliger Raucher (AIS-Gruppe 5,6 % vs. Kontrollgruppe 25,8 %; p=0,147) fehlten signifikante Unterschiede.

Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich des Anteils der Proband:innen mit Hypertonie (AIS-Gruppe 11,1 % vs. Kontrollgruppe 29,0 %, p=0,178), Diabetes mellitus (AIS-Gruppe: 3,3 % vs. Kontrollgruppe 0 %; p=1,000) oder Hyperlipidämie (AIS-Gruppe 22,2 % vs. 43,8 %, p=0,219). Auch die HDL-Werte zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (p=0,987). Dagegen lagen die LDL-Werte (109,71±36,94 mg/dl vs. 144,96±34,91 mg/dl; p=0,049) und Gesamtcholesterinspiegel (191,94±42,57 mg/dl vs. 223,15±36,67 mg/dl; p=0,016) in der AIS-Gruppe signifikant niedriger. Proband:innen der AIS-Gruppe wiesen eine signifikant höhere HF auf (74,72±9,65 bpm vs. 68,54±9,36 bpm;

p=0,035). Der MAP war dagegen in beiden Gruppen vergleichbar (AIS-Gruppe 91,17±12,01 mmHg vs. Kontrollgruppe 93,18±19,56 mmHg; p=0,651). Weitere Werte können Tabelle 10 entnommen werden.

Tabelle 10: Charakteristika der Kontroll- und der Autoinflammatorische-Syndrome-(AIS)-Gruppen der Subgruppen-Analyse 1 im Vergleich

|                             | AIS-Gruppe (n=18)   | Kontrollgruppe (n=36) | p            |
|-----------------------------|---------------------|-----------------------|--------------|
| Alter (Jahre) †             | 38,50 (27,75–56,00) | 55,00 (53,00–58,00)   | <b>0,001</b> |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) †  | 24,13 (21,08–28,10) | 26,01 (23,23–31,91)   | 0,102        |
| Weibliches Geschlecht (%)*  | 77,80               | 83,30                 | 0,715        |
| Raucher (%)*                | 5,60                | 9,70                  | 0,147        |
| Ex-Raucher (%)*             | 5,60                | 25,80                 | 0,147        |
| Arterielle Hypertonie (%)*  | 11,10               | 29,00                 | 0,178        |
| Diabetes (%)*               | 0,00                | 3,30                  | 1,000        |
| Hyperlipidämie (%)*         | 22,20               | 43,80                 | 0,219        |
| Statin-Therapie (%)*        | 5,60                | 3,20                  | 1,000        |
| MAP (mmHg) ¶                | 91,17±12,01         | 93,18±19,56           | 0,651        |
| HDL (mg/dl) ¶               | 66,29±17,83         | 66,15±18,62           | 0,987        |
| LDL (mg/dl) ¶               | 109,71±36,94        | 144,96±34,91          | <b>0,049</b> |
| Gesamtcholesterin (mg/dl) ¶ | 191,94±42,57        | 223,15±36,67          | <b>0,016</b> |
| Herzfrequenz (bpm) ¶        | 74,72±9,65          | 68,54±9,36            | <b>0,035</b> |

\* Kategoriale Variablen: Anteile in %; Gruppenvergleich: Fisher's Exact Test

¶ Normalverteilte Daten: Mittelwert ± Standardabweichung; Gruppenvergleich: t-Test für unabhängige Stichproben

† nicht normalverteilte Daten Median (Interquartilbereich); Gruppenvergleich: Mann-Whitney-U-Test

BMI: Body mass index; MAP: mittlerer arterieller Druck; LDL: Low-Density-Lipoprotein; HDL: High-Density-Lipoprotein

#### 4.2.3 AIS-Studie – Subgruppen-Analyse 2 – Vergleich AIS-Erkrankte ohne Biologikatherapie vs. Kontrollen

In der Subgruppen-Analyse 2 wurden 19 AIS-Betroffene ohne Biologika-Therapie (AIS-Gruppe) mit 38 gesunden Kontrollpersonen (Kontrollgruppe) verglichen. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich des medianen Alters (AIS-Gruppe 51,00 (41,00–61,00) Jahre vs. Kontrollgruppe 43,00 (28,00–66,00) Jahre, p=0,582), des BMI (AIS-Gruppe 24,30 (20,44–28,41) kg/m<sup>2</sup> vs. Kontrollgruppe 22,15 (20,33–27,90) kg/m<sup>2</sup> p=0,554), des Frauenanteils (AIS-Gruppe 63,2 % vs. Kontrollgruppe 86,8 %, p=0,081) sowie des Anteils aktiver (AIS-Gruppe 10,5 % vs. Kontrollgruppe 0 %, p=0,103) bzw. ehemaliger Raucher (AIS-Gruppe 5,3 % vs. 25,0 % Kontrollgruppe, p=0,103).

Weiter bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Anteils der Proband:innen mit Hypertonie (AIS-Gruppe 36,8 % vs. Kontrollgruppe 20,0 %, p=0,451), Diabetes mellitus (AIS-Gruppe: 5,3 % vs. Kontrollgruppe 0 %; p=1,000) oder Hyperlipidämie (AIS-Gruppe 21,1 % vs. 44,4 %, p=0,170). Weder HDL, LDL noch das Gesamtcholesterin zeigten einen signifikanten Unterschied in den Gruppen (p=0,990

für HDL,  $p=0,076$  für LDL,  $p=0,070$  für Gesamtcholesterin). In der AIS-Gruppe lag der HF im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $73,54 \pm 9,10$  bpm vs.  $65,68 \pm 10,85$  bpm,  $p=0,006$ ) signifikant höher. Die MAP-Werte wiesen dagegen keinen signifikanten Unterschied auf (AIS-Gruppe  $89,60 \pm 9,99$  mmHg vs. Kontrollgruppe  $91,60 \pm 10,05$  mmHg,  $p=0,482$ ). Weitere Werte können Tabelle 11 entnommen werden.

Tabelle 11: Charakteristika der Kontroll- und der Autoinflammatorische-Syndrome-(AIS)-Gruppen der Subgruppen-Analyse 2 im Vergleich

|                                  | AIS-Gruppe (n=19)   | Kontrollgruppe (n=38) | p            |
|----------------------------------|---------------------|-----------------------|--------------|
| Alter (Jahre) †                  | 51,00 (41,00–61,00) | 43,00 (28,00–66,00)   | 0,582        |
| BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) † | 24,30 (20,44–28,41) | 22,15 (20,33–27,90)   | 0,554        |
| Weibliches Geschlecht (%)*       | 63,20               | 86,8                  | 0,081        |
| Raucher (%)*                     | 10,50               | 0,00                  | 0,103        |
| Ex-Raucher (%)*                  | 5,30                | 25,00                 | 0,103        |
| Arterielle Hypertonie (%)*       | 36,80               | 20,00                 | 0,451        |
| Diabetes (%)*                    | 5,30                | 0,00                  | 1,000        |
| Hyperlipidämie (%)*              | 21,10               | 44,40                 | 0,170        |
| Statin-Therapie (%)*             | 10,50               | 0,00                  | 0,492        |
| MAP (mmHg) ¶                     | $89,60 \pm 9,99$    | $91,60 \pm 10,05$     | 0,482        |
| HDL (mg/dl) ¶                    | $71,73 \pm 31,91$   | $71,56 \pm 32,22$     | 0,990        |
| LDL (mg/dl) ¶                    | $99,73 \pm 40,06$   | $128,13 \pm 37,00$    | 0,076        |
| Gesamtcholesterin (mg/dl) ¶      | $189,74 \pm 47,36$  | $216,10 \pm 35,76$    | 0,070        |
| Herzfrequenz (bpm) ¶             | $73,54 \pm 9,10$    | $65,68 \pm 10,85$     | <b>0,006</b> |

\* Kategoriale Variablen: Anteile in %; Gruppenvergleich: Fisher's Exact Test

¶ Normalverteilte Daten: Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung; Gruppenvergleich: t-Test für unabhängige Stichproben

† nicht normalverteilte Daten Median (Interquartilbereich); Gruppenvergleich: Mann-Whitney-U-Test

BMI: Body mass index; MAP: mittlerer arterieller Druck; LDL: Low-Density-Lipoprotein; HDL: High-Density-Lipoprotein

#### 4.2.4 AIS-Studie – Vergleich von cfPWV, Doppler-Indizes und SCORE

In der Hauptstudie wiesen Patient:innen der AIS-Gruppe ( $n=31$ ) zwar höhere cfPWV-Werte auf als Kontrollpersonen ( $6,69 \pm 1,54$  m/s vs.  $6,39 \pm 1,31$  m/s,  $p=0,329$ ), dieser Unterschied war aber nicht signifikant. Das Gleiche galt für den Gruppenvergleich in der Subgruppen-Analyse 1 (siehe Tabelle 13). In der Subgruppen-Analyse 2 zeigten die Patient:innen der AIS-Gruppe ohne Biologika-Therapie signifikant höhere Werte als die Proband:innen der Kontrollgruppe ( $6,99 \pm 1,71$  m/s vs.  $5,86 \pm 0,81$  m/s,  $p=0,001$ , adjustiertes  $p=0,001$ , siehe Tabelle 12 und Abbildung 10).

## Ergebnisse

Tabelle 12: Vergleich der cfPWV-Werte (m/s) der Autoinflammatorische-Syndrome-(AIS)-Gruppe und der Kontrollgruppe in der Hauptstudie und in der Subgruppen-Analyse 2

| cfPWV-Werte in der                      | AIS-Gruppe (n=31) | Kontrollgruppe (n=62) | p                                       |
|---|-------------------|-----------------------|---|
| Hauptstudie                             | 6,69±1,54 m/s     | 6,39±1,31 m/s         | 0,329                                   |
| cfPWV-Werte in der Subgruppen-Analyse 2 | AIS-Gruppe (n=19) | Kontrollgruppe (n=38) |   |
|   | 6,99±1,71 m/s     | 5,86±0,81 m/s         | <b>0,001</b> ( $p_{\text{adj}}=0,001$ ) |

Normalverteilte Daten: Mittelwert ± Standardabweichung; Gruppenvergleich: t-Test für unabhängige Stichproben,  $p_{\text{adj}}$ : p adjustiert für Alter

cfPWV: Carotis-femoralis-Pulswellengeschwindigkeit

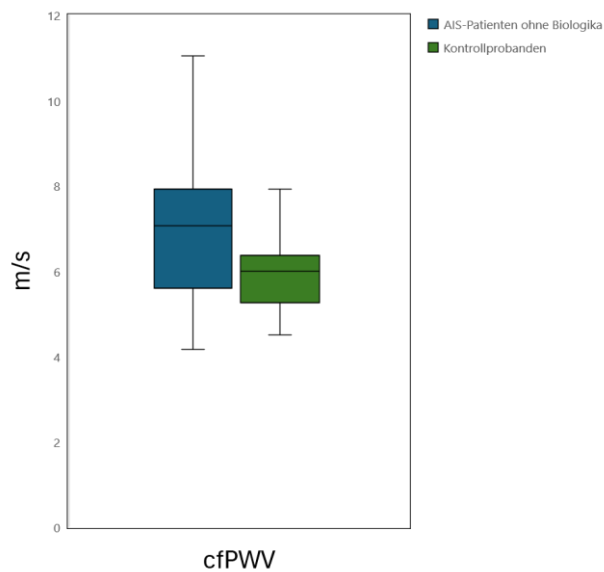


Abbildung 10: Vergleich der Carotis-Femoralis Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV) in der Autoinflammatorische-Syndrome-(AIS)-Gruppe ohne Biologika-Therapie und in der Kontrollgruppe (Subgruppen-Analyse 2)

Bei der Subgruppen-Analyse 1 zeigten die cIMT-Werte keinen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen. Die signifikanten Unterschiede beim maximalen PI und maximal gemessene Strömungsgeschwindigkeit (*Flow velocity integral*, FVI) waren nach Adjustierung der Gruppen für das Alter nicht mehr signifikant (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Vergleich der sonographischen Parameter der Autoinflammatorische-Syndrome-(AIS)-Gruppe und der Kontrollgruppe – Subgruppen-Analyse 1

|           | AIS-Gruppe (n=18)   | Kontrollgruppe (n=36) | p                                      |
|-----------|---------------------|-----------------------|--|
| cfPWV¶    | 6,86±1,23           | 7,46±1,26             | 0,112                                  |
| PI max¶   | 1,89±0,46           | 1,59±0,32             | <b>0,024</b> (p <sup>adj</sup> =0,188) |
| RI max¶   | 0,76±0,07           | 0,73±0,05             | 0,060                                  |
| cIMT max† | 0,755 (0,680–0,873) | 0,820 (0,733–0,910)   | 0,321                                  |
| FVI max†  | 80,15 (68,40–96,35) | 64,95 (57,95–75,45)   | <b>0,003</b> (p <sup>adj</sup> =0,492) |

¶ Normalverteilte Daten: Mittelwert ± Standardabweichung; Gruppenvergleich: t-Test für unabhängige Stichproben  
 † nicht normalverteilte Daten Median (Interquartilbereich); Gruppenvergleich: Mann-Whitney-U-Test

p<sup>adj</sup>: p adjustiert für Alter

cfPWV: Carotis-femoralis-Pulswellengeschwindigkeit; PI max: maximaler gemessener Pulsatilitätsindex; RI max: maximal gemessener Resistance-Index; cIMT max: maximal gemessene Carotis-Intima-Media-Dicke, FVI max: maximal gemessene Flussgeschwindigkeit

#### 4.2.5 AIS-Studie – Korrelationsanalysen

##### cfPWV vs. verschiedene Parameter (AIS-Gruppe der Hauptstudie, n=31)

In der AIS-Gruppe bestanden zwischen den cfPWV-Werten und dem Alter, dem Raucherstatus, dem systolischen Blutdruck bzw. dem MAP signifikante positive Korrelationen. Weiter fiel eine signifikante negative Korrelation zwischen den HF- und cfPWV-Werten auf. Zudem war eine signifikante Assoziation zwischen den cfPWV-Werten und dem Geschlecht (p=0,002, p<sub>adj</sub>=0,021; höhere Werte bei Frauen) bzw. einer Lymphadenopathie (p=0,039, p<sub>adj</sub>=0,030) nachweisbar. Weitere Werte können Tabelle 14 entnommen werden.

Tabelle 14: Korrelation der Carotis-Femoralis Pulswellengeschwindigkeit-(cfPWV)-Werte mit anderen Variablen in der Autoinflammatorische-Syndrome-(AIS)-Gruppe (n=31)

|                            | Korrelationsindex | Signifikanz (p)                        |
|----------------------------|-------------------|--|
| Alter (Jahre) †            | 0,573             | <b>&lt; 0,001</b>                      |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) † | -0,011            | 0,954                                  |
| CRP (mg/l) †               | -0,187            | 0,314                                  |
| Leukozyten (Zellen/μl) †   | -0,045            | 0,809                                  |
| Erkrankungsdauer (Jahre) † | -0,012            | 0,954                                  |
| Ferritin (ng/ml) †         | 0,171             | 0,435                                  |
| Weibliches Geschlecht*     | 0,539             | <b>0,002</b> (p <sub>adj</sub> =0,021) |
| Nikotin*                   | 0,474             | <b>0,028</b> (p <sub>adj</sub> =0,376) |
| Hypertonus*                | 0,205             | 0,271                                  |
| Diabetes*                  | 0,071             | 0,717                                  |
| Hyperlipidämie*            | 0,228             | 0,218                                  |
| Statin-Therapie*           | 0,000             | 0,963                                  |
| Biologika-Therapie*        | 0,244             | 0,186                                  |
| Colchicin-Therapie*        | 0,114             | 0,546                                  |
| Cortison-Therapie*         | 0,182             | 0,331                                  |
| Fieber*                    | 0,110             | 0,560                                  |

|  | Korrelationsindex | Signifikanz (p)                                 |
|--|-------------------|---|
| Arthralgie*                              | 0,145             | 0,453   |
| Exanthem*                                | 0,095             | 0,624   |
| Lymphadenopathie*                        | 0,373             | <b>0,039</b> (p <sub>adj</sub> = <b>0,030</b> ) |
| Negative ANA*                            | 0,167             | 0,393   |
| Auffälliger Leberfunktionstest*          | 0,170             | 0,357   |
| Hepatosplenomegalie*                     | 0,145             | 0,440   |
| Halsschmerzen*                           | 0,077             | 0,683   |
| Polyserositis*                           | 0,261             | 0,164   |
| Systolischer arterieller Druck (mmHg) ¶  | 0,464             | <b>0,009</b> (p <sub>adj</sub> = <b>0,050</b> ) |
| Diastolischer arterieller Druck (mmHg) ¶ | 0,308             | 0,091   |
| MAP (mmHg) ¶                             | 0,411             | <b>0,022</b> (p <sub>adj</sub> = <b>0,052</b> ) |
| HF (bpm) ¶                               | -0,382            | <b>0,034</b> (p <sub>adj</sub> =0,091)          |
| HDL (mg/dl) ¶                            | -0,283            | 0,307   |
| LDL (mg/dl) ¶                            | -0,175            | 0,532   |
| Gesamtcholesterin (mg/dl) ¶              | -0,071            | 0,704   |

Die cfPWV-Werte waren in der Patientengruppe normalverteilt. p<sup>adj</sup>: p adjustiert für Alter

\* Kategoriale Variablen: Eta-Koeffizienten-Test

¶ Normalverteilte Daten: Pearson-Korrelationsanalyse (Korrelationsindex: Pearson-Korrelationskoeffizient, r)

‡ nicht normalverteilte Daten: Spearman-Korrelationsanalysen (Korrelationsindex: Spearman-Korrelationskoeffizient, rho)

BMI: Body mass index; CRP: C-reaktives Protein; ANA: Antinukleäre Antikörper; MAP: mittlerer arterieller Druck; HF: Herzfrequenz; LDL: Low-Density-Lipoprotein; HDL: High-Density-Lipoprotein

### clMT vs. verschiedene Parameter (AIS-Gruppe der Subgruppen-Analyse 1, n=18)

In der Subgruppen-Analyse 1 wurden zusätzlich sonographische Parameter erhoben. In der AIS-Gruppe dieser Analyse wurden potenzielle Korrelationen zwischen der clMT und anderen Variablen bestimmt.

Es bestand eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Alter und den clMT-Werten (p=0,002). Auch der systolische Blutdruck wies eine signifikant positive Korrelation mit den clMT-Werten auf (p=0,029); diese verlor jedoch ihre Signifikanz nach Adjustierung für das Alter (adjustiertes p=0,455). Eine weitere signifikante positive Korrelation war zwischen den cfPWV- und clMT-Werten erkennbar (p=0,033); auch diese bestand nicht der Adjustierung für das Alter nicht mehr (adjustiertes p=0,765). Zudem war eine signifikant negative Korrelation zwischen der maximalen Blutflussgeschwindigkeit und den clMT-Werten nachweisbar (p=0,001), die auch nach Adjustierung für das Alter signifikant blieb (adjustiertes p=0,357). Weitere Werte können Tabelle 15 entnommen werden.

Tabelle 15: Korrelation der Carotis-Intima-Media-Dicke-(cIMT)-Werte mit anderen Variablen in der Autoinflammatorische-Syndrome-(AIS)-Gruppe (Subgruppen-Analyse 1, n=18)

|  | Korrelationsindex | Signifikanz (p)                        |
|--|-------------------|--|
| Alter (Jahre) †                          | 0,675             | <b>0,002</b>                           |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) †               | 0,133             | 0,598                                  |
| CRP (mg/l) †                             | 0,147             | 0,559                                  |
| Leukozyten (Zellen/μl) †                 | 0,232             | 0,353                                  |
| Erkrankungsdauer (Jahre) †               | 0,091             | 0,748                                  |
| Ferritin (ng/ml) †                       | 0,231             | 0,427                                  |
| Weibliches Geschlecht*                   | 0,089             | 0,722                                  |
| Nikotin*                                 | 0,138             | 0,864                                  |
| Hypertonus*                              | 0,055             | 0,836                                  |
| Hyperlipidämie*                          | 0,087             | 0,736                                  |
| Statin-Therapie*                         | 0,087             | 0,742                                  |
| Biologikatherapie*                       | 0,445             | 0,064                                  |
| Colchicin-Therapie*                      | 0,207             | 0,410                                  |
| Cortison-Therapie*                       | 0,266             | 0,151                                  |
| Fieber*                                  | 0,045             | 0,875                                  |
| Arthralgie*                              | 0,485             | 0,057                                  |
| Exanthem*                                | 0,055             | 0,841                                  |
| Lymphadenopathie*                        | 0,207             | 0,426                                  |
| Negative ANA*                            | 0,465             | 0,081                                  |
| Auffälliger Leberfunktionstest*          | 0,205             | 0,416                                  |
| Hepatosplenomegalie*                     | 0,228             | 0,364                                  |
| Halsschmerzen*                           | 0,045             | 0,869                                  |
| Polyserositis*                           | 0,224             | 0,387                                  |
| Systolischer arterieller Druck (mmHg) †  | 0,514             | <b>0,029</b> (p <sub>adj</sub> =0,455) |
| Diastolischer arterieller Druck (mmHg) † | 0,214             | 0,395                                  |
| MAP (mmHg) †                             | 0,297             | 0,232                                  |
| HF (bpm) †                               | 0,018             | 0,945                                  |
| HDL (mg/dl) †                            | 0,000             | 1,000                                  |
| LDL (mg/dl) †                            | 0,464             | 0,294                                  |
| Gesamtcholesterin (mg/dl) †              | 0,088             | 0,729                                  |
| cfPWV (m/s) †                            | 0,505             | <b>0,033</b> (p <sub>adj</sub> =0,765) |
| PI max†                                  | 0,278             | 0,264                                  |
| RI max†                                  | 0,154             | 0,540                                  |
| FVI max†                                 | 0,696             | <b>0,001</b> (p <sub>adj</sub> =0,357) |

Die cIMT-Werte waren in der Patientengruppe nicht normalverteilt. p<sub>adj</sub>: p adjustiert für Alter

\* Kategoriale Variablen: Eta-Koeffizienten-Test

† nicht normalverteilte Daten: Spearman-Korrelationsanalysen (Korrelationsindex: Spearman-Korrelationskoeffizient, rho)

BMI: Body mass index; CRP: C-reaktives Protein; ANA: Antinukleäre Antikörper; MAP: mittlerer arterieller Druck; HF: Herzfrequenz; LDL: Low-Density-Lipoprotein; HDL: High-Density-Lipoprotein; cfPWV: Carotis-femoralis-Pulswellengeschwindigkeit; PI max: maximaler gemessener Pulsatilitätsindex; RI max: maximal gemessener Resistance-Index; FVI max: maximal gemessene Flussgeschwindigkeit

### 4.2.6 SCORE und kardiovaskuläre Ereignisse

Der ESC-Score konnte bei 15 Personen in der AIS-Gruppe erhoben werden. Keiner der von AIS Betroffenen zeigten einen Wert >5 %.

Bei vier der AIS-Betroffenen war ein kardiovaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte dokumentiert (n=2. nicht-ST-Hebungs-Infarkt (NSTEMI), n=1 Lungenarterienembolie, n=1 Tiefe Venenthrombose (TVT) und Schlaganfall).

## 5 Diskussion

### 5.1 Zusammenfassung der Hauptbefunde

Ziel dieser Studie war die Analyse des CV-Risikos anhand von Surrogatparametern bei Patient:innen mit ASS und AIS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.

Patient:innen mit ASS wiesen signifikant erhöhte PWV-Werte auf. Die PWV gilt derzeit als Goldstandard-Surrogat-Parameter für die Abschätzung des CV-Risikos (231). ASS-Betroffene zeigten auch häufiger eine subklinische Atherosklerose (sonographisch gemessen an erhöhten cIMT-Werten) und/oder Plaques in den Aa. carotides. Die Unterschiede zwischen der ASS- und Kontrollgruppe blieben auch nach Anpassung der Gruppen bezüglich Störfaktoren (z. B. Alter) signifikant. Weiter korrelierten die Doppler-Indizes der A. carotis mit dem Myositis-Aktivitätsmarker CPK und mit dem Auftreten einer ILD. Diese Befunde können darauf hinweisen, dass bestimmte Organmanifestationen die Prozesse beeinflussen, die zu einem erhöhten CV-Risiko beitragen. Sowohl der SCORE als auch der mSCORE unterschätzten das CV-Risiko in der ASS-Gruppe. Dies ist im Kontext der weiten Verbreitung von Scoring-Systemen in der realen Versorgung und Prävention von besonderer Tragweite.

Auch Patient:innen mit AIS wiesen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen höhere cfPWV-Werte auf, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. In der Subgruppen-Analyse 1 (Analyse sonographischer Parameter) fehlte ein signifikanter Unterschied bei der cIMT zwischen der AIS- und Kontrollgruppe. Knapp 42 % der AIS-Betroffenen (n=13 von 31) war <40 Jahre alt. Die Alterszusammensetzung war in der AIS- und Kontrollgruppe der Hauptstudie sowie der Biologika-Subuntersuchung nicht signifikant unterschiedlich, der Anteil derjenigen, die <40 Jahre alt waren, war gleich. In der Kontrollgruppe für die Subgruppen-Analyse 1, gelang eine Anpassung an die Altersstruktur der AIS-Gruppe aus Mangel an jungen Kontrollpersonen nicht. In der Subgruppen-Analyse 2 (AIS-Gruppe ohne Biologika-Therapie) bestand ebenfalls ein signifikanter Unterschied der cfPWV im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dieser Unterschied blieb auch nach der Adjustierung auf den Störfaktor Alter signifikant. Patient:innen der AIS-Gruppe zeigten im Vergleich zu Kontrollpersonen signifikant erhöhte HF-Werte; der MAP wies hingegen keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Gruppen auf. Eine signifikante Assoziation bestand zwischen dem Auftreten einer Lymphadenopathie und den cfPWV-Werten; diese blieb auch nach Adjustierung für das Alter signifikant. Der SCORE ergab für keinen der AIS-Patient:innen ein hohes Risiko; dabei hatten 16 % ein cfPWV-Wert >10. Vier der AIS-Betroffenen hatten zum Zeitpunkt der Studie bereits ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten.

Die etablierten CV-Risikomarker cfPWV und cIMT korrelierten in den Patientengruppen beider Erkrankungsentitäten und in der Kontrollgruppe mit dem Alter. Dieser Befund unterstützt vorangegangene Forschungsergebnisse, die das Alter als wichtigsten Einflussfaktor für die cfPWV und cIMT identifizierten, da die Atherosklerose mit dem Alter zunimmt. In der ASS-Kontrollgruppe der vorliegenden Studie

sahen bestand zudem eine Assoziation zwischen den cfPWV- und MAP-Werten. Eine Dehnung der Arterienwand durch hohen Blutdruck führt physikalisch zu einer erhöhten Steifigkeit, was sich in höheren cfPWV-Werten widerspiegelt. (284)

Weiter wurde eine Korrelation der cfPWV-Werte mit dem BMI in der ASS-Patientengruppe und ASS-Kontrollgruppe sowie mit dem Diabetes mellitus in der ASS-Patientengruppe nachgewiesen, was die Auswirkungen metabolischer Faktoren auf die Aortensteifigkeit und somit auf das allgemeine CV-Risiko abbildet.

### 5.2 Einordnung in vorhandene Forschungsergebnisse

Die vorliegende Studie analysierte erstmals CV-Surrogat-Marker bei ASS und die Anwendbarkeit des SCORE/mSCORE zur Stratifizierung des CV-Risikos. Insgesamt ist die aktuell Datenlage zu CV-Risikomarkern für ASS lückenhaft. Einige Studien analysierten Surrogat-Parameter für das CV-Risiko bei IIM. (149, 285, 286) Da in diesen Studien Angaben zu den AK-Profilen fehlen, ist fraglich, ob auch ASS-Patient:innen in diesen Studien vertreten waren. Selbst dann wäre die Anzahl der ASS-Patient:innen für valide Schlussfolgerungen zur spezifischen Entität des ASS zu gering.

Beispielsweise untersuchten Vincze et al. die flussvermittelte Vasodilatation der A. brachialis (FMD), die cIMT, den Augmentationsindex und die PWV bei 27 von IIM betroffenen Patient:innen (287). Von diesen Fällen waren nur sechs anti-ARS-AK (anti-Jo-1) positiv und könnten daher ein ASS haben. Die FMD-, cIMT- und PWV-Werte waren in der IIM-Gruppe nicht signifikant erhöht. Interessanterweise lagen die FMD-Werte in der Dermatomyositis-Untergruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Einer der anti-Jo-1-positiven Fälle entwickelte eine schwere pulmonale arterielle Hypertonie, gefolgt von einer Herzinsuffizienz, während die anderen fünf ASS-Fälle keine klinischen Anzeichen einer CVD aufwiesen.

Weitere Studien zur IIM und zum CV-Risiko untersuchten hauptsächlich Surrogat-Marker für eine kardi-ale und nicht arterielle Beteiligung mittels Kardio-MRT (285), traditioneller Echokardiografie mit Doppler-Bildgebung (288) oder Speckle-Tracking-Echokardiografie (289). In diesen Studien wurde eine myokardiale Entzündung, eine reduzierte linksventrikulären Funktion (285), eine frühe diastolischer Dysfunktion (288) und eine subklinische systolische Dysfunktion (289) bei den IIM-Patientinnen/-Patienten nachgewiesen. Da in keiner der Studien der AK-Status bestimmt wurde, bleibt der Anteil der eingeschlossenen Patient:innen mit ASS unklar.

Bisher ist nur eine Studie bekannt, die den CV-assozierten Aspekt beim ASS indirekt über die Prävalenz des metabolischen Syndroms analysierte (290). Diese Untersuchung konzentrierte sich auf die Dokumentation traditioneller CV-Risikofaktoren bei ASS und fand eine erhöhte Prävalenz des metabolischen Syndroms bei Patient:innen mit ASS.

In der vorliegenden Studie zeigten ASS-Patientinnen/-Patienten signifikant höhere cIMT- und Verkalkungswerte (Marker für eine Carotis-Atherosklerose) als gesunde Kontrollpersonen. Dieser Befund entspricht den Ergebnissen vorangegangener Arbeiten. Diederichsen et al. stellten bei 76 IIM-Patient:innen höhere Verkalkungsscores fest, der Fokus lag aber auf den Koronararterien. Interessanterweise hatten 44 % dieser Patient:innen Myositis-spezifische AK, wobei die Mehrzahl anti-ARS-AK-positiv war (291).

Aus einer retrospektiven Analyse einer britischen Myositis-Datenbank lassen sich Daten zur CV-assoziierten Mortalität ableiten (286). Von den 46 IIM-Fällen waren sieben Jo-1-AK-positiv. Sechs Patient:innen aus dieser Kohorte starben während der Nachbeobachtungszeit von 21 Jahren. In der Hälfte der Fälle waren CVD die Todesursache. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten betragen 95 % bzw. 83,8 % (286). Die Jo-1-AK-positiven Fälle wurden nicht gesondert untersucht, eine Übertragbarkeit der Daten auf das ASS ist damit nur beschränkt möglich.

Laut einer 2021 veröffentlichten Übersichtsarbeit von Opinc et al. kommt eine CV-Beteiligung bei IIM häufig vor, bleibt meist subklinisch und trägt aber dennoch signifikant zur Mortalität bei (292). Analysiert wurde u. a. Herzinsuffizienzen, linksventrikuläre diastolische Dysfunktionen, unspezifische elektrokardiografische ST-Streckenveränderungen und ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte.

In der vorliegenden Doppler-Subgruppe zeigten der RI und der PI der A. carotis communis eine signifikante Assoziation mit den CPK-Werten; außerdem waren der RI und der PI in der A. carotis interna bei Patient:innen mit ILD erhöht. Bisher hat keine Studie die Bedeutung dieser Marker bei ASS oder IIM untersucht. Hinweise lassen vermuten, dass eine positive Assoziation zwischen dem PI und der zerebralen Kleingefäßerkrankung bzw. einem höheren Schlaganfallrisiko in der Allgemeinbevölkerung besteht (293, 294). Laut einer Registerstudie aus Schweden tragen Patient:innen mit neu diagnostizierter IIM im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein höheres Risiko für hämorrhagische und ischämische Schlaganfälle (295). In der retrospektiven Querschnittsanalyse von Johnson et al. lag das Sterberisiko bei IIM-Patient:innen mit ILD statistisch signifikant höher (296). Da die Hälfte der ILD-Patient:innen mit verfügbaren AK-Statusdaten anti-ARS-positiv waren, waren vermutlich ASS-Patientinnen/-Patienten in dieser Kohorte vorhanden und damit ebenfalls von einer erhöhten Mortalität betroffen.

Der in der A. carotis gemessene RI wurde in der Vergangenheit mit dem Ausmaß einer generalisierten Atherosklerose in Verbindung gebracht (297). Die Assoziationen zwischen Doppler-Indizes und der Myositis-Aktivität bzw. ILD in der vorliegenden Kohorte erscheinen in diesem Kontext plausibel. Damit sind der PI und der RI potenziell als Screening-Instrumente für CV- und zerebrovaskuläre Risiken geeignet.

Bei der AIS ist die Studienlage ebenfalls lückenhaft. Die meisten Daten basierend auf größeren Kohorten gibt es für FMF; der Fokus liegt aber häufig auf der renalen Amyloidose. In einer prospektiven Nachbe-

obachtungsstudie analysierten Romano et al. FMF-Betroffene mit FMF-Amyloidose (n=107) oder Glomerulonephropathie (GN, n=126) hinsichtlich CV-Ereignisse (298). Während der 4,2-jährigen Nachbeobachtungszeit traten 47 CV-Ereignisse auf. Die CV-Mortalität war bei Betroffenen mit FMF-Amyloidose um das 2,8-Fache erhöht im Vergleich zu Betroffenen ohne Amyloidose (298).

Die renale Amyloidose kann unabhängig von einer autoinflammatorischen Erkrankung das CV-Risiko erhöhen. Amyloid-Ablagerungen führen zu einer systemischen Belastung, gestörten Nierenfunktion und in Folge zu einem dysregulierten Wasserhaushalt und zu einer arteriellen Hypertonie. Inwieweit die autoinflammatorische Komponente der Erkrankung an dieser Entwicklung beteiligt ist, bleibt offen. Bei bis zu einem Drittel der FMF-Patientinnen/-Patienten ist auch zwischen den Schüben eine Inflammation nachweisbar (299, 300). Das FMF ist mit mehreren CV-Pathologien (z. B. Perikarditis, Vaskulitiden, rheumatische Karditiden, Myokardinfarkte) assoziiert (301–303). Erhöhte cIMT-Werte wurden in mehreren Studien nachgewiesen (304–306). Yildiz et al. fanden bei 23 Patient:innen mit FMF zwar erhöhte PWV-Werte im Vergleich zu gesunden Kontrollen, die Unterschiede erreichten aber nicht das Signifikanzniveau (307).

Beim AoSD sind in erster Linie Myokarditiden und Perikarditiden beschrieben (308–310). Daten zu vaskulären Parametern fehlen. Bei TRAPS, CAPS und VEXAS gibt es aktuell keine Daten zur kardiovaskulären Mortalität bis auf einzelne Fallberichte. (311–313)

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen, erweitern und präzisieren die Befunde früherer Untersuchungen. Das bekannte erhöhte CV-Risiko bei verschiedenen autoimmunen und autoinflammatorischen Erkrankungen lässt sich aufgrund der vorliegenden Beobachtungen auf das ASS und AIS ausweiten.

### 5.3 Pathophysiologische Mechanismen

Die pathophysiologischen Mechanismen, die einem erhöhten CV-Risiko bei Patient:innen mit ASS und AIS zugrunde liegen, sind komplex. Eine zentrale Rolle spielt die chronisch-inflammatorische Komponente; Entzündungsprozesse fördern die endotheliale Dysfunktion und lösen eine Kettenreaktion aus, an deren Ende atherosklerotische Veränderungen stehen (113).

Die spezifischen Auto-AK und die Organbeteiligung (z. B. Lunge, Muskeln) könnten beim ASS die vaskuläre Gesundheit beeinflussen. In der vorliegenden Studie wiesen Patient:innen mit ILD signifikant höhere Werte bei den Doppler-Indizes auf, weiter korrelierten die Doppler-Parameter mit dem Myositis-Indikator CPK. Diese Ergebnisse werfen Fragen auf, die in weiteren Studien untersucht werden sollten; insbesondere wäre interessant, ob Patient:innen mit Myositis oder pulmonaler Beteiligung auch in grö-

ßer angelegten Studien ein erhöhtes CV-Risiko haben. Weiterhin wäre von Interesse, durch welche Mechanismen diese Risiken entstehen könnten, und ob sich das auf andere autoimmune Erkrankungen mit Muskel- und bzw. oder Lungenbeteiligung übertragen lässt.

Die Pathophysiologie der AIS ist aufgrund des Fehlens von spezifischen AK und der zugrundeliegenden Dysregulation des angeborenen Immunsystems verschieden. Sowohl autoimmune als auch autoinflammatorische Erkrankungen zeigen aber eine persistierende Inflammation. Es bleibt unklar, ob und wie sich diese Unterschiede auf die vaskuläre Gesundheit auswirken könnten. In der vorliegenden Studie zeigte die AIS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte cfPWV-Werte; der Unterschied erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau. Zudem waren in der Subgruppen-Analyse keine signifikant erhöhten cIMT-Werte in der AIS-Gruppe erkennbar. Die signifikant erhöhten FVI-Werte waren bei einer Adjustierung für das Alter nicht mehr nachweisbar. Bei insgesamt niedrigerem MAP war die HF erhöht. Bei chronisch inflammatorischen Erkrankungen wird häufig ein erhöhter Ruhepuls beobachtet, der meist mit einer verminderten HF-Variabilität auftritt (314). Als zugrundeliegende Mechanismen werden u. a. Veränderungen des autonomen Nervensystems als Reaktion auf die Inflammation diskutiert (315). Die Variabilität der HF hat sich als unabhängiger Marker für das CV-Risiko etabliert (316, 317). Die Mechanismen, die an dem Zusammenspiel von chronischer Inflammation und HF-Veränderungen beteiligt sind, sind hochkomplex und nicht in Gänze verstanden. Eine besondere Rolle der autoinflammatorischen Erkrankungen – im Kontrast zu den autoimmunen Erkrankungen - ist in diesem Kontext denkbar: Eine CV-autonome Dysfunktion wurde beim FMF bereits beschrieben (318, 319). Weiterhin ist eine Sympathikus-Aktivierung durch inflammatorische Prozesse bekannt. Entzündungsmediatoren (z. B. Zytokine wie IL-6) können die Variabilität der HF direkt beeinflussen (320). Anders als IL-1 $\beta$  oder IL-18 ist IL-6 nicht mit dem Inflammasom assoziiert, dennoch spielt es eine wichtige Rolle in der Pathogenese autoinflammatorischer Erkrankungen (321). IL-6 gilt auch als ein vielversprechendes Ziel für Therapeutika. Der monoklonale AK Tocilizumab bindet sowohl an den löslichen als auch an den membrangebundenen IL-6 Rezeptor und verhindert damit die Ligand-Rezeptor-Bindung sowie folglich die Kaskade inflammatorischer Signale. Auch in der vorliegenden Studienkohorte wurde Tocilizumab verabreicht. Laut der *Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study* (CANTOS) ist der CV-Benefit der IL-1 $\beta$ -Inhibition durch Canakinumab proportional zur Abnahme der IL-6- und CRP-Werte (322). IL-6 wird aktuell auch als primäres Target für Atherosklerose-Therapien untersucht, unabhängig von einer zugrundeliegenden autoinflammatorischen oder autoimmunen Erkrankung (323). Erhöhte Zytokinlevel in den Koronarien – besonders IL-6, IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$  – fördern die Plaque-Formation und -Ruptur (324). Daher ist es nachvollziehbar, dass immunmodulatorisch aktive Therapeutika das CV-Risiko in der Gesamtbevölkerung senken (271).

In der vorliegenden Studie wiesen AIS-Betroffene ohne Biologika-Therapie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant erhöhte cfPWV-Werte auf und zeigten damit vermutlich ein erhöhtes CV-Risiko. Mehr als die Hälfte (n=19 von 31; 61 %) der eingeschlossenen AIS-Erkrankten wurden mit Biologika behandelt. Auf der Basis der beschriebenen Mechanismen ist es denkbar, dass der Einsatz der Biologika das CV-Risiko der Betroffenen senkt, so dass kein Unterschied mehr zur Allgemeinbevölkerung besteht. Passend zu diesen Überlegungen war in der Hauptstudie, in der die AIS-Gruppe einen hohen Anteil an mit Biologika therapierten Teilnehmenden enthielt, keine Veränderung des cfPWV im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisbar, wohl aber für die AIS-Gruppe, die ausschließlich aus Patient:innen ohne Biologika-Therapie bestand. Allerdings sind die Zahlen der eingeschlossenen Patienten niedrig und diese Ergebnisse sollten zukünftig validiert werden. Es sind weitere Studien notwendig, um diese Überlegungen verifizieren oder falsifizieren zu können.

Auffällig war auch die erhöhte HF in der Gruppe der AIS-Erkrankten. Ein möglicher Erklärungsansatz sind eine erhöhte Zytokin-Expression oder eine Sympathikus-Aktivierung im Kontext der chronischen Entzündung. Mechanismen wie eine autonome Dysregulation wurden für einzelne AIS bereits beschrieben. (315, 325) Das Zusammenspiel dieser Mechanismen ist noch vollständig unklar und sollte Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

### 5.4 Klinische Implikationen

Die klinischen Implikationen der vorliegenden Ergebnisse könnten die Lebensrealität der Erkrankten nachhaltig verändern. Wie bei anderen Erkrankungen der autoimmunen und autoinflammatorischen Formenkreise ist davon auszugehen, dass ein nicht unerheblicher Teil der ASS- und AIS-Patientinnen/-Patienten nicht an der Erkrankung selbst, sondern an CV-Komplikationen verstirbt oder erhebliche Einschränkungen der Lebensqualität erleidet. Die Effektivität von CV-Präventionsmaßnahmen ist gut dokumentiert (326) und könnte auch in diesen Patientengruppen das Outcome deutlich verbessern. Die vorliegenden Befunde legen nahe, dass Patient:innen mit ASS eine intensivierete Überwachung und frühzeitige Intervention benötigen und von einer solchen profitieren könnten.

Für Erkrankte mit AIS ließ sich in der vorliegenden Studie anhand der cfPWV kein erhöhtes CV-Risiko im Kollektiv der Hauptstudie nachweisen. Dieses Ergebnis ist jedoch aus verschiedenen Gründen mit Vorsicht zu interpretieren. Zum einen war die untersuchte AIS-Kohorte mit einem Durchschnittsalter von 44 Jahren sehr jung, zum anderen war die Erkrankungsdauer mit im Median 24 Monaten recht kurz. Erschwerend kommt hinzu, dass aufgrund der diffusen Symptomatik und Seltenheit der Erkrankung die Diagnose häufig verspätet erfolgt und der Zeitpunkt des Symptombeginns kaum festzulegen ist. Denkbar ist, dass in der vorliegenden Untersuchung signifikante Änderungen bei den Surrogat-Parametern fehlten, weil die Zeitspanne für messbare negative Effekte der Erkrankung zu kurz war. Weitere Untersuchungen an älteren AIS-Betroffenen sind daher sinnvoll. Auffällig ist, dass trotz des jungen Alters und

der kurzen Erkrankungsdauer 16 % der AIS-Betroffenen deutlich erhöhte cfPWV-Werte aufwiesen und vier von ihnen bereits ein CV-Ereignis erlitten hatten.

19 der 31 Patient:innen der AIS-Gruppe nahmen Biologika ein; in anderen Studien waren Immunmodulatoren nachweislich mit einer Abnahme des CV-Risikos assoziiert (273). Entsprechend zeigten Patient:innen, die keine Biologika einnahmen, signifikant erhöhte cfPWV-Werte und damit ein erhöhtes CV-Risiko. Dieser Zusammenhang bleibt auch nach Adjustierung für den Störfaktor Alter signifikant. Dieser Befund ist interessant, da die mit Biologika behandelte Individuen einen schwereren Verlauf der Erkrankung aufweisen könnten. Besonders bedeutsam ist, dass Betroffene mit weniger potenter Medikation oder fehlender Medikation bei Remission dennoch ein erhöhtes CV-Risiko zeigten. Subklinische Prozesse, die bei niedriger Symptomlast auftreten können, sollten erforscht werden, um Risikoindividuen nicht zu übersehen.

Im Rahmen der hausärztlichen Versorgung ist eine Verordnung von Statinen laut der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III Nr. 35 nur bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK), zerebrovaskulären Manifestationen, peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) sowie bei einem hohen CV-Risiko (kalkuliert als >20 % Ereignisrate auf der Basis verfügbarer Risikokalkulatoren wie eARRIBA, ESC-SCORE oder PROCAM) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig. Werden Patient:innen mit den Scoring-Systeme nicht erfasst, ist eine Verordnung nicht vorgesehen.

Die vorliegende Studie legt nahe, dass der ESC-SCORE für die Risikostratifizierung von Menschen mit ASS möglicherweise nicht geeignet ist. Auch der von der EULAR vorgeschlagene Multiplikator (mSCORE) war nicht in der Lage, Menschen mit einem potenziell erhöhten Risiko, gemessen an dem Vorhandensein subklinischer Atherosklerose suffizient zu identifizieren. In der AIS-Gruppe der vorliegenden Studie wurde keine einzige Person in eine Risikogruppe stratifiziert, obwohl 16 % eine cfPWV >10 m/s und damit ein messbar erhöhtes Risiko aufwiesen. Erschwerend kommt die Alterseinschränkung hinzu: AIS-Betroffene sind häufig zu jung, um sich für eine Stratifizierung via SCORE zu qualifizieren. Es ist davon auszugehen, dass bei einer langen Erkrankung mit chronisch entzündlicher Aktivität die negativen Auswirkungen auf die vaskuläre Gesundheit mit der Zeit zunehmen. Laut Ververs et al. weisen schon betroffene Kinder und Jugendliche eine Verdickung der Aortenwand und eine erhöhte PWV auf (327). Die Atherogenese beginnt meist an der Aorta. Laut den Befunden verschiedener post mortem Studien kann dieser Prozess bereits in sehr jungem Alter einsetzen (328, 329). Demnach ist es plausibel, dass junge Patient:innen mit AIS eine beschleunigte Atherosklerose aufweisen können. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen diese Hypothese aber nur teilweise.

Aktuell ist eine einfache und nicht-invasive Diagnostik (z. B. Carotis-Sonografie) für eine Atherosklerose breit verfügbar; Präventionsmaßnahmen wie Lebensstilmodifikationen, eine aggressive Lipidsenkung

und Blutdruckeinstellung sind bereits für andere Erkrankungen etabliert. Patient:innen mit ASS und AIS könnten von diesen etablierten Maßnahmen profitieren.

### 5.5 Limitationen der Studie

Bei der Interpretation der vorliegenden Studienergebnisse sind einige Limitationen zu berücksichtigen. In erster Linie sind die geringen Fallzahlen aufgrund der Seltenheit der untersuchten Erkrankungen zu nennen. Allerdings sind diese Studien die Ersten, die überhaupt diese Erkrankungsbilder in den Fokus gesetzt haben. In der ASS-Studie konnte darüber hinaus durch ein multizentrisches Design eine größere Stichprobe ausgewertet werden.

Weiter wurde der SCORE und mSCORE nur mit CV-Risiko-Surrogat-Markern verglichen und nicht mit Morbiditäts- oder Mortalitätsdaten. Daher kann die Unterschätzung des CV-Risikos durch den SCORE per definitionem nur hypothetisch angenommen werden. Zahlreiche Studien belegen jedoch den prädiktiven Wert der cfPWV und der Karotis-Sonografie in der Allgemeinbevölkerung, so dass diese Marker als zusätzliche Instrumente zur Risikostratifizierung empfohlen werden (Evidenzgrad A, Empfehlung IIa) (330). Auch wenn Surrogat-Parameter gut erforscht sind, sind langfristige Follow-up-Studien notwendig, um die tatsächlichen Auswirkungen der beobachteten vaskulären Veränderungen auf die CV-Ereignisraten valide zu bestimmen.

Eine Limitation der AIS-Studie ist die Heterogenität der Erkrankungen. Die Forschung zu dieser seltenen Gruppe von Erkrankungen ist limitiert, einige der Entitäten (z. B. VEXAS) sind erst seit kurzer Zeit bekannt. Daher ist nicht vollständig geklärt, inwieweit sich diese Entitäten überlappen oder eigene Erkrankungen darstellen. Die untersuchte Kohorte war jung; die Erkrankungsdauer mit im Median 24 Monaten kurz. Aufgrund der kumulativen Natur atherosklerotischer Gefäßveränderungen über die Zeit ist die Aussagekraft der vorliegenden Befunde begrenzt. In der Subgruppen-Analyse 1, in der zusätzlich sonographische Parameter erhoben wurden, gelang es nicht, genügend junge Kontrollpersonen zu rekrutieren, was die Aussagekraft der Ergebnisse trotz statistischer Adjustierung einschränkt.

Auf der Basis des durch die EULAR vorgeschlagenen mSCORE wurde der klassischen SCORE bestimmt. Inzwischen wurde mit dem SCORE-2 ein neues System vorgeschlagen und findet zunehmend häufiger Verwendung. Ob dieser das Risiko besser stratifizieren könnte, kann nicht abgeschätzt werden. Bei der Bestimmung des CV-Risikos gibt es zudem eine Vielzahl von *Confounder* (z. B. genetische Faktoren, Lebensstilfaktoren), die nicht berücksichtigt wurden, aber die Ergebnisse beeinflusst haben könnten.

Trotz dieser Einschränkungen liefern die vorliegenden Befunde einen wichtigen Beitrag zur Erforschung der CV-Risiken bei ASS und AIS und unterstreichen die Notwendigkeit weiterer Analysen in diesem Bereich.

### 5.6 Schlussfolgerungen und Ausblick

In der vorliegenden Studie wurde mit dem Goldstandard-Surrogat-Parameter cfPWV ein erhöhtes CV-Risiko bei Patient:innen mit ASS identifiziert. Weiter zeigten diese Patient:innen signifikant erhöhte cIMT-Werte und damit eine erhöhte Atherosklerose-Rate. Etablierte Scoring-System (ESC-SCORE, mSCORE) erwiesen sich als ungeeignet für die Risikostratifizierung bei ASS. Die Befunde dieser Studie könnten dazu beitragen, das Management dieser komplexen Erkrankung zu verbessern. Sie unterstreichen die Notwendigkeit eines individuellen, sorgfältigen CV-Monitorings, den Nutzen einer Implementierung von primärpräventiven Maßnahmen und frühzeitigen Interventionen, um CV-Ereignisse bei an ASS Erkrankten zu verhindern und damit das Überleben und die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern.

Dagegen wiesen Patient:innen mit AIS in der Hauptuntersuchung keine signifikant erhöhten cfPWV-Werte auf. Signifikant erhöhte Werte zeigten nur die Patient:innen, die keine Biologika-Therapie erhielten. Diese Gruppe mit einer weniger aggressiven Therapie und damit vermutlich niedrigeren Krankheitsaktivität wies damit möglicherweise eine subklinisch relevante vaskuläre Inflammation mit potenziellen Konsequenzen auf. Weitere Analysen sind sinnvoll, um diese potenziell gefährdeten Patient:innen nicht zu übersehen. Dennoch bleibt es unklar, ob und inwieweit AIS-Betroffene ein höheres CV-Risiko aufweisen. Die Rolle der zunehmend häufiger angewendeten Biologika sollte in diesem Zusammenhang ebenfalls weiter untersucht werden.

Breit verfügbare und nicht-invasive diagnostische Methoden sowie etablierte Maßnahmen zur CV-Risikosenkung könnten die Lebensrealität von an ASS und AIS erkrankten Menschen nachhaltig positiv beeinflussen.

Die beiden vorliegenden Untersuchungen hatten Pilotstudiencharakter. Solche Studien haben für seltene Erkrankungen mit kleinen Fallzahlen einen besonderen Wert. Pilotstudien können die Durchführbarkeit des Studiendesigns, der Methoden und der Verfahren testen. Sie können relevante Variablen und deren Auswirkungen identifizieren – wie die Verbindung zwischen der ILD und einem erhöhten CV-Risiko – und damit wichtige Impulse für weitere Untersuchungen geben. In diesem Kontext wurden die Daten der ASS-Studie in das große internationale *Classification Criteria of Anti-Synthetase Syndrome* (CLASS) Project eingespeist, die an den Klassifikationskriterien der Erkrankung arbeitet und kürzlich die ersten Daten zur AK-Bestimmung publizierte (158, 331).

Die vorliegende Studie war die erste Analyse des CV-Risikos bei ASS und AIS. Unklar bleibt, welche Mechanismen die vaskuläre Schädigung beim ASS verursachen; in diesem Kontext sollte insbesondere die Rolle der Entzündungsmediatoren und Auto-AK in zukünftigen Studien untersucht werden. Studien mit

dem Fokus auf der Wirkung von anti-inflammatorischen und kardioprotektiven Therapien könnten wertvolle Einblicke in Behandlungsmöglichkeiten liefern. Auch bei den krankheitsspezifischen Therapien, wo zuletzt weitreichende Fortschritte gemacht wurden, sollte deren Wirkung auf das CV-Risiko analysiert werden. Ein weiteres Forschungsfeld ist die Wirksamkeit etablierter CVD-Präventionsprogramme in diesen spezifischen Patientengruppen.

Die Befunde der vorliegenden AIS-Studie lassen Fragen offen. Die cfPWV war nur bei AIS-Betroffenen ohne Biologika-Therapie signifikant erhöht. Der Einfluss von Biologika auf das CV-Risiko bei Patient:innen mit autoimmunen und autoinflammatorischen Syndromen und bei an Atherosklerose Erkrankten ohne diese Krankheitsentitäten ist Gegenstand aktueller Forschung. Der Anteil von 16 % der Erkrankten mit auffällig hohen cfPWV-Werten trotz des jungen Alters der Kohorte legt nahe, dass diese Patient:innen ein anderes Risikoprofil haben könnten als die Allgemeinbevölkerung.

Besonders mit Blick auf die limitierte Studienlage zum aktuellen Zeitpunkt sind weitere, größere prospektive Studien notwendig, um die langfristigen CV-Auswirkungen dieser Erkrankungen besser zu verstehen und in Zukunft sowohl zu verhindern als auch besser behandeln zu können.

### 6 Zusammenfassung

Erkrankungen mit einer chronisch-inflammatorischen Komponente können das kardiovaskuläre (CV) Risiko der Betroffenen massiv erhöhen. Für verschiedene Erkrankungen des autoimmunen Formenkreis (z. B. Rheumatoide Arthritis (RA), Lupus erythematodes, Psoriasis-Arthritis) wurde ein erhöhtes CV-Risiko bereits beschrieben. Für das Antisynthetase-Syndrom (ASS) gab es zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Dissertation keine solche Daten. Auch für autoinflammatorischen Syndrome (AIS) ist die Datenlage mit Ausnahme des familiären Mittelmeerfiebers (FMF) zum CV-Risiko lückenhaft. Bei beiden Erkrankungen ist ein erhöhtes Risiko pathophysiologisch plausibel.

Die vorliegende Arbeit analysiert das CV-Risiko anhand von Surrogatparametern bei Patient:innen mit ASS und AIS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Untersucht wurde die Carotis-Femoralis-Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV); dieser Surrogat-Parameter gilt als Goldstandard für das CV-Risiko. Im Rahmen von Subgruppen-Analysen wurde eine Duplex-Sonografie der hirnversorgenden Gefäße durchgeführt und die Anwesenheit von Plaques, die Carotis-Intima-Media-Dicke (cIMT) sowie Doppler-Indizes bestimmt. Weiter wurde die Eignung des in der klinischen Praxis gebräuchlichen *European Society of Cardiology Score* (ESC-SCORE) zur CV-Risikostratifizierung für Patient:innen mit ASS und AIS bewertet. In der ASS-Studie wurde zusätzlich der von der *European League against Rheumatism* (EULAR) für Patient:innen mit RA vorgeschlagene modifizierte mSCORE genutzt. In der AIS-Studie wurde der cfPWV bei Patient:innen, die nicht mit Biologika behandelt wurden, gesondert bestimmt.

In der ASS-Studie wies die ASS-Gruppe (n=65) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=88) signifikant höhere cfPWV-Werte ( $8,58 \pm 1,89$  m/s vs.  $6,89 \pm 1,30$  m/s,  $p < 0,001$ ) auf. Der signifikante Unterschied blieb auch nach Adjustierung für Störfaktoren (Alter) bestehen. In der Subgruppen-Analyse zeigte die ASS-Gruppe (n=28) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=36) signifikant größere Kalzifikationsflächen ( $0,25$  cm<sup>2</sup> vs.  $0,10$  cm<sup>2</sup>,  $p = 0,002$ ) und cIMT-Werte ( $0,78$  mm vs.  $0,97$  mm,  $p < 0,001$ ). Die signifikante Differenz der cIMT-Werte blieb auch nach Anpassung für *Confounder* (Alter, mittlerer arterieller Blutdruck, High-Density-Lipoproteine:  $p = 0,002$ , Hyperlipidämie, Diabetes:  $p = 0,002$ ) bestehen. Weiterhin wiesen ASS-Erkrankte mit interstitieller Lungenerkrankung (ILD) signifikant höhere Werte beim Pulsatilitätsindex (PI,  $p = 0,039$ ) und beim Widerstandsindex (RI,  $p = 0,039$ ) der Arteria carotis interna auf als Erkrankte ohne ILD. Die cfPWV- und cIMT-Befunde deuten auf ein erhöhtes CV-Risiko bei ASS-Erkrankten hin. Erkrankte mit ILD könnten im besonderen Maße betroffen sein; weitere Analysen sind erforderlich, um diese Beobachtung zu bewerten. Der ESC-SCORE und mSCORE unterschätzten das CV-Risiko deutlich und sind damit für die Risikostratifizierung bei Patient:innen mit ASS ungeeignet.

In der AIS-Studie wurde eine AIS-Gruppe (n=31) mit einer gesunden Kontrollgruppe (n=62, manuelles Matching) verglichen. Die höheren cfPWV-Werte in der AIS-Gruppe erreichten nicht die statistische Signifikanz ( $6,69 \pm 1,54$  m/s vs.  $6,39 \pm 1,31$  m/s,  $p = 0,329$ ). In einer Subgruppen-Analyse (AIS-Gruppe n=18,

Kontrollgruppe n=36), in der zusätzlich Duplex-Parameter erhoben wurden, bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei den cfPWV- und cIMT-Werten. In einer weiteren Subgruppe-Analyse zeigten AIS-Erkrankte ohne Biologika-Therapie (n=19) im Vergleich zu gesunden Kontrollen (n=38) signifikant höhere cfPWV-Werte ( $6,99 \pm 1,71$  m/s vs.  $5,86 \pm 0,81$  m/s,  $p=0,001$ ). Die Signifikanz blieb auch nach Adjustierung für das Alter bestehen ( $p=0,001$ ). In der AIS-Gruppe korrelierte das Vorkommen einer Lymphadenopathie mit erhöhten cfPWV-Werten. Generell zeigten AIS-Betroffene im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen laut den cfPWV-Werten und Doppler-Parametern kein erhöhtes CV-Risiko. Jedoch war ein erhöhtes CV-Risiko für Erkrankte ohne Biologika-Therapie nachweisbar. Dieser Befund unterstreicht die Bedeutung dieser Therapeutika für diese Patientengruppe und sollte in Folgestudie weiter untersucht werden. Obwohl 16 % der AIS-Erkrankten erhöhte cfPWV-Werte aufwiesen, erkannte der ESC-SCORE in keinem Fall ein erhöhtes Risiko.

Die vorliegende Studie gehört zu den ersten Analysen, die CV-Surrogat-Marker bei ASS und AIS untersucht und die Anwendbarkeit eines etablierten Scoring-Systems zur Risikostratifizierung bewertet hat. Die Aussagekraft der Ergebnisse wird durch die geringen Fallzahlen und die Heterogenität der Entitäten in der AIS-Gruppe eingeschränkt. Die Anwendung von Surrogat-Parametern lässt per definitionem keine sicheren Schlüsse auf tatsächliche CV-Ereignisse zu. Diese müssten in groß angelegten, prospektiven Studien nachgewiesen werden. Zudem sind Studien zu den pathophysiologischen Prozessen, die zu vaskulären Veränderungen führen, erforderlich.

Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit einer CV-Überwachung und einer angepassten Risikobewertung in diesen Patientengruppen. Die Befunde sollten jedoch in größer angelegten Studien validiert werden. Bereits jetzt kann eine frühzeitige individuelle Diagnostik in Bezug auf das CV-Risiko für Erkrankte mit ASS und AIS sinnvoll sein. Der nicht-invasive Duplex-Ultraschall der hirnversorgenden Gefäße ist im klinischen und ambulanten Sektor flächendeckend etabliert. Die in Deutschland weniger verbreitete cfPWV-Bestimmung könnte zusätzlich bei Erkrankten mit potenziell erhöhtem Risiko durchgeführt werden. Aufgrund der Verfügbarkeit der im Rahmen anderer Erkrankungen etablierten CV-Präventionsprogramme ist eine Einbindung von ASS- bzw. AIS-Erkrankten einfach umzusetzen. Das CV-Risiko ist für das Langzeitmanagement dieser komplexen Erkrankungen von großer Bedeutung. Eine differenzierte Diagnostik und präventive Maßnahmen könnten die Lebensqualität sowie das Outcome der Betroffenen positiv beeinflussen.

## 7 Anhang

Tabelle 16: Korrelationen der cfPWV mit anderen Variablen in der Sonografie-Subgruppe (AIS)

|                                 | Korrelationsindex | p   |
|---------------------------------|-------------------|---|
| Alter (Jahre) †                 | 0,633             | <b>0,005</b>                                    |
| BMI (kg/kg <sup>2</sup> ) †     | 0,199             | 0,428   |
| CRP (mg/l) †                    | 0,231             | 0,357   |
| Leukozyten †                    | 0,025             | 0,922   |
| Erkrankungsdauer (Jahre) †      | 0,086             | 0,760   |
| Ferritin (ng/ml) †              | 0,022             | 0,940   |
| Weibliches Geschlecht*          | 0,531             | <b>0,023</b> (p <sub>adj</sub> = <b>0,045</b> ) |
| Raucher*                        | 0,550             | 0,067   |
| Arterielle Hypertonie*          | 0,382             | 0,118   |
| Diabetes*                       | -                 | -   |
| Hyperlipidämie*                 | 0,084             | 0,749   |
| Statin-Therapie*                | 0,170             | 0,502   |
| Biologika-Therapie*             | 0,401             | 0,099   |
| Colchicin-Therapie*             | 0,158             | 0,527   |
| Steroid-Therapie*               | 0,339             | 0,169   |
| Fieber*                         | 0,122             | 0,638   |
| Arthralgien*                    | 0,446             | 0,083   |
| Exanthem*                       | 0,173             | 0,521   |
| Lymphadenopathie*               | 0,274             | 0,288   |
| negative ANAs*                  | 0,241             | 0,386   |
| Auffälliger Leberfunktionstest* | 0,110             | 0,670   |
| Hepatosplenomegalie*            | 0,179             | 0,478   |
| Halsschmerzen*                  | 0,045             | 0,849   |
| Polyserositis*                  | 0,545             | <b>0,024</b> (p <sub>adj</sub> =0,115)          |
| SAP ¶                           | 0,636             | <b>0,005</b> (p <sub>adj</sub> =0,069)          |
| DAP ¶                           | 0,487             | <b>0,040</b> (p <sub>adj</sub> =0,098)          |
| MAP ¶                           | 0,590             | <b>0,010</b> (p <sub>adj</sub> =0,065)          |
| HF ¶                            | 0,189             | 0,453   |
| HDL ¶                           | 0,389             | 0,389   |
| LDL ¶                           | 0,295             | 0,521   |
| Gesamtcholesterin ¶             | 0,168             | 0,506   |
| PI max ¶                        | 0,082             | 0,747   |
| RI max ¶                        | 0,062             | 0,808   |
| FVI max †                       | 0,327             | 0,185   |
| cIMT max †                      | 0,505             | <b>0,033</b> (p <sub>adj</sub> =0,765)          |
| V max †                         | 0,357             | 0,145   |

Die cfPWV-Werte waren in der Kontrollgruppe normalverteilt.

\* Kategoriale Variablen: Eta-Koeffizienten-Test

¶ Normalverteilte Daten: Pearson-Korrelationsanalyse (Korrelationsindex: Pearson-Korrelationskoeffizient, r)

† nicht normalverteilte Daten: Spearman-Korrelationsanalysen (Korrelationsindex: Spearman-Korrelationskoeffizient, rho)

\*p < 0,05, \*\*p < 0,01, \*\*\*p < 0,001, p adj: p adjustiert für Alter

## 8 Literaturverzeichnis

1. Wentland AL, Grist TM, Wieben O. Review of MRI-based measurements of pulse wave velocity: a biomarker of arterial stiffness. *Cardiovasc Diagn Ther* 2014; 4(2):193–206. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.03.04.
2. Dagenais GR, Leong DP, Rangarajan S, Lanas F, Lopez-Jaramillo P, Gupta R et al. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *The Lancet* 2020; 395(10226):785–94. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32007-0.
3. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(25):2982–3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
4. Dai H, Much AA, Maor E, Asher E, Younis A, Xu Y et al. Global, regional, and national burden of ischaemic heart disease and its attributable risk factors, 1990-2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *European heart journal. Quality of care & clinical outcomes* 2022; 8(1):50–60. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33017008/>.
5. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature* 2021; 592(7855):524–33. doi: 10.1038/s41586-021-03392-8.
6. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2021; 143(8):e254-e743. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33501848/>.
7. Puymirat E, Aissaoui N, Simon T, Bataille V, Drouet E, Mulak G et al. L'infarctus du sujet âgé : données du registre FAST-MI 2010. *Presse Med* 2013; 42(11):1432–41. doi: 10.1016/j.lpm.2013.04.010.
8. Arora S, Stouffer GA, Kucharska-Newton AM, Qamar A, Vaduganathan M, Pandey A et al. Twenty Year Trends and Sex Differences in Young Adults Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2019; 139(8):1047–56. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037137.
9. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ* 2018; 361:k1036. doi: 10.1136/bmj.k1036.
10. Stancu CS, Toma L, Sima AV. Dual role of lipoproteins in endothelial cell dysfunction in atherosclerosis. *Cell Tissue Res* 2012; 349(2):433–46. doi: 10.1007/s00441-012-1437-1.
11. Løgstrup BB, Olesen KKW, Masic D, Gyldenkerne C, Thrane PG, Ellingsen T et al. Impact of rheumatoid arthritis on major cardiovascular events in patients with and without coronary artery disease. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(9):1182–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217154.
12. Atzeni F, Nucera V, Gerratana E, Fiorenza A, Gianturco L, Corda M et al. Cardiovascular Consequences of Autoimmune Rheumatic Diseases. *Curr Vasc Pharmacol* 2020; 18(6):566–79. doi: 10.2174/1570161118666200127142936.
13. Cavagna L, Boffini N, Cagnotto G, Inverardi F, Grosso V, Caporali R. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis: more than a simple association. *Mediators Inflamm* 2012; 2012:147354. doi: 10.1155/2012/147354.

14. Cavagna L, Boffini N, Cagnotto G, Inverardi F, Grosso V, Caporali R. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis: more than a simple association. *Mediators Inflamm* 2012; 2012:147354. doi: 10.1155/2012/147354.
15. Eder L, Dey A, Joshi AA, Boehncke W-H, Mehta NN, Szentpetery A. Cardiovascular Diseases in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol Suppl* 2019; 95:20–7. doi: 10.3899/jrheum.190114.
16. Lopez LR, Salazar-Paramo M, Palafox-Sanchez C, Hurley BL, Matsuura E, La Garcia-De Torre I. Oxidized low-density lipoprotein and beta2-glycoprotein I in patients with systemic lupus erythematosus and increased carotid intima-media thickness: implications in autoimmune-mediated atherosclerosis. *Lupus* 2006; 15(2):80–6. doi: 10.1191/0961203306lu2267oa.
17. Misra DP, Sharma A, Karpouzas GA, Kitis GD. Cardiovascular risk in vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2023; 37(1):101831. doi: 10.1016/j.berh.2023.101831.
18. Triantafyllias K, Blasi M de, Hoffmann I, Thomaidis T, Drees P, Schwarting A. The count of tender rather than swollen joints correlates with aortic stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *SpringerPlus* 2016; 5(1):428. doi: 10.1186/s40064-016-2066-z.
19. Triantafyllias K, Cavagna L, Klonowski A, Drott U, Fiehn C, Wendel S et al. Possible misclassification of cardiovascular risk by SCORE in antisynthetase syndrome: results of the pilot multicenter study RI.CAR.D.A. *Rheumatology* 2021; 60(3):1300–12. doi: 10.1093/rheumatology/keaa525.
20. Stortz. Vascular stiffness: influencing factors on carotid-femoral pulse wave velocity in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38:74.
21. Triantafyllias. Increased aortic stiffness in patients with fibromyalgia: results of a prospective study on carotid-femoral pulse wave velocity. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37:114.
22. Triantafyllias K, Blasi M de, Lütgendorf F, Cavagna L, Stortz M, Weinmann-Menke J et al. High cardiovascular risk in mixed connective tissue disease: evaluation of macrovascular involvement and its predictors by aortic pulse wave velocity. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37(6):994–1002.
23. Prasad M, Hermann J, Gabriel SE, Weyand CM, Mulvagh S, Mankad R et al. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease. *Nature Reviews Cardiology* 2015; 12(3):168–76. doi: 10.1038/nrcardio.2014.206.
24. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(1):17–28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775.
25. Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2022; 81(6):768–79. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221733.
26. Crowson CS, Matteson EL, Roger VL, Thorneau TM, Gabriel SE. Usefulness of risk scores to estimate the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *The American Journal of Cardiology* 2012; 110(3):420–4. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.03.044.
27. Crowson CS, Gabriel SE, Semb AG, van Riel PLCM, Karpouzas G, Dessein PH et al. Rheumatoid arthritis-specific cardiovascular risk scores are not superior to general risk scores: a validation analysis of patients from seven countries. *Rheumatology* 2017; 56(7):1102–10. doi: 10.1093/rheumatology/kex038.

28. Mathieu S, Pereira B, Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: an updated meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 44(5):551–5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.10.007.
29. Elliott JR, Manzi S. Cardiovascular risk assessment and treatment in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23(4):481–94. doi: 10.1016/j.berh.2009.03.005.
30. Huang K, Aggarwal R. Antisynthetase syndrome: A distinct disease spectrum. *J Scleroderma Relat Disord* 2020; 5(3):178–91. doi: 10.1177/2397198320902667.
31. Opinc AH, Makowska JS. Antisynthetase syndrome - much more than just a myopathy. *Semin Arthritis Rheum* 2021; 51(1):72–83. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.09.020.
32. Tartey S, Kanneganti T-D. Inflammasomes in the pathophysiology of autoinflammatory syndromes. *J Leukoc Biol* 2020; 107(3):379–91. doi: 10.1002/JLB.3MIR0919-191R.
33. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med* 2020; 383(27):2628–38. doi: 10.1056/NEJMoa2026834.
34. Pecher A-C, Hensen L, Klein R, Schairer R, Lutz K, Atar D et al. CD19-Targeting CAR T Cells for Myositis and Interstitial Lung Disease Associated With Antisynthetase Syndrome. *JAMA* 2023; 329(24):2154–62. doi: 10.1001/jama.2023.8753.
35. Müller F, Boeltz S, Knitza J, Aigner M, Völkl S, Kharboutli S et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory antisynthetase syndrome. *Lancet* 2023; 401(10379):815–8. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00023-5.
36. Blackstone SA, Kastner DL, Broderick L. Autoinflammatory syndromes: Updates in management. *J Allergy Clin Immunol* 2024; 153(1):85–9. doi: 10.1016/j.jaci.2023.11.001.
37. Manolis AS, Tzioufas AG. Cardio-Rheumatology: Two Collaborating Disciplines to Deal with the Enhanced Cardiovascular Risk in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Curr Vasc Pharmacol* 2020; 18(6):533–7. doi: 10.2174/1570161118666200721145718.
38. Teixeira PC, Ferber P, Vuilleumier N, Cutler P. Biomarkers for cardiovascular risk assessment in autoimmune diseases. *Proteomics Clin Appl* 2015; 9(1-2):48–57. doi: 10.1002/prca.201400125.
39. Redon J. Global Cardiovascular Risk Assessment: Strengths and Limitations. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2016; 23(2):87–90. doi: 10.1007/s40292-016-0139-2.
40. Skaug E-A, Madssen E, Aspenes ST, Wisløff U, Ellingsen Ø. Cardiovascular risk factors have larger impact on endothelial function in self-reported healthy women than men in the HUNT3 Fitness study. *PLOS ONE* 2014; 9(7):e101371. doi: 10.1371/journal.pone.0101371.
41. Sofogianni A, Stalikas N, Antza C, Tziomalos K. Cardiovascular Risk Prediction Models and Scores in the Era of Personalized Medicine. *J Pers Med* 2022; 12(7). doi: 10.3390/jpm12071180.
42. Boi A, Jamthikar AD, Saba L, Gupta D, Sharma A, Loi B et al. A Survey on Coronary Atherosclerotic Plaque Tissue Characterization in Intravascular Optical Coherence Tomography. *Current Atherosclerosis Reports* 2018; 20(7):33. doi: 10.1007/s11883-018-0736-8.
43. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5(1):56. doi: 10.1038/s41572-019-0106-z.
44. Libby P, Lichtman AH, Hansson GK. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans. *Immunity* 2013; 38(6):1092–104. doi: 10.1016/j.immuni.2013.06.009.

45. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(3):631–8. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00259-4.
46. Bai B, Yang Y, Wang Q, Li M, Tian C, Liu Y et al. NLRP3 inflammasome in endothelial dysfunction. *Cell Death Dis* 2020; 11(9):776. doi: 10.1038/s41419-020-02985-x.
47. Chia S, Qadan M, Newton R, Ludlam CA, Fox KAA, Newby DE. Intra-arterial tumor necrosis factor- $\alpha$  impairs endothelium-dependent vasodilatation and stimulates local tissue plasminogen activator release in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(4):695–701. doi: 10.1161/01.ATV.0000065195.22904.FA.
48. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell* 2015; 161(1):161–72. doi: 10.1016/j.cell.2015.01.036.
49. Hochholzer W, Giugliano RP. Lipid lowering goals: back to nature? *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2010; 4(3):185–91. doi: 10.1177/1753944710368206.
50. Hopstock LA, Bønaa KH, Eggen AE, Grimsgaard S, Jacobsen BK, Løchen M-L et al. Longitudinal and secular trends in total cholesterol levels and impact of lipid-lowering drug use among Norwegian women and men born in 1905-1977 in the population-based Tromsø Study 1979-2016. *BMJ Open* 2017; 7(8):e015001. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015001.
51. Schreiner PJ, Jacobs DR, Wong ND, Kiefe CI. Twenty-Five Year Secular Trends in Lipids and Modifiable Risk Factors in a Population-Based Biracial Cohort: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study, 1985-2011. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(7). doi: 10.1161/JAHA.116.003384.
52. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal* 2017; 38(32):2459–72. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.
53. Miller Yi, Choi S-H, Wiesner P, Fang L, Harkewicz R, Hartvigsen K et al. Oxidation-specific epitopes are danger-associated molecular patterns recognized by pattern recognition receptors of innate immunity. *Circ Res* 2011; 108(2):235–48. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223875.
54. Navab M, Ananthramiah GM, Reddy ST, van Lenten BJ, Ansell BJ, Fonarow GC et al. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *Journal of Lipid Research* 2004; 45(6):993–1007. doi: 10.1194/jlr.R400001-JLR200.
55. Gisterå A, Hansson GK. The immunology of atherosclerosis. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13(6):368–80. doi: 10.1038/nrneph.2017.51.
56. Ketelhuth DFJ, Hansson GK. Adaptive Response of T and B Cells in Atherosclerosis. *Circ Res* 2016; 118(4):668–78. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306427.
57. Borén J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol* 2016; 27(5):473–83. doi: 10.1097/MOL.0000000000000330.
58. Llorente-Cortés V, Martínez-González J, Badimon L. LDL receptor-related protein mediates uptake of aggregated LDL in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(6):1572–9. doi: 10.1161/01.atv.20.6.1572.
59. Musunuru K, Kathiresan S. Surprises From Genetic Analyses of Lipid Risk Factors for Atherosclerosis. *Circ Res* 2016; 118(4):579–85. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306398.

60. Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res* 2016; 118(4):547–63. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306249.
61. Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DF, Mason AM, Nielsen SF et al. Association of LPA Variants With Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiol* 2018; 3(7):619–27. doi: 10.1001/jamacardio.2018.1470.
62. Ignarro LJ, Napoli C. Novel features of nitric oxide, endothelial nitric oxide synthase, and atherosclerosis. *Curr Diab Rep* 2005; 5(1):17–23. doi: 10.1007/s11892-005-0062-8.
63. Gimbrone MA, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res* 2016; 118(4):620–36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
64. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(25):2379–93. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.059.
65. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni AA. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 2015; 10(2):e0117952. doi: 10.1371/journal.pone.0117952.
66. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *The American Journal of Medicine* 2008; 121(10 Suppl 1):S21-31. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.06.014.
67. McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, Harrison DG. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res* 2015; 116(6):1022–33. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303697.
68. Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology* 2009; 6(6):399–409. doi: 10.1038/nrcardio.2009.55.
69. Després J-P. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* 2012; 126(10):1301–13. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264.
70. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *American journal of physiology. Cell physiology* 2021; 320(3):C375-C391. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33356944/>.
71. Libby P, Nahrendorf M, Swirski FK. Leukocytes Link Local and Systemic Inflammation in Ischemic Cardiovascular Disease: An Expanded "Cardiovascular Continuum". *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(9):1091–103. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.048.
72. Ridker PM. A Test in Context: High-Sensitivity C-Reactive Protein. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(6):712–23. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.037.
73. Hamirani YS, Pandey S, Rivera JJ, Ndumele C, Budoff MJ, Blumenthal RS et al. Markers of inflammation and coronary artery calcification: a systematic review. *Atherosclerosis* 2008; 201(1):1–7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.04.045.
74. Paul A, Ko KWS, Li L, Yechoor V, McCrory MA, Szalai AJ et al. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2004; 109(5):647–55. doi: 10.1161/01.CIR.0000114526.50618.24.
75. Paul A, Yeh ETH, Chan L. A proatherogenic role for C-reactive protein in vivo. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16(5):512–7. doi: 10.1097/01.mol.0000180164.70077.a7.

76. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103(9):1194–7. doi: 10.1161/01.cir.103.9.1194.
77. Tennent GA, Hutchinson WL, Kahan MC, Hirschfield GM, Gallimore JR, Lewin J et al. Transgenic human CRP is not pro-atherogenic, pro-atherothrombotic or pro-inflammatory in apoE<sup>-/-</sup> mice. *Atherosclerosis* 2008; 196(1):248–55. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.05.010.
78. Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R, Shea S, Lima JA, Cushman M et al. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007; 115(21):2722–30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.674143.
79. Nus M, Mallat Z. Immune-mediated mechanisms of atherosclerosis and implications for the clinic. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12(11):1217–37. doi: 10.1080/1744666X.2016.1195686.
80. Ferencík M, Stvrtinová V, Hulín I. Defects in regulation of local immune responses resulting in atherosclerosis. *Clinical and Developmental Immunology* 2005; 12(3):225–34. doi: 10.1080/17402520500182295.
81. Zinger H, Sherer Y, Shoenfeld Y. Atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases-mechanisms and clinical findings. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009; 37(1):20–8. doi: 10.1007/s12016-008-8094-x.
82. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2(2):99–106. doi: 10.1038/ncprheum0092.
83. Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circ Res* 2016; 118(4):692–702. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306361.
84. Gisterå A, Robertson A-KL, Andersson J, Ketelhuth DFJ, Ovchinnikova O, Nilsson SK et al. Transforming growth factor- $\beta$  signaling in T cells promotes stabilization of atherosclerotic plaques through an interleukin-17-dependent pathway. *Sci Transl Med* 2013; 5(196):196ra100. doi: 10.1126/scitranslmed.3006133.
85. Gräbner R, Lötzer K, Döpping S, Hildner M, Radke D, Beer M et al. Lymphotoxin beta receptor signaling promotes tertiary lymphoid organogenesis in the aorta adventitia of aged ApoE<sup>-/-</sup> mice. *J Exp Med* 2009; 206(1):233–48. doi: 10.1084/jem.20080752.
86. Geng YJ, Libby P. Evidence for apoptosis in advanced human atheroma. Colocalization with interleukin-1 beta-converting enzyme. *Am J Pathol* 1995; 147(2):251–66.
87. Yurdagul A, Doran AC, Cai B, Fredman G, Tabas IA. Mechanisms and Consequences of Defective Efferocytosis in Atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2017; 4:86. doi: 10.3389/fcvm.2017.00086.
88. Ruiz JL, Hutcheson JD, Aikawa E. Cardiovascular calcification: current controversies and novel concepts. *Cardiovasc Pathol* 2015; 24(4):207–12. doi: 10.1016/j.carpath.2015.03.002.
89. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med* 2013; 368(21):2004–13. doi: 10.1056/NEJMr1216063.
90. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res* 2014; 114(12):1852–66. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302721.
91. Libby P, Pasterkamp G. Requiem for the 'vulnerable plaque'. *European Heart Journal* 2015; 36(43):2984–7. doi: 10.1093/eurheartj/ehv349.

92. Bevilacqua MP, Schleef RR, Gimbrone MA, Loskutoff DJ. Regulation of the fibrinolytic system of cultured human vascular endothelium by interleukin 1. *J Clin Invest* 1986; 78(2):587–91. doi: 10.1172/JCI112613.
93. Lacolley P, Regnault V, Laurent S. Mechanisms of Arterial Stiffening: From Mechanotransduction to Epigenetics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40(5):1055–62. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313129.
94. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316(22):1371–5. doi: 10.1056/NEJM198705283162204.
95. Laurent S, Boutouyrie P. The structural factor of hypertension: large and small artery alterations. *Circ Res* 2015; 116(6):1007–21. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303596.
96. Cecelja M, Chowienczyk P. Arterial stiffening: cause and prevention. *Hypertension* 2010; 56(1):29–30. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.154005.
97. Aikawa E, Nahrendorf M, Figueiredo J-L, Swirski FK, Shtatland T, Kohler RH et al. Osteogenesis associates with inflammation in early-stage atherosclerosis evaluated by molecular imaging in vivo. *Circulation* 2007; 116(24):2841–50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.732867.
98. Joly L, Djaballah W, Koehl G, Mandry D, Dolivet G, Marie P-Y et al. Aortic inflammation, as assessed by hybrid FDG-PET/CT imaging, is associated with enhanced aortic stiffness in addition to concurrent calcification. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(6):979–85. doi: 10.1007/s00259-008-1047-z.
99. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37(5):1236–41. doi: 10.1161/01.hyp.37.5.1236.
100. Langlois B, Belozertseva E, Parlakian A, Bourhim M, Gao-Li J, Blanc J et al. Vimentin knockout results in increased expression of sub-endothelial basement membrane components and carotid stiffness in mice. *Scientific Reports* 2017; 7(1):11628. doi: 10.1038/s41598-017-12024-z.
101. Mulvany MJ, Aalkjaer C. Structure and function of small arteries. *Physiol Rev* 1990; 70(4):921–61. doi: 10.1152/physrev.1990.70.4.921.
102. Schiffrin EL. Reactivity of small blood vessels in hypertension: relation with structural changes. State of the art lecture. *Hypertension* 1992; 19(2 Suppl):II1-9. doi: 10.1161/01.hyp.19.2\_suppl.ii1-a.
103. Rizzoni D, Agabiti-Rosei E. Structural abnormalities of small resistance arteries in essential hypertension. *Intern Emerg Med* 2012; 7(3):205–12. doi: 10.1007/s11739-011-0548-0.
104. Harrison DG. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Basic Res Cardiol* 1994; 89 Suppl 1:87–102. doi: 10.1007/978-3-642-85660-0\_8.
105. Britten MB, Zeiher AM, Schächinger V. Microvascular dysfunction in angiographically normal or mildly diseased coronary arteries predicts adverse cardiovascular long-term outcome. *Coron Artery Dis* 2004; 15(5):259–64. doi: 10.1097/01.mca.0000134590.99841.81.
106. Yannoutsos A, Levy BI, Safar ME, Slama G, Blacher J. Pathophysiology of hypertension: interactions between macro and microvascular alterations through endothelial dysfunction. *Journal of Hypertension* 2014; 32(2):216–24. doi: 10.1097/HJH.0000000000000021.

107. Rizzoni D, Porteri E, Duse S, Ciuceis C de, Rosei CA, La Boria E et al. Relationship between media-to-lumen ratio of subcutaneous small arteries and wall-to-lumen ratio of retinal arterioles evaluated noninvasively by scanning laser Doppler flowmetry. *Journal of Hypertension* 2012; 30(6):1169–75. doi: 10.1097/HJH.0b013e328352f81d.
108. Erdogan D, Yildirim I, Ciftci O, Ozer I, Caliskan M, Gullu H et al. Effects of normal blood pressure, prehypertension, and hypertension on coronary microvascular function. *Circulation* 2007; 115(5):593–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.650747.
109. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999; 100(21):2124–6. doi: 10.1161/01.cir.100.21.2124.
110. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89(1):36–44. doi: 10.1161/01.cir.89.1.36.
111. Garcia S. Role of Semaphorins in Immunopathologies and Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci* 2019; 20(2). doi: 10.3390/ijms20020374.
112. Munjal A, Khandia R. Atherosclerosis: orchestrating cells and biomolecules involved in its activation and inhibition. *Adv Protein Chem Struct Biol* 2020; 120:85–122. doi: 10.1016/bs.apcsb.2019.11.002.
113. Kerekes G, Szekanecz Z, Dér H, Sándor Z, Lakos G, Muszbek L et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. *J Rheumatol* 2008; 35(3):398–406.
114. Sanjadi M, Rezvanie Sichanie Z, Totonchi H, Karami J, Rezaei R, Aslani S. Atherosclerosis and autoimmunity: a growing relationship. *Int J Rheum Dis* 2018; 21(5):908–21. doi: 10.1111/1756-185X.13309.
115. Bugatti S, Manzo A, Montecucco C, Caporali R. The Clinical Value of Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. *Front Med (Lausanne)* 2018; 5:339. doi: 10.3389/fmed.2018.00339.
116. Majka DS, Vu T-HT, Pope RM, Teodorescu M, Karlson EW, Liu K et al. Association of Rheumatoid Factors With Subclinical and Clinical Atherosclerosis in African American Women: The Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Arthritis Care & Research* 2017; 69(2):166–74. doi: 10.1002/acr.22930.
117. Pertovaara M, Kähönen M, Juonala M, Laitinen T, Taittonen L, Lehtimäki T et al. Autoimmunity and atherosclerosis: the presence of antinuclear antibodies is associated with decreased carotid elasticity in young women. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Rheumatology* 2009; 48(12):1553–6. doi: 10.1093/rheumatology/kep288.
118. Didier K, Bolko L, Giusti D, Toquet S, Robbins A, Antonicelli F et al. Autoantibodies Associated With Connective Tissue Diseases: What Meaning for Clinicians? *Front Immunol* 2018; 9:541. doi: 10.3389/fimmu.2018.00541.
119. Ames PRJ, Delgado Alves J, Lopez LR, Gentile F, Margarita A, Pizzella L et al. Antibodies against beta2-glycoprotein I complexed with an oxidised lipoprotein relate to intima thickening of carotid arteries in primary antiphospholipid syndrome. *Clinical and Developmental Immunology* 2006; 13(1):1–9. doi: 10.1080/17402520600554930.

120. Cinoku I, Mavragani CP, Tellis CC, Nezos A, Tselepis AD, Moutsopoulos HM. Autoantibodies to ox-LDL in Sjögren's syndrome: are they atheroprotective? *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36 Suppl 112(3):61–7.
121. Sciascia S, Amigo M-C, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: 'extra-criteria' manifestations and technical advances. *Nature Reviews Rheumatology* 2017; 13(9):548–60. doi: 10.1038/nrrheum.2017.124.
122. Napodano C, Gulli F, Rapaccini GL, Marino M, Basile U. Cryoglobulins: Identification, classification, and novel biomarkers of mysterious proteins. *Adv Clin Chem* 2021; 104:299–340. doi: 10.1016/bs.acc.2020.09.006.
123. Ragab G, Hussein MA. Vasculitic syndromes in hepatitis C virus: A review. *J Adv Res* 2017; 8(2):99–111. doi: 10.1016/j.jare.2016.11.002.
124. Filer AD, Gardner-Medwin JM, Thambyrajah J, Raza K, Carruthers DM, Stevens RJ et al. Diffuse endothelial dysfunction is common to ANCA associated systemic vasculitis and polyarteritis nodosa. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(2):162–7. doi: 10.1136/ard.62.2.162.
125. Miranda-Carús ME, Askanase AD, Clancy RM, Di Donato F, Chou TM, Libera MR et al. Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La autoantibodies bind the surface of apoptotic fetal cardiocytes and promote secretion of TNF-alpha by macrophages. *J Immunol* 2000; 165(9):5345–51. doi: 10.4049/jimmunol.165.9.5345.
126. Jobling K, Rajabally H, Ng W-F. Anti-Ro antibodies and complete heart block in adults with Sjögren's syndrome. *Eur J Rheumatol* 2018; 5(3):194–6. doi: 10.5152/eurjrheum.2018.18019.
127. Sung MJ, Park S-H, Kim S-K, Lee Y-S, Park C-Y, Choe J-Y. Complete atrioventricular block in adult Sjögren's syndrome with anti-Ro autoantibody. *Korean J Intern Med* 2011; 26(2):213–5. doi: 10.3904/kjim.2011.26.2.213.
128. Zal B, Kaski JC, Arno G, Akiyu JP, Xu Q, Della Cole et al. Heat-shock protein 60-reactive CD4+CD28null T cells in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 109(10):1230–5. doi: 10.1161/01.CIR.0000118476.29352.2A.
129. Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H, Kopecky SL, Holmes DR, Frye RL et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101(25):2883–8. doi: 10.1161/01.cir.101.25.2883.
130. Gerli R, Schillaci G, Giordano A, Bocci EB, Bistoni O, Vaudo G et al. CD4+CD28- T lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients. *Circulation* 2004; 109(22):2744–8. doi: 10.1161/01.CIR.0000131450.66017.B3.
131. Coffey C, Wang L, Duong S, Hulshizer C, Crowson C, Ryu J, Ernste F. Incidence of Antisynthetase Syndrome and Risk of Malignancy in a Population-based Cohort (1998-2019) [abstract]; 2021 [Stand: 09.08.2022]. Verfügbar unter: <https://acrabstracts.org/abstract/incidence-of-antisynthetase-syndrome-and-risk-of-malignancy-in-a-population-based-cohort-1998-2019/>.
132. Legout L, Fauchais A, Hachulla E, Queyrel V, Michon-Pasturel U, Lambert M et al. Le syndrome des anti-synthétases : un sous-groupe des myopathies inflammatoires à ne pas méconnaître. *La Revue de Médecine Interne* 2002; 23(3):273–82. doi: 10.1016/s0248-8663(01)00552-5.
133. Hochberg MC, Feldman D, Stevens MB, Arnett FC, Reichlin M. Antibody to Jo-1 in polymyositis/dermatomyositis: association with interstitial pulmonary disease. *J Rheumatol* 1984; 11(5):663–5.

134. Gallay L, Gayed C, Hervier B. Antisynthetase syndrome pathogenesis: knowledge and uncertainties. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30(6):664–73. doi: 10.1097/BOR.0000000000000555.
135. Levine SM, Raben N, Xie D, Askin FB, Tuder R, Mullins M et al. Novel conformation of histidyl-transfer RNA synthetase in the lung: the target tissue in Jo-1 autoantibody-associated myositis. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 56(8):2729–39. doi: 10.1002/art.22790.
136. Webber MP, Moir W, Zeig-Owens R, Glaser MS, Jaber N, Hall C et al. Nested case-control study of selected systemic autoimmune diseases in World Trade Center rescue/recovery workers. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(5):1369–76. doi: 10.1002/art.39059.
137. Webber MP, Berman J, Qayyum B, Jaber N, Prezant DJ. Reply: To PMID 25779102. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(10):2791. doi: 10.1002/art.39263.
138. Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D, Crestani B, Rabbat A, Israel-Biet D et al. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax* 2008; 63(1):53–9. doi: 10.1136/thx.2006.069237.
139. Chinoy H, Adimulam S, Marriage F, New P, Vincze M, Zilahi E et al. Interaction of HLA-DRB1\*03 and smoking for the development of anti-Jo-1 antibodies in adult idiopathic inflammatory myopathies: a European-wide case study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(6):961–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200182.
140. Svensson J, Holmqvist M, Lundberg IE, Arkema EV. Infections and respiratory tract disease as risk factors for idiopathic inflammatory myopathies: a population-based case-control study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(11):1803–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211174.
141. Sciorati C, Monno A, Doglio MG, Rigamonti E, Ascherman DP, Manfredi AA et al. Exacerbation of Murine Experimental Autoimmune Myositis by Toll-Like Receptor 7/8. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70(8):1276–87. doi: 10.1002/art.40503.
142. Casciola-Rosen L, Andrade F, Ulanet D, Wong WB, Rosen A. Cleavage by granzyme B is strongly predictive of autoantigen status: implications for initiation of autoimmunity. *J Exp Med* 1999; 190(6):815–26. doi: 10.1084/jem.190.6.815.
143. Soejima M, Kang EH, Gu X, Katsumata Y, Clemens PR, Ascherman DP. Role of innate immunity in a murine model of histidyl-transfer RNA synthetase (Jo-1)-mediated myositis. *Arthritis Rheum* 2011; 63(2):479–87. doi: 10.1002/art.30113.
144. Hervier B, Perez M, Allenbach Y, Devilliers H, Cohen F, Uzunhan Y et al. Involvement of NK Cells and NKp30 Pathway in Antisynthetase Syndrome. *J Immunol* 2016; 197(5):1621–30. doi: 10.4049/jimmunol.1501902.
145. Chinoy H, Salway F, Fertig N, Shephard N, Tait BD, Thomson W et al. In adult onset myositis, the presence of interstitial lung disease and myositis specific/associated antibodies are governed by HLA class II haplotype, rather than by myositis subtype. *Arthritis Research & Therapy* 2006; 8(1):R13. doi: 10.1186/ar1862.
146. Cavagna L, Nuño L, Scirè CA, Govoni M, Longo FJL, Franceschini F et al. Clinical Spectrum Time Course in Anti Jo-1 Positive Antisynthetase Syndrome: Results From an International Retrospective Multicenter Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(32):e1144. doi: 10.1097/MD.0000000000001144.
147. Lilleker JB, Vencovsky J, Wang G, Wedderburn LR, Diederichsen LP, Schmidt J et al. The EuroMyositis registry: an international collaborative tool to facilitate myositis research. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(1):30–9. doi: 10.1136/annrheumdis2017-211868.

148. Cavagna L, Trallero-Araguás E, Meloni F, Cavazzana I, Rojas-Serrano J, Feist E et al. Influence of Antisynthetase Antibodies Specificities on Antisynthetase Syndrome Clinical Spectrum Time Course. *J Clin Med* 2019; 8(11). doi: 10.3390/jcm8112013.
149. Trallero-Araguás E, Grau-Junyent JM, Labirua-Iturburu A, García-Hernández FJ, Monteagudo-Jiménez M, Fraile-Rodríguez G et al. Clinical manifestations and long-term outcome of anti-Jo1 antisynthetase patients in a large cohort of Spanish patients from the GEAS-IIM group. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 46(2):225–31. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.011.
150. Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, Meyer A, Uzunhan Y, Masseau A et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev* 2012; 12(2):210–7. doi: 10.1016/j.autrev.2012.06.006.
151. Korsten P, Rademacher J-G, Riedel L, Schnitzler E-M, Olgemöller U, Seitz CS et al. Antisynthetase Syndrome-Associated Interstitial Lung Disease: Monitoring of Immunosuppressive Treatment Effects by Chest Computed Tomography. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7:609595. doi: 10.3389/fmed.2020.609595.
152. Shi J, Li S, Yang H, Zhang Y, Peng Q, Lu X et al. Clinical Profiles and Prognosis of Patients with Distinct Antisynthetase Autoantibodies. *J Rheumatol* 2017; 44(7):1051–7. doi: 10.3899/jrheum.161480.
153. Rojas-Serrano J, Herrera-Bringas D, Mejía M, Rivero H, Mateos-Toledo H, Figueroa JE. Prognostic factors in a cohort of antisynthetase syndrome (ASS): serologic profile is associated with mortality in patients with interstitial lung disease (ILD). *Clinical Rheumatology* 2015; 34(9):1563–9. doi: 10.1007/s10067-015-3023-x.
154. Marie I, Hatron P-Y, Cherin P, Hachulla E, Diot E, Vittecoq O et al. Functional outcome and prognostic factors in anti-Jo1 patients with antisynthetase syndrome. *Arthritis Research & Therapy* 2013; 15(5):R149. doi: 10.1186/ar4332.
155. Hervier B, Meyer A, Dieval C, Uzunhan Y, Devilliers H, Launay D et al. Pulmonary hypertension in antisynthetase syndrome: prevalence, aetiology and survival. *Eur Respir J* 2013; 42(5):1271–82. doi: 10.1183/09031936.00156312.
156. Nigrovic PA, Lee PY, Hoffman HM. Monogenic autoinflammatory disorders: conceptual overview, phenotype, and clinical approach. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146(5):925–37. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.017.
157. Kacar M, Pathak S, Savic S. Hereditary systemic autoinflammatory diseases and Schnitzler's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58(Suppl 6):vi31-43. doi: 10.1093/rheumatology/kez448.
158. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2017; 38(1):129–43. doi: 10.1007/s10875-017-0465-8.
159. McGonagle D, McDermott MF. A Proposed Classification of the Immunological Diseases. *PLoS Medicine* 2006; 3(8). doi: 10.1371/journal.pmed.0030297.
160. Boisson B, Laplantine E, Dobbs K, Cobat A, Tarantino N, Hazen M et al. Human HOIP and LUBAC deficiency underlies autoinflammation, immunodeficiency, amylopectinosis, and lymphangiectasia. *J Exp Med* 2015; 212(6):939–51. doi: 10.1084/jem.20141130.

161. Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A, Kastner DL, Lachmann HJ, Touitou I et al. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(11):1558–65. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212515.
162. Janeway CA. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1989; 54 Pt 1:1–13. doi: 10.1101/sqb.1989.054.01.003.
163. Jesus AA de, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol* 2015; 33:823–74. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112227.
164. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The Inflammasome. *Molecular Cell* 2002; 10(2):417–26. doi: 10.1016/S1097-2765(02)00599-3.
165. Efthimiou P, Kontzias A, Hur P, Rodha K, Ramakrishna GS, Nakasato P. Adult-onset Still's disease in focus: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies. *Semin Arthritis Rheum* 2021; 51(4):858–74. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.06.004.
166. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992; 19(3):424–30.
167. Fautrel B, Zing E, Golmard J-L, Le Moel G, Bissery A, Rioux C et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81(3):194–200. doi: 10.1097/00005792-200205000-00003.
168. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, Touitou I, Cantarini L et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(12):2160–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204184.
169. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med* 2006; 355(6):581–92. doi: 10.1056/NEJMoa055137.
170. Papa R, Doglio M, Lachmann HJ, Ozen S, Frenkel J, Simon A et al. A web-based collection of genotype-phenotype associations in hereditary recurrent fevers from the Eurofever registry. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1):167. doi: 10.1186/s13023-017-0720-3.
171. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(8):1025–32. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215048.
172. Ozen S, Kuemmerle-Deschner JB, Cimaz R, Livneh A, Quartier P, Kone-Paut I et al. International Retrospective Chart Review of Treatment Patterns in Severe Familial Mediterranean Fever, Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, and Mevalonate Kinase Deficiency/Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome. *Arthritis Care & Research* 2017; 69(4):578–86. doi: 10.1002/acr.23120.
173. Levy R, Gérard L, Kuemmerle-Deschner J, Lachmann HJ, Koné-Paut I, Cantarini L et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(11):2043–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204991.
174. Stych B, Dobrowolny D. Familial cold auto-inflammatory syndrome (FCAS): characterization of symptomatology and impact on patients' lives. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(6):1577–82. doi: 10.1185/03007990802081543.

175. Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017; 31(4):596–609. doi: 10.1016/j.berh.2017.12.001.
176. Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, Kone-Paut I, Goldbach-Mansky R, Lachmann H et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis* 2017; 76(6):942–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209686.
177. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis & Rheumatism* 2004; 50(2):607–12. doi: 10.1002/art.20033.
178. Bachetti T, Ceccherini I. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome as a model linking autophagy and inflammation in protein aggregation diseases. *J Mol Med (Berl)* 2014; 92(6):583–94. doi: 10.1007/s00109-014-1150-5.
179. Lane T, Loeffler JM, Rowczenio DM, Gilbertson JA, Bybee A, Russell TL et al. AA amyloidosis complicating the hereditary periodic fever syndromes. *Arthritis Rheum* 2013; 65(4):1116–21. doi: 10.1002/art.37827.
180. Romano M, Arici ZS, Piskin D, Alehashemi S, Aletaha D, Barron KS et al. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of the interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, mevalonate kinase deficiency, and deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist. *Ann Rheum Dis* 2022; 81(7):907–21. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221801.
181. Bulua AC, Mogul DB, Aksentijevich I, Singh H, He DY, Muenz LR et al. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study. *Arthritis Rheum* 2012; 64(3):908–13. doi: 10.1002/art.33416.
182. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, Obici L, Barcellona R, Federici S et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58(5):1516–20. doi: 10.1002/art.23475.
183. Gattorno M, Obici L, Cattalini M, Tormey V, Abrams K, Davis N et al. Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an open-label, phase II study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(1):173–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209031.
184. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(6):746–50. doi: 10.1093/rheumatology/kei279.
185. Berkun Y, Eisenstein EM. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. *Autoimmun Rev* 2014; 13(4-5):388–90. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.045.
186. Akyol Onder EN, Ozcan KE, Sahin FI, Gulleroglu KS, Baskin E. Comparison of diagnostic criteria for children with familial Mediterranean fever. *Eur J Pediatr* 2022; 181(4):1661–7. doi: 10.1007/s00431-021-04370-y.
187. Twig G, Livneh A, Vivante A, Afek A, Shamiss A, Derazne E et al. Mortality risk factors associated with familial Mediterranean fever among a cohort of 1.25 million adolescents. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(4):704–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202932.

188. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997; 17(1):25–31. doi: 10.1038/ng0997-25.
189. Stoffels M, Szperl A, Simon A, Netea MG, Plantinga TS, van Deuren M et al. MEFV mutations affecting pyrin amino acid 577 cause autosomal dominant autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(2):455–61. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202580.
190. Yang J, Xu H, Shao F. Immunological function of familial Mediterranean fever disease protein Pyrin. *Sci China Life Sci* 2014; 57(12):1156–61. doi: 10.1007/s11427-014-4758-3.
191. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(4):644–51. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690.
192. Kallinich T, Blank N, Braun T, Feist E, Kiltz U, Neudorf U et al. Evidenzbasierte Therapieempfehlungen für das familiäre Mittelmeerfieber : Eine gemeinsame Stellungnahme der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie und der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie. *Z Rheumatol* 2019; 78(1):91–101. doi: 10.1007/s00393-018-0588-1.
193. Özen S, Sag E, Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gül A, Hashkes PJ et al. Defining colchicine resistance/intolerance in patients with familial Mediterranean fever: a modified-Delphi consensus approach. *Rheumatology* 2021; 60(8):3799–808. doi: 10.1093/rheumatology/keaa863.
194. Sozeri B, Kasapcopur O. Biological agents in familial Mediterranean fever focusing on colchicine resistance and amyloidosis. *Curr Med Chem* 2015; 22(16):1986–91. doi: 10.2174/0929867322666150311152300.
195. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1994; 21(9):1708–9.
196. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2014; 57(3):97–104. doi: 10.14712/18059694.2014.47.
197. Onat AM, Oztürk MA, Ozçakar L, Ureten K, Kaymak SU, Kiraz S et al. Selective serotonin reuptake inhibitors reduce the attack frequency in familial mediterranean Fever. *Tohoku J Exp Med* 2007; 211(1):9–14. doi: 10.1620/tjem.211.9.
198. Grayson PC, Patel BA, Young NS. VEXAS syndrome. *Blood* 2021; 137(26):3591–4. doi: 10.1182/blood.2021011455.
199. Al-Hakim A, Savic S. An update on VEXAS syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2023; 19(2):203–15. doi: 10.1080/1744666X.2023.2157262.
200. Zeeck M, Kötter I, Krusche M. VEXAS-Syndrom. *Z Rheumatol* 2022; 81(9):782–6. doi: 10.1007/s00393-022-01169-6.
201. Templé M, Kosmider O. VEXAS Syndrome: A Novelty in MDS Landscape. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12(7). doi: 10.3390/diagnostics12071590.
202. Mekinian A, Grignano E, Braun T, Decaux O, Liozon E, Costedoat-Chalumeau N et al. Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study. *Rheumatology* 2016; 55(2):291–300. doi: 10.1093/rheumatology/kev294.
203. Lee SJ, Park JK, Lee EY, Joo SH, Jung KC, Lee EB et al. Certain Autoimmune Manifestations Are Associated With Distinctive Karyotypes and Outcomes in Patients With Myelodysplastic Syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(13):e3091. doi: 10.1097/MD.0000000000003091.

204. Ferrada MA, Sikora KA, Luo Y, Wells KV, Patel B, Groarke EM et al. Somatic Mutations in UBA1 Define a Distinct Subset of Relapsing Polychondritis Patients With VEXAS. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73(10):1886–95. doi: 10.1002/art.41743.
205. Bourbon E, Heiblig M, Gerfaud Valentin M, Barba T, Durel C-A, Lega JC et al. Therapeutic options in VEXAS syndrome: insights from a retrospective series. *Blood* 2021; 137(26):3682–4. doi: 10.1182/blood.2020010177.
206. Comont T, Heiblig M, Rivière E, Terriou L, Rossignol J, Bouscary D et al. Azacitidine for patients with Vacuoles, E1 Enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic syndrome (VEXAS) and myelodysplastic syndrome: data from the French VEXAS registry. *British Journal of Haematology* 2022; 196(4):969–74. doi: 10.1111/bjh.17893.
207. Azacytidine treatment for VEXAS syndrome; 2021. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc8598219/>.
208. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Statistics in Medicine* 1989; 8(4):431–40. doi: 10.1002/sim.4780080407.
209. Wittes J, Lakatos E, Probstfield J. Surrogate endpoints in clinical trials: cardiovascular diseases. *Statistics in Medicine* 1989; 8(4):415–25. doi: 10.1002/sim.4780080405.
210. Parast L, Cai T, Tian L. Evaluating surrogate marker information using censored data. *Statistics in Medicine* 2017; 36(11):1767–82. doi: 10.1002/sim.7220.
211. Parast L, Garcia TP, Prentice RL, Carroll RJ. Robust methods to correct for measurement error when evaluating a surrogate marker. *Biometrics* 2022; 78(1):9–23. doi: 10.1111/biom.13386.
212. Qu Y. Evaluation of a surrogate marker: validity and efficiency. *Statistics in Medicine* 2013; 32(12):1995–2000. doi: 10.1002/sim.5672.
213. Laurent S, Cockcroft J, van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal* 2006; 27(21):2588–605. doi: 10.1093/eurheartj/ehl254.
214. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal* 2010; 31(15):1865–71. doi: 10.1093/eurheartj/ehq024.
215. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension* 2018; 36(10):1953–2041. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30234752/>.
216. Avolio AP, Kuznetsova T, Heyndrickx GR, Kerkhof PLM, Li JK-J. Arterial Flow, Pulse Pressure and Pulse Wave Velocity in Men and Women at Various Ages. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1065:153–68. doi: 10.1007/978-3-319-77932-4\_10.
217. Möstl S, Hoffmann F, Hönemann J-N, Alvero-Cruz JR, Rittweger J, Tank J et al. Utility of estimated pulse wave velocity for assessing vascular stiffness: comparison of methods. *Elife* 2022; 11. doi: 10.7554/eLife.73428.
218. Heffernan KS, Stoner L, London AS, Augustine JA, Lefferts WK. Estimated pulse wave velocity as a measure of vascular aging. *PLOS ONE* 2023; 18(1):e0280896. doi: 10.1371/journal.pone.0280896.

219. Sequí-Domínguez I, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Pozuelo-Carrascosa DP, Nuñez de Arenas-Arroyo S, Martínez-Vizcaíno V. Accuracy of Pulse Wave Velocity Predicting Cardiovascular and All-Cause Mortality. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2020; 9(7). doi: 10.3390/jcm9072080.
220. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(7):636–46. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.063.
221. Zhong Q, Hu M-J, Cui Y-J, Liang L, Zhou M-M, Yang Y-W et al. Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity in the Prediction of Cardiovascular Events and Mortality: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology* 2018; 69(7):617–29. doi: 10.1177/0003319717742544.
222. Kim H-L, Lim W-H, Seo J-B, Kim S-H, Zo Z-H, Kim M-A. Prediction of cardiovascular events using brachial-ankle pulse wave velocity in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020; 22(9):1659–65. doi: 10.1111/jch.13992.
223. Meiszterics Z, Simor T, van der Geest RJ, Farkas N, Gaszner B. Evaluation of pulse wave velocity for predicting major adverse cardiovascular events in post-infarcted patients; comparison of oscillometric and MRI methods. *Rev Cardiovasc Med* 2021; 22(4):1701–10. doi: 10.31083/j.rcm2204178.
224. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(9):1753–60. doi: 10.1016/j.jacc.2005.07.037.
225. Mattace-Raso FUS, van der Cammen TJM, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MADH et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113(5):657–63. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555235.
226. Elliot CA, Hamlin MJ, Lizamore CA. Inter-operator Reliability for Measuring Pulse Wave Velocity and Augmentation Index. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2020; 7:72. doi: 10.3389/fcvm.2020.00072.
227. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004; 43(6):1239–45. doi: 10.1161/01.HYP.0000128420.01881.aa.
228. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004; 109(2):184–9. doi: 10.1161/01.CIR.0000105767.94169.E3.
229. van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, Backer T de et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of Hypertension* 2012; 30(3):445–8. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
230. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2015; 66(3):698–722. doi: 10.1161/HYP.0000000000000033.
231. Milan A, Zocaro G, Leone D, Tosello F, Buraioli I, Schiavone D et al. Current assessment of pulse wave velocity: comprehensive review of validation studies. *Journal of Hypertension* 2019; 37(8):1547–57. doi: 10.1097/HJH.0000000000002081.

232. Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Matsumoto M. Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2016; 23(1):18–31. doi: 10.5551/jat.31989.
233. Willeit P, Tschiderer L, Allara E, Reuber K, Seekircher L, Gao L et al. Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100 667 Patients. *Circulation* 2020; 142(7):621–42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046361.
234. Polak JF, O'Leary DH. Carotid Intima-Media Thickness as Surrogate for and Predictor of CVD. *Glob Heart* 2016; 11(3):295-312.e3. doi: 10.1016/j.gheart.2016.08.006.
235. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21(2):93-111; quiz 189-90. doi: 10.1016/j.echo.2007.11.011.
236. Johnsen SH, Mathiesen EB. Carotid plaque compared with intima-media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2009; 11(1):21–7. doi: 10.1007/s11886-009-0004-1.
237. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012; 220(1):128–33. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044.
238. Shen J, Lam SH, Shang Q, Wong C-K, Li EK, Wong P et al. Underestimation of Risk of Carotid Subclinical Atherosclerosis by Cardiovascular Risk Scores in Patients with Psoriatic Arthritis. *The Journal of Rheumatology* 2018; 45(2):218–26. doi: 10.3899/jrheum.170025.
239. Yu C-M, Zhang Q, Lam L, Lin H, Kong S-L, Chan W et al. Comparison of intensive and low-dose atorvastatin therapy in the reduction of carotid intimal-medial thickness in patients with coronary heart disease. *Heart* 2007; 93(8):933–9. doi: 10.1136/hrt.2006.102848.
240. Touboul P-J, Grobbee DE, Ruijter H den. Assessment of subclinical atherosclerosis by carotid intima media thickness: technical issues. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19(2 Suppl):18–24. doi: 10.1177/2047487312448990.
241. Park J, Park H. Muscle strength and carotid artery flow velocity is associated with increased risk of atherosclerosis in adults. *Cardiol J* 2017; 24(4):385–92. doi: 10.5603/CJ.a2017.0007.
242. Murray CSG, Nahar T, Kalashyan H, Becher H, Nanda NC. Ultrasound assessment of carotid arteries: Current concepts, methodologies, diagnostic criteria, and technological advancements. *Echocardiography* 2018; 35(12):2079–91. doi: 10.1111/echo.14197.
243. Ogata T, Shimada H. Carotid Ultrasound. *Rinsho Byori* 2014; 62(9):862–7.
244. Wang Y, Wu H, Sun J, Wei M, Wang J, Li H et al. Effect of Exercise on Carotid Artery Intima-Media Thickness in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Phys Act Health* 2022; 19(12):855–67. doi: 10.1123/jpah.2022-0372.
245. Bots ML. Carotid intima-media thickness as a surrogate marker for cardiovascular disease in intervention studies. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(11):2181–90. doi: 10.1185/030079906X148472.
246. Centurión OA. Carotid Intima-Media Thickness as a Cardiovascular Risk Factor and Imaging Pathway of Atherosclerosis. *Crit Pathw Cardiol* 2016; 15(4):152–60. doi: 10.1097/HPC.000000000000087.

247. Graham IM, Di Angelantonio E, Huculeci R. New Way to "SCORE" Risk: Updates on the ESC Scoring System and Incorporation into ESC Cardiovascular Prevention Guidelines. *Curr Cardiol Rep* 2022; 24(11):1679–84. doi: 10.1007/s11886-022-01790-6.
248. Perk J, Backer G de, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Heart Journal* 2012; 33(13):1635–701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092.
249. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117(6):743–53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
250. Brindle P, Emberson J, Lampe F, Walker M, Whincup P, Fahey T et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ* 2003; 327(7426):1267. doi: 10.1136/bmj.327.7426.1267.
251. Hense H-W, Schulte H, Löwel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany--results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *European Heart Journal* 2003; 24(10):937–45. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00081-2.
252. Michos ED, Nasir K, Braunstein JB, Rumberger JA, Budoff MJ, Post WS et al. Framingham risk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomatic women. *Atherosclerosis* 2006; 184(1):201–6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.04.004.
253. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57(8):634–8. doi: 10.1136/jech.57.8.634.
254. Liu J, Hong Y, D'Agostino RB, Wu Z, Wang W, Sun J et al. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *JAMA* 2004; 291(21):2591–9. doi: 10.1001/jama.291.21.2591.
255. Schlendorf KH, Nasir K, Blumenthal RS. Limitations of the Framingham risk score are now much clearer. *Prev Med* 2009; 48(2):115–6. doi: 10.1016/j.yjmed.2008.12.002.
256. Nasir K, Vasamreddy C, Blumenthal RS, Rumberger JA. Comprehensive coronary risk determination in primary prevention: an imaging and clinical based definition combining computed tomographic coronary artery calcium score and national cholesterol education program risk score. *Int J Cardiol* 2006; 110(2):129–36. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.09.009.
257. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European Heart Journal* 2021; 42(25):2439–54. doi: 10.1093/eurheartj/ehab309.
258. Hemann BA, Bimson WF, Taylor AJ. The Framingham Risk Score: an appraisal of its benefits and limitations. *Am Heart Hosp J* 2007; 5(2):91–6. doi: 10.1111/j.1541-9215.2007.06350.x.
259. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(9):1524–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200726.
260. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etmann M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 59(12):1690–7. doi: 10.1002/art.24092.

261. Dessein PH, Woodiwiss AJ, Norton GR, Solomon A. Rheumatoid arthritis is associated with reduced adiposity but not with unfavorable major cardiovascular risk factor profiles and enhanced carotid atherosclerosis in black Africans from a developing population: a cross-sectional study. *Arthritis Research & Therapy* 2013; 15(4):R96. doi: 10.1186/ar4276.
262. Symmons DPM. Do we need a disease-specific cardiovascular risk calculator for patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(8):1990–4. doi: 10.1002/art.39199.
263. Arts EEA, Popa C, Broeder AA den, Semb AG, Toms T, Kitas GD et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(4):668–74. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204024.
264. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2007; 335(7611):136. doi: 10.1136/bmj.39261.471806.55.
265. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008; 336(7659):1475–82. doi: 10.1136/bmj.39609.449676.25.
266. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017; 357:j2099. doi: 10.1136/bmj.j2099.
267. Bonek K, Głuszko P. Cardiovascular risk assessment in rheumatoid arthritis - controversies and the new approach. *Reumatologia* 2016; 54(3):128–35. doi: 10.5114/reum.2016.61214.
268. Triantafyllias K, Blasi M de, Lütgendorf F, Cavagna L, Stortz M, Weinmann-Menke J et al. AB0691 INCREASED CARDIOVASCULAR RISK IN MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE: EVALUATION OF MACROVASCULAR INVOLVEMENT AND ITS PREDICTORS BY AORTIC PULSE WAVE VELOCITY. In: : BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism; 2019.
269. Polachek A, Touma Z, Anderson M, Eder L. Risk of Cardiovascular Morbidity in Patients With Psoriatic Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care & Research* 2017; 69(1):67–74. doi: 10.1002/acr.22926.
270. Triantafyllias K, Liverakos S, Muthuraman M, Cavagna L, Parodis I, Schwarting A. Cardiovascular Risk Evaluation in Psoriatic Arthritis by Aortic Stiffness and the Systemic Coronary Risk Evaluation (SCORE): Results of the Prospective PSOCARD Cohort Study. *Rheumatol Ther* 2024. doi: 10.1007/s40744-024-00676-z.
271. Dimitroulas T, Baniotopoulos P, Pagkopoulou E, Soulaïdopoulos S, Nightingale P, Sandoo A et al. Subclinical atherosclerosis in systemic sclerosis and rheumatoid arthritis: a comparative matched-cohort study. *Rheumatology International* 2020; 40(12):1997–2004. doi: 10.1007/s00296-020-04677-3.
272. Nygaard L, Polcwiatek C, Nelveg-Kristensen KE, Carlson N, Kristensen S, Torp-Pedersen C et al. Increased risk of cardiovascular disease preceding diagnosis of incident ANCA-associated vasculitis: a Danish nationwide study. *Rheumatology* 2024; 63(5):1313–21. doi: 10.1093/rheumatology/kead377.
273. Solomon DH, Greenberg J, Curtis JR, Liu M, Farkouh ME, Tsao P et al. Derivation and internal validation of an expanded cardiovascular risk prediction score for rheumatoid arthritis: a Consortium of Rheumatology Researchers of North America Registry Study. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(8):1995–2003. doi: 10.1002/art.39195.

274. Salaffi F, Carotti M, Di Carlo M, Tardella M, Lato V, Becciolini A et al. The Expanded Risk Score in Rheumatoid Arthritis (ERS-RA): performance of a disease-specific calculator in comparison with the traditional prediction scores in the assessment of the 10-year risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly* 2018; 148:w14656. doi: 10.4414/smw.2018.14656.
275. Vignes S, Wechsler B, Piette JC. La maladie de Still. *La Revue de Médecine Interne* 1997; 18(8):626–37. doi: 10.1016/s0248-8663(97)82464-2.
276. Ghirardello A, Rampudda M, Ekholm L, Bassi N, Tarricone E, Zampieri S et al. Diagnostic performance and validation of autoantibody testing in myositis by a commercial line blot assay. *Rheumatology* 2010; 49(12):2370–4. doi: 10.1093/rheumatology/keq281.
277. Mahler M, Betteridge Z, Bentow C, Richards M, Seaman A, Chinoy H et al. Comparison of Three Immunoassays for the Detection of Myositis Specific Antibodies. *Front Immunol* 2019; 10:848. doi: 10.3389/fimmu.2019.00848.
278. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001; 9(7):473–83. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200658.
279. Hickson SS, Butlin M, Broad J, Avolio AP, Wilkinson IB, McEniery CM. Validity and repeatability of the Vicorder apparatus: a comparison with the SphygmoCor device. *Hypertens Res* 2009; 32(12):1079–85. doi: 10.1038/hr.2009.154.
280. Pucci G, Cheriyan J, Hubsch A, Hickson SS, Gajendragadkar PR, Watson T et al. Evaluation of the Vicorder, a novel cuff-based device for the noninvasive estimation of central blood pressure. *Journal of Hypertension* 2013; 31(1):77–85. Verfügbar unter: [https://www.researchgate.net/publication/232320137\\_Evaluation\\_of\\_the\\_Vicorder\\_a\\_novel\\_cuff-based\\_device\\_for\\_the\\_noninvasive\\_estimation\\_of\\_central\\_blood\\_pressure](https://www.researchgate.net/publication/232320137_Evaluation_of_the_Vicorder_a_novel_cuff-based_device_for_the_noninvasive_estimation_of_central_blood_pressure).
281. Naik V, Gamad RS, Bansod PP. Carotid artery segmentation in ultrasound images and measurement of intima-media thickness. *Biomed Res Int* 2013; 2013:801962. doi: 10.1155/2013/801962.
282. Nyman E, Vanoli D, Näslund U, Grönlund C. Inter-sonographer reproducibility of carotid ultrasound plaque detection using Mannheim consensus in subclinical atherosclerosis. *Clin Physiol Funct Imaging* 2020; 40(1):46–51. doi: 10.1111/cpf.12602.
283. Conroy R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal* 2003; 24(11):987–1003. doi: 10.1016/S0195-668X(03)00114-3.
284. O'Rourke MF, Mancia G. Arterial stiffness. *Journal of Hypertension* 1999; 17(1):1–4. doi: 10.1097/00004872-199917010-00001.
285. Rosenbohm A, Buckert D, Gerischer N, Walcher T, Kassubek J, Rottbauer W et al. Early diagnosis of cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathy by cardiac magnetic resonance tomography. *J Neurol* 2015; 262(4):949–56. doi: 10.1007/s00415-014-7623-1.
286. Sultan SM, Ioannou Y, Moss K, Isenberg DA. Outcome in patients with idiopathic inflammatory myositis: morbidity and mortality. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41(1):22–6. doi: 10.1093/rheumatology/41.1.22.
287. Vincze M, Dér H, Kerekes G, Szodoray P, Zeher M, Dankó K et al. Decreased flow-mediated dilatation with increased arterial stiffness and thickness as early signs of atherosclerosis in polymyositis and dermatomyositis patients. *Clinical Rheumatology* 2014; 33(11):1635–41. doi: 10.1007/s10067-014-2561-y.

288. Lu Z, Wei Q, zu Ning, Qian-Zi Z, Xiao-Ming S, Guo-Chun W. Left ventricular diastolic dysfunction -- early cardiac impairment in patients with polymyositis/dermatomyositis: a tissue Doppler imaging study. *The Journal of Rheumatology* 2013; 40(9):1572–7. doi: 10.3899/jrheum.130044.
289. Guerra F, Gelardi C, Capucci A, Gabrielli A, Danieli MG. Subclinical Cardiac Dysfunction in Polymyositis and Dermatomyositis: A Speckle-tracking Case-control Study. *The Journal of Rheumatology* 2017; 44(6):815–21. doi: 10.3899/jrheum.161311.
290. Araujo PAO, Silva MG, Borba EF, Shinjo SK. High prevalence of metabolic syndrome in antisynthetase syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36(2):241–7.
291. Diederichsen LP, Diederichsen ACP, Simonsen JA, Junker P, Søndergaard K, Lundberg IE et al. Traditional cardiovascular risk factors and coronary artery calcification in adults with polymyositis and dermatomyositis: a Danish multicenter study. *Arthritis Care & Research* 2015; 67(6):848–54. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25418360/>.
292. Opinc AH, Makowski MA, Łukasik ZM, Makowska JS. Cardiovascular complications in patients with idiopathic inflammatory myopathies: does heart matter in idiopathic inflammatory myopathies? *Heart Fail Rev* 2021; 26(1):111–25. doi: 10.1007/s10741-019-09909-8.
293. Chuang S-Y, Cheng H-M, Bai C-H, Yeh W-T, Chen J-R, Pan W-H. Blood Pressure, Carotid Flow Pulsatility, and the Risk of Stroke: A Community-Based Study. *Stroke* 2016; 47(9):2262–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013207.
294. Aribisala BS, Morris Z, Eadie E, Thomas A, Gow A, Valdés Hernández MC et al. Blood pressure, internal carotid artery flow parameters, and age-related white matter hyperintensities. *Hypertension* 2014; 63(5):1011–8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02735.
295. Moshtaghi-Svensson J, Lundberg IE, Euler M von, Arkema EV, Holmqvist M. The Risk of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in Patients With Idiopathic Inflammatory Myopathies: A Swedish Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care & Research* 2019; 71(7):970–6. doi: 10.1002/acr.23702.
296. Johnson C, Pinal-Fernandez I, Parikh R, Paik J, Albayda J, Mammen AL et al. Assessment of Mortality in Autoimmune Myositis With and Without Associated Interstitial Lung Disease. *Lung* 2016; 194(5):733–7. doi: 10.1007/s00408-016-9896-x.
297. Frauchiger B, Schmid HP, Roedel C, Moosmann P, Staub D. Comparison of carotid arterial resistive indices with intima-media thickness as sonographic markers of atherosclerosis. *Stroke* 2001; 32(4):836–41. doi: 10.1161/01.str.32.4.836.
298. Romano M, Piskin D, Berard RA, Jackson BC, Acikel C, Carrero JJ et al. Cardiovascular disease risk assessment in patients with familial Mediterranean fever related renal amyloidosis. *Scientific Reports* 2020; 10(1):18374. doi: 10.1038/s41598-020-75433-7.
299. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapçopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(1):79–81. doi: 10.1136/ard.61.1.79.
300. Ozçakar ZB, Yalçınkaya F. Vascular comorbidities in familial Mediterranean fever. *Rheumatology International* 2011; 31(10):1275–81. doi: 10.1007/s00296-011-1845-7.
301. Cantarini L, Lopalco G, Selmi C, Napodano S, Rosa G de, Caso F et al. Autoimmunity and autoinflammation as the yin and yang of idiopathic recurrent acute pericarditis. *Autoimmun Rev* 2015; 14(2):90–7. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.005.

302. Rigante D, Cantarini L, Imazio M, Lucherini OM, Sacco E, Galeazzi M et al. Autoinflammatory diseases and cardiovascular manifestations. *Ann Med* 2011; 43(5):341–6. doi: 10.3109/07853890.2010.547212.
303. Lange-Sperandio B, Möhring K, Gutzler F, Mehls O. Variable expression of vasculitis in siblings with familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* 2004; 19(5):539–43. doi: 10.1007/s00467-004-1440-1.
304. Ugurlu S, Seyahi E, Cetinkaya F, Ozbakir F, Balci H, Ozdogan H. Intima-media thickening in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology* 2009; 48(8):911–5. doi: 10.1093/rheumatology/kep131.
305. Bilginer Y, Ozaltin F, Basaran C, Duzova A, Besbas N, Topaloglu R et al. Evaluation of intima media thickness of the common and internal carotid arteries with inflammatory markers in familial Mediterranean fever as possible predictors for atherosclerosis. *Rheumatology International* 2008; 28(12):1211–6. doi: 10.1007/s00296-008-0605-9.
306. Peru H, Altun B, Doğan M, Kara F, Elmaci AM, Oran B. The evaluation of carotid intima-media thickness in children with familial Mediterranean fever. *Clinical Rheumatology* 2008; 27(6):689–94. doi: 10.1007/s10067-007-0764-1.
307. Yildiz M, Masatlioglu S, Seymen P, Aytac E, Sahin B, Seymen HO. The carotid-femoral (aortic) pulse wave velocity as a marker of arterial stiffness in familial Mediterranean fever. *Can J Cardiol* 2006; 22(13):1127–31. doi: 10.1016/s0828-282x(06)70949-7.
308. Gonzalez FA, Beirão P, Adrião J, Coelho ML. Adult-onset Still's disease presenting as myopericarditis. *BMJ Case Rep* 2014; 2014. doi: 10.1136/bcr-2013-202754.
309. Luconi N, Risse J, Busato T, Galland J, Mandry D, Voilliot D et al. Myocarditis in a young man with adult onset Still's disease successfully treated with IL-1 blocker. *Int J Cardiol* 2015; 189:220–2. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.071.
310. Gerfaud-Valentin M, Sève P, Iwaz J, Gagnard A, Broussolle C, Durieu I et al. Myocarditis in adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93(17):280–9. doi: 10.1097/MD.0000000000000112.
311. Cammelli D, Vitiello G, Troilo A, Comin CE, Cantarini L. Systemic Vasculopathy in a Patient With Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome. *J Clin Rheumatol* 2017; 23(7):395–7. doi: 10.1097/RHU.0000000000000533.
312. Oo TM, Koay JTJ, Lee SF, Lee SMS, Lim XR, Fan BE. Thrombosis in VEXAS syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2022; 53(4):965–70. doi: 10.1007/s11239-021-02608-y.
313. Grambow-Velilla J, Braun T, Pop G, Louzoun A, Soussan M. Aortitis PET Imaging in VEXAS Syndrome: A Case Report. *Clin Nucl Med* 2023; 48(2):e67–e68. doi: 10.1097/RLU.0000000000004506.
314. Behbahani S, Shahram F. Electrocardiogram and heart rate variability assessment in patients with common autoimmune diseases: a methodological review. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2020; 48(3):312–27. doi: 10.5543/tkda.2019.21112.
315. Williams DP, Koenig J, Carnevali L, Sgoifo A, Jarczok MN, Sternberg EM et al. Heart rate variability and inflammation: A meta-analysis of human studies. *Brain Behav Immun* 2019; 80:219–26. doi: 10.1016/j.bbi.2019.03.009.
316. Cygankiewicz I, Zareba W. Heart rate variability. *Handb Clin Neurol* 2013; 117:379–93. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00031-6.

317. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol* 2010; 141(2):122–31. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.09.543.
318. Rozenbaum M, Naschitz JE, Yudashkin M, Rosner I, Sabo E, Shaviv N et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2002; 29(5):987–9.
319. Moog P, Valda K, Eren OE, Rauschel V, Kossegg S-J, Bachmann Q et al. A complex pattern of autonomic dysfunction in familial Mediterranean fever. Results from a controlled cross-sectional study. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37 Suppl 121(6):35–42.
320. Zhang L, Shi W, Liu J, Chen K, Zhang G, Zhang S et al. Interleukin 6 (IL-6) Regulates GABAA Receptors in the Dorsomedial Hypothalamus Nucleus (DMH) through Activation of the JAK/STAT Pathway to Affect Heart Rate Variability in Stressed Rats. *Int J Mol Sci* 2023; 24(16). doi: 10.3390/ijms241612985.
321. Koga T, Kawakami A. Interleukin-6 inhibition in the treatment of autoinflammatory diseases. *Front Immunol* 2022; 13:956795. doi: 10.3389/fimmu.2022.956795.
322. Ali M, Girgis S, Hassan A, Rudick S, Becker RC. Inflammation and coronary artery disease: from pathophysiology to Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Coron Artery Dis* 2018; 29(5):429–37. doi: 10.1097/MCA.0000000000000625.
323. Georgakis MK, Malik R, Richardson TG, Howson JMM, Anderson CD, Burgess S et al. Associations of genetically predicted IL-6 signaling with cardiovascular disease risk across population subgroups. *BMC Med* 2022; 20(1):245. doi: 10.1186/s12916-022-02446-6.
324. Dinarello CA, Simon A, van der Meer JWM. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11(8):633–52. doi: 10.1038/nrd3800.
325. Şahin M, Kır M, Makay B, Keskinöglü P, Bora E, Ünsal E et al. Cardiac autonomic functions in children with familial Mediterranean fever. *Clinical Rheumatology* 2016; 35(5):1237–44. doi: 10.1007/s10067-014-2714-z.
326. Kottke TE, Faith DA, Jordan CO, Pronk NP, Thomas RJ, Capewell S. The comparative effectiveness of heart disease prevention and treatment strategies. *Am J Prev Med* 2009; 36(1):82–8. doi: 10.1016/j.amepre.2008.09.010.
327. Ververs FA, Eikendal ALM, Kofink D, Nuboer R, Westenberg JJM, Hovenkamp GT et al. Preclinical Aortic Atherosclerosis in Adolescents With Chronic Disease. *J Am Heart Assoc* 2022; 11(14):e024675. doi: 10.1161/JAHA.122.024675.
328. Maru M. Prevalence of atherosclerosis of the aorta in Ethiopians: a postmortem study. *East Afr Med J* 1992; 69(4):214–8.
329. Slyper AH. Clinical review 168: What vascular ultrasound testing has revealed about pediatric atherogenesis, and a potential clinical role for ultrasound in pediatric risk assessment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7):3089–95. doi: 10.1210/jc.2003-030644.
330. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cífková R, Cosentino F et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 2015; 241(2):507–32. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007.
331. Loganathan A, Zanframundo G, Yoshida A, Faghihi-Kashani S, Bauer Ventura I, Dourado E et al. Agreement between local and central anti-synthetase antibodies detection: results from the

Classification Criteria of Anti-Synthetase Syndrome project biobank. Clin Exp Rheumatol 2024; 42(2):277–87. doi: 10.55563/clinexprheumatol/s14zq8.

## 9 Danksagung

Diese Arbeit wäre ohne die Unterstützung und Ermutigung vieler Menschen nicht möglich gewesen, denen ich an dieser Stelle von Herzen danken möchte.

Ein herzliches Dankeschön geht an das gesamte Team des Rheumazentrums Rheinland-Pfalz.

Ich danke dem gesamten Team der Doktorandinnen und Doktoranden für den Austausch und die bereitwillige Teilnahme an den Kontrollprobandenmessungen.

Außerdem möchte ich mich bei meinem Ehemann bedanken, der mich auf meinem Weg im Studium und bei meiner wissenschaftlichen Arbeit mit wichtigen Perspektiven, Ermutigung und einem Übermaß an Geduld begleitet hat und der mir stets den Rücken freihält.

Mein tiefster Dank gilt auch meinen Freunden, die mir in den vergangenen Jahren immer den Rücken gestärkt haben. Eure Geduld, euer Verständnis und eure unerschütterliche Unterstützung waren für mich von unschätzbarem Wert.

Meiner Familie danke ich für die Ermutigung und Unterstützung besonders in schwierigen Zeiten, sowie dass sie nie den Glauben an mich verloren haben, auch wenn er mir manchmal fehlte.

Nicht zuletzt danke ich all den Patientinnen und Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben. Ohne ihre Bereitschaft, sich für die Wissenschaft zur Verfügung zu stellen, wäre diese Forschung nicht möglich gewesen.

## 10 Tabellarischer Lebenslauf

Anna Mandel

|              |  |
|--------------|--|
| Anschrift    | ████████████████████<br>██ |
| Email        | ██                         |
| Telefon      | ██                         |
| Geburtsdatum | ██████████   |
| Geburtsort   | ████████████████   |

### WISSENSCHAFTLICHE TÄTIGKEIT

|           |   |
|-----------|---|
| Seit 2018 | Forschungsteam der Rheumatologie Bad Kreznach |
|-----------|---|

### SCHULISCHE AUSBILDUNG/STUDIUM

|         |  |
|---------|--|
| 06/1995 | Gemeinschaftsgrundschule Giesenkirchen                                   |
| 06/1999 |  |
| 06/1999 | Franz-Meyers-Gymnasium Mönchengladbach                                   |
| 06/2008 | Abschluss: Abitur  |
| 10/2008 | <b>Universität zu Köln</b>   |
| 05/2011 | Studiengang<br>Bachelor of Arts (B.A.)<br>Englisch und Französisch       |
| 10/2011 | <b>Heinrich Heine Universität Düsseldorf</b>                             |
| 06/2017 | Studium der Humanmedizin<br>Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (M1) |
| 10/2017 | <b>Johannes Gutenberg-Universität Mainz</b>                              |
| 05/2021 | Zweiter und dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (M2 und M3)         |
| 05/2020 | Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden (Praktisches Jahr)           |
| 05/2021 |  |

### BERUFLICHER WERDEGANG

|              |   |
|--------------|---|
| seit 11/2021 | Ärztin in Weiterbildung Innere Medizin / Pneumologie am Helios Klinikum Krefeld |
|--------------|---|