

Aus der Klinik für Rheumatologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Befunde und Therapierelevanz von Abdomensonographie und
Echokardiographie bei Patienten mit Kollagenosen: eine retrospektive
Kohortenstudie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina Weiß

aus Lörrach

Datum der Promotion: 06.09.2019

Vorwort

Aus der vorliegenden Arbeit wurden vorab bereits Daten publiziert und auf Kongressen der European League Against Rheumatism (EULAR) und des American College of Rheumatology (ACR) vorgestellt. Eine Publikationsliste sowie eine Anteilserklärung liegen dieser Arbeit bei.

Inhalt

Vorwort	2
Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	II
Abstract	III
deutsch	III
englisch	IV
1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund	1
1.2 Fragestellung	4
2 Methoden	5
2.1 Einschlusskriterien	5
2.2 Erhobene Daten	5
2.2.1 Rheumatologische Diagnosen	6
2.2.2 Vorerkrankungen	7
2.2.3 Bekannte Organmanifestationen	8
2.2.4 Laborwerte des aktuellen Aufenthaltes	9
2.2.5 Sonographische Befunde	9
2.2.5.1 Abdomensonographie	9
2.2.5.2 Echokardiographie	10
2.2.6 Therapieverlauf	10
2.3 Datenschutz	12
2.4 Statistische Methoden	12
3 Ergebnisse	16
3.1 Patienten und Charakteristika	16
3.2 Vorerkrankungen	18
3.3 Organmanifestationen	19
3.4 Häufigkeiten der Sonographiebefunde	21
3.4.1 Aufretenshäufigkeit der abdomensonographischen Befunde	21

3.4.2	Auftretenshäufigkeit der echokardiographischen Befunde	25
3.5	Veränderung von Sonographiebefunden bei mehrfach untersuchten Patienten	28
3.5.1	Befunddynamik in der Abdomensonographie	29
3.5.2	Befunddynamik in der Echokardiographie.....	30
3.6	Zusammenhänge zwischen Sonographien und Therapieverlauf	32
3.6.1	Therapieverläufe und therapieentscheidende Kriterien	32
3.6.2	Abdomensonographische Befunde in Fällen mit und ohne Therapieeskalation.....	35
3.6.3	Echokardiographische Befunde in Fällen mit und ohne Therapieeskalation.....	36
3.7	Zusammenhänge zwischen Patientenmerkmalen und sonographischen Befunden.....	38
3.7.1	Merkmale von Patienten mit Pleuraerguss	38
3.7.2	Häufigkeit abdomensonographischer Befunde nach Altersklassen.....	40
3.7.3	Merkmale von Patienten mit Perikarderguss.....	40
3.7.4	Häufigkeit echokardiographischer Befunde nach Altersklassen	42
4	Diskussion	44
4.1	Abdomensonographie	44
4.1.1	Häufigste erhobene Befunde	44
4.1.2	Schlussfolgerungen zum Einsatz der Abdomensonographie.....	47
4.2	Echokardiographie	49
4.2.1	Häufigste erhobene Befunde nach Diagnosen.....	50
4.2.1.1	SLE.....	50
4.2.1.2	Sjögren-Syndrom.....	50
4.2.1.3	Systemische Sklerose	51
4.2.1.4	Myositiden.....	52
4.2.1.5	UCTD	53
4.2.1.6	MCTD	53
4.2.2	Schlussfolgerungen zum Einsatz der Echokardiographie.....	54
4.3	Limitationen.....	55
4.4	Zusammenfassung	58
	Literaturverzeichnis	59
	Eidesstattliche Versicherung	V
	Lebenslauf	VI

Publikationsliste	VII
Anteilerklärung an erfolgten Publikationen.....	VII
Danksagung.....	IX

Abkürzungsverzeichnis

ACR: American College of Rheumatology
AI: Aortenklappeninsuffizienz
AK: Antikörper
BMI: Body Mass Index
BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit
CI: Konfidenzintervall (englisch: confidence interval)
CRP: c-reaktives Protein
CT: Computertomographie
DGRh: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DM: Dermatomyositis
DMARD: disease modifying antirheumatic drug
dsDNA: doppelsträngige DNA
EF: Ejektionsfraktion
EKG: Elektrokardiogramm
ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ENA: extrahierbare nukleäre Antikörper
ERS: European Respiratory Society
ESC: European Society of Cardiology
EULAR: European League Against Rheumatism
GFR: glomeruläre Filtrationsrate
ICD: International Classification of Diseases
KHK: koronare Herzkrankheit
LA: linkes Atrium
LDL: low-density Lipoprotein
LV: linker Ventrikel
LVDD: linksventrikuläre diastolische Funktionsstörung
MCTD: mixed connective tissue disease
MI: Mitralklappeninsuffizienz
MRT: Magnetresonanztomographie
NHL: Non-Hodgkin-Lymphom
NSAR: nicht-steroidale Antirheumatika
o.n.A.: ohne nähere Angabe
paH: pulmonal-arterielle Hypertonie
pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBC: primäre biliäre Cholangitis
PM: Polymyositis
PNP: periphere Polyneuropathie
RA: rechtes Atrium
RA: rheumatoide Arthritis
RV: rechter Ventrikel
SD: Standardabweichung (englisch: standard deviation)
SLAM: Systemic Lupus Activity Measure
SLE: systemischer Lupus erythematodes
SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SSc: systemische Sklerose
TTP: Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
UCTD: undifferentiated connective tissue disease
Z.n.: Zustand nach
ZNS: zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einflussvariablen im binär-logistischen Regressionsmodell	14
Abbildung 2: Auswahl der Datensätze nach Volltextsuche nach den Diagnosebezeichnungen	16
Abbildung 3: Anteil der Fälle mit Therapieeskalation in den Diagnosegruppen	33
Abbildung 4: Regressionsmodell: Einflussfaktoren auf das Vorliegen eines Perikardergusses.....	41
Abbildung 5 Häufigkeit eines Perikardergusses in der Echokardiographie nach CRP-Bereich	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika	17
Tabelle 2: Vorerkrankungen	18
Tabelle 3: bei Erstbesuch bekannte Organmanifestationen.....	20
Tabelle 4: Häufigkeit der abdomensonographischen Befunde.....	22
Tabelle 5: Häufigkeit der Echokardiographiebefunde	25
Tabelle 6: Häufigkeit aller Echokardiographiebefunde bei Patienten mit vs. ohne bekannter Herzbeteiligung	26
Tabelle 7: Verteilung der Anzahl an Sonographien bei mehrfach untersuchten Patienten	28
Tabelle 8: Neuauftreten und Rückbildung der Abdomensonographiebefunde bei mehrfach untersuchten Patienten im Krankheitsverlauf	29
Tabelle 9: Neuauftreten und Rückbildung der Echokardiographiebefunde bei mehrfach untersuchten Patienten im Krankheitsverlauf	30
Tabelle 10: Verteilung ausgewählter Abdomensonographiebefunde auf Fälle mit und ohne nachfolgende(r) Therapieeskalation.....	36
Tabelle 11: Verteilung der Echokardiographiebefunde auf Fälle mit und ohne nachfolgende(r) Therapieeskalation	37
Tabelle 12: Häufigkeit abdomensonographischer Befunde nach Altersklassen.....	40
Tabelle 13: Häufigkeit echokardiographischer Befunde nach Altersklassen	43

Abstract

deutsch

Einleitung: Bei Patienten mit Kollagenosen gilt es, einem breiten Spektrum möglicher Organmanifestationen gerecht zu werden. Zur Verlaufsbeurteilung kommen Abdomensonographie und Echokardiographie häufig zur Anwendung; das zu erwartende Befundspektrum und der Nutzen für die Therapieentscheidung sind jedoch unklar. Die vorliegende retrospektive Kohortenstudie untersucht folgende Schwerpunkte: 1) *Befundhäufigkeit:* Häufigkeit der Sonographiebefunde von Abdomensonographie und Echokardiographie bei Patienten mit verschiedenen Kollagenosen. 2) *Therapierelevanz:* Den Arztbriefen wurde entnommen, wie häufig den Sonographieergebnissen entscheidende Relevanz für die medikamentöse Therapieentscheidung zukam. Weiterhin wird untersucht, welche sonographischen Befunde häufiger in Fällen mit Eskalation der antiinflammatorischen Medikation auftraten. 3) *Eigenschaften von Patienten mit bestimmten Sonographiebefunden:* Identifizierung von Patienteneigenschaften, die mit dem Auftreten eines Pleura- oder Perikardergusses einhergehen.

Methoden: Retrospektive Kohortenstudie aller stationären Kollagenosepatienten des Immanuel-Krankenhauses Berlin-Buch mit Durchführung einer Abdomensonographie und/oder Echokardiographie zwischen dem 01.01.2006 und 31.12.2015. Die Häufigkeit der Sonographiebefunde wird dargestellt als relative Häufigkeit, bezogen auf die Anzahl an Patienten mit durchgeführter Sonographie. Unterschiede zwischen Befundhäufigkeiten werden mit dem exakten Test nach Fisher bewertet. Einflussfaktoren auf das Vorliegen eines Perikardergusses werden mit einem binär-logistischen Regressionsmodell untersucht; das Ergebnis wird berichtet als relatives Risiko. Einflussfaktoren auf das Vorliegen eines Pleuraergusses werden univariat betrachtet.

Ergebnisse: Eingeschlossen wurden 1194 Patienten (1039 Frauen) mit 2040 Aufenthalten. 1092 Patienten erhielten mindestens eine Abdomensonographie, 1004 mindestens eine Echokardiographie. Abdomensonographisch zeigten sich am häufigsten Spleno- oder Hepatomegalie (15,2% bzw. 8,1% der Patienten) und Verfettungen des Leber- oder Pankreasparenchyms (26,8% bzw. 14,3%). In Fällen mit vs. ohne Therapieeskalation (jeweils n=680) waren Pleuraerguss (n=53, 7,8% vs. n=25, 3,7%, p=0,001) und Hepatomegalie (n=50, 7,7% vs. n=32, 4,9%, p=0,004) signifikant häufiger. Assoziiert mit dem Vorliegen eines Pleuraergusses waren bekannte Herz- oder Lungenbeteiligungen der Kollagenose, stattgehabter Pleuraerguss, Luftnot, Anämie, Proteinurie und CRP-Erhöhung. Echokardiographisch wurden am häufigsten eine Insuffizienz der Mitralklappe (36,7%), Trikuspidalklappe (25,4%) oder Aortenklappe (17,1%) gesehen, außerdem Aortenklappensklerose (20,1%), linksventrikuläre Funktionsstörung (21,5%) und linksatriale Dilatation (19,2%). Gehäuft in Fällen mit (n=649) vs. ohne Therapieeskalation (n=723) zeigte sich der Perikarderguss (n=71, 10,9% vs. n=49, 6,8%, p=0,007). Das größte relative Risiko für das Vorliegen eines Perikardergusses ergab sich bei früherem Perikarderguss (RR: 5,7 95% CI: 2,3-13,9, p<0,01) sowie vorbekannter Herzbeteiligung der Kollagenose (RR: 4,9, 95% CI: 2,3-10,4, p<0,001).

Schlussfolgerungen: Abdomensonographie und Echokardiographie liefern bei Patienten mit Kollagenosen häufig auffällige Befunde. Davon sind nur wenige assoziiert mit der Notwendigkeit einer Therapieeskalation. Beide Untersuchungen sind nur selten das Hauptkriterium in der unmittelbaren Therapieentscheidung. Somit scheinen sie für den kurzfristigen Therapieverlauf verzichtbar.

englisch

Background: Patients with connective tissue diseases (CTD) may experience a wide spectrum of organ manifestations. Abdominal ultrasound and echocardiography are frequently used to screen for abdominal or cardiac involvement; yet there is little data on the range of findings and their role in the therapeutic decision-making process. We 1) report the findings of abdominal ultrasound and echocardiography in different CTD entities; 2) identify findings associated with increased therapy and report if examination results were discussed in the hospital discharge letter; 3) analyse the relationship between patient characteristics and the finding of pleural or pericardial effusion.

Methods: Retrospective chart review of all cases from our tertiary rheumatological referral center with CTD diagnosis and abdominal ultrasound and/or echocardiographic examination between 01/01/2006 and 31/12/2015. We report frequency of findings as the proportion of patients with a pathological result in at least one examination. We compared the frequency of findings between cases with and without increase in therapy via Fisher's exact test; $p < 0.05$ was considered significant. Associations between pleural effusion and patient characteristics are based on univariate analysis (cross table, Fisher's exact test). The relationship between patient characteristics and pericardial effusion is reported as relative risk, based on a binary logistic regression model.

Results: We included 1194 patients (1039 female) with a total of 2040 cases. 1092 patients underwent abdominal ultrasound examination at least once and 1004 underwent echocardiography.

The most frequent findings in abdominal ultrasound were splenomegaly (15.2% of all patients), hepatomegaly (8.1%), fatty liver (26.8%) and pancreatic lipomatosis (14.3%). Pleural effusions and hepatomegaly were more frequent in cases with increase of therapy.

Echocardiographic examinations frequently revealed abnormal findings; mitral, tricuspid and aortic valve regurgitation, aortic valve sclerosis, left-ventricular dysfunction and left-atrial dilatation were most common. Pericardial effusions were associated with increase of therapy; corresponding patient characteristics included a history of cardiac involvement and of pericardial effusion. Both examinations were rarely described as pivotal for the therapeutic proceedings (abdominal ultrasound: $n=30$, echocardiography: $n=73$).

Conclusions: Abdominal ultrasound and echocardiographic examinations were seldom critical to the therapeutic decision-making process. Most findings did not reflect whether increased therapy was needed. We thus deem it reasonable to abstain from routine abdominal ultrasound examinations of CTD patients.

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Kollagenosen stellen eine heterogene Gruppe systemischer autoimmuner Erkrankungen dar.

Zu den Kollagenosen zählen systemischer Lupus erythematoses (SLE), systemische Sklerose (SSc), Polymyositis (PM) und Dermatomyositis (DM), Misch- und undifferenzierte Kollagenose (UCTD; MCTD) sowie das Sjögren-Syndrom (SS), das primär oder sekundär im Rahmen anderer rheumatischer Erkrankungen auftreten kann. Diesen Erkrankungen ist ein variables klinisches Bild unter Beteiligung vieler Organsysteme gemein: Häufig betroffen sind Herz und Gefäße, Haut und muskuloskelettales System, Nieren, Lunge, der Gastrointestinaltrakt und das hämatopoetische System. Die Zusammenfassung der oben genannten Erkrankungen zu einer Gruppe geht auf ein Konzept Paul Klemperers zurück. Er vermerkte 1942, dass den Organmanifestationen von Patienten mit SLE und SSc eine Alteration und Degeneration von Bindegewebe gemein sei, und schlug den Begriff einer systemischen Erkrankung des Bindegewebes vor [1]. Die Begriffe „Kollagenose“ bzw. „Connective Tissue Disease“ werden aktuell verwendet; in der International Classification of Diseases (ICD), 10. Auflage werden sie geführt im Kapitel XIII: Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes, Unterpunkt Systemkrankheiten des Bindegewebes (M30-M36).

Der Vielzahl möglicher Krankheitsmanifestationen steht eine Vielzahl klinischer, laborchemischer und apparativer Methoden gegenüber, die zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung herangezogen werden können. Im Vordergrund steht dabei der Wunsch, Organmanifestationen frühzeitig zu entdecken, um therapeutisch vorgehen und die Organfunktion erhalten zu können. Da die genannten Erkrankungen chronisch sind und auch ineinander übergehen können [2], ist eine wiederkehrende Evaluation bekannter sowie möglicherweise neu entstandener Organbeteiligungen sinnvoll. Hierbei gilt es, den potentiellen Informationsgewinn einer diagnostischen Methode gegen Kosten und Zeitaufwand abzuwägen.

Im klinischen Alltag haben sich mehrere nichtinvasive und vergleichsweise einfach, rasch und günstig verfügbare Methoden in der Verlaufsbeurteilung etabliert. Dazu zählen die klinische Untersuchung, ein Elektrokardiogramm (EKG), eine Röntgenbildgebung des Thorax, eine Lungenfunktionsprüfung, ein Belastungstest (6-Minuten-Gehtest, Belastungs-EKG), Urinstatus

und Sedimentmikroskopie sowie eine Ultraschalluntersuchung von Herz und Abdomen. Bislang fehlen Auswertungen zu den Ergebnissen solcher Routineuntersuchungen weitestgehend; ihr Nutzen in der Verlaufsbeurteilung bleibt daher unklar.

Die vorliegende Kohortenstudie untersucht retrospektiv die Befunde von Echokardiographie und Abdomensonographie bei Kollagenosepatienten.

Mögliche gastrointestinale Befunde bei Patienten mit Kollagenosen umfassen

- Befunde mit Hinweis auf systemische Entzündungsaktivität: Hepatomegalie, Splenomegalie, Pleuraerguss und Aszites
- akute Organentzündung: insbesondere Nephritis, Pankreatitis, Kolitis, Hepatitis
- vordergründige Funktionsstörung: Motilitätsstörung in Ösophagus und/oder Ileum, Dysphagie, Gastroparese, Malabsorption
- gastrale und jejunale Ulzerationen.

Abdomensonographisch lassen sich hiervon die beiden erstgenannten Befundkategorien darstellen. Darüber hinaus können sich diverse weitere Befunde mit unklarem Bezug zur Kollagenose sowie fraglichem Krankheitswert ergeben: Inhomogenitäten und Alterationen der Echogenität parenchymatöser Organe, zystische Veränderungen an Bauchorganen, Kalkablagerungen in Bauchorganen oder Gefäßen, Konkrementbildungen in Niere und Gallenblase sowie urogynäkologische Auffälligkeiten. Die Interpretation der Untersuchungsbefunde wird erschwert durch den Umstand, dass es keine Studien über das zu erwartende Befundspektrum von Abdomensonographien bei Patienten mit einer Kollagenose gibt. Bisher wurde die Anwendung dieser Untersuchungstechnik lediglich im Rahmen spezieller Fragestellungen bei Patienten mit SLE diskutiert. Hier gibt es einzelne Daten zu Leber- und Milzgröße bei Patienten mit seit der Kindheit bestehendem SLE [3], zur Prävalenz von Lebergefäßveränderungen und -hämangiomen [4] sowie zur sonographischen Darstellung acalculöser Cholezystitis [5], intestinaler Vaskulitis [6] und Pankreatitis [7]. Es gibt jedoch für keine Kollagenose umfassende Daten zu den Befunden von Abdomensonographien im Rahmen von Verlaufsuntersuchungen.

Die möglichen Manifestationen am kardiovaskulären Systems sind ebenfalls vielfältig. Kollagenosen können sich am Herzen mit pathologischen Veränderungen der Herzklappen, des Myokards, des Perikards und der Erregungsleitung manifestieren; zudem sind assoziierte

Vaskulitiden, Thrombosen oder eine sekundäre AA-Amyloidose möglich. Auch zeigen Patienten mit Kollagenosen eine erhöhte Prävalenz atherosklerotischer Veränderungen und assoziierter Erkrankungen, darunter koronare Herzkrankheit (KHK), Angina pectoris, und Myokardinfarkte [8,9], die als Folge der chronischen Entzündung diskutiert werden [10]. Hinzu kommt der Einsatz von Medikamenten, die das kardiovaskuläre Risiko erhöhen können. Glukokortikoide etwa können über eine Erhöhung von low-density Lipoprotein (LDL) und Triglyzeriden atherogen wirken [11]. Auch bezüglich nicht-steroidaler Antirheumatika (NSAR) gibt es Metaanalysen, die auf eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos hindeuten [12,13]. Ferner können Arthritiden und Arthralgien, Myositiden und Erschöpfungssymptomatik die körperliche Aktivität der Patienten beeinträchtigen und auf diesem Wege die Leistungsfähigkeit des Herzkreislaufsystems schwächen. Eine erhöhte Sterblichkeit an kardiovaskulären Erkrankungen ist für Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) [14], SLE [15,16], SSc [17] und MCTD [18] beschrieben worden. Vor diesem Hintergrund erscheint es insgesamt ratsam, Patienten mit Kollagenose auf Veränderungen von Morphologie und Funktion des kardiovaskulären Systems zu untersuchen. Seitens der European League Against Rheumatism (EULAR) besteht für Patienten mit rheumatoider Arthritis die Empfehlung, die Erhebung des kardiovaskulären Risikos als Bestandteil des rheumatologischen Follow-Ups zu betrachten, sie regelmäßig durchzuführen und die Ergebnisse in der Therapieplanung zu würdigen, insbesondere bei Verschreibung von NSAR oder Glukokortikoiden (Empfehlungsgrad C, Evidenzlevel 3-4 [19]). Bei SLE empfiehlt die EULAR derzeit, die „traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren“ mindestens jährlich zu erfragen [20] und eine hohe Aufmerksamkeit hinsichtlich relevanter Begleiterkrankungen (darunter arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, KHK und Atherosklerose) an den Tag zu legen [21]. Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) empfiehlt im Rahmen der Initiative „Klug entscheiden“ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, das kardiovaskuläre Risiko aller Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen zu erfassen und ggf. zu verringern [22]. Beide Empfehlungen spezifizieren nicht, welche Untersuchungen zum Zuge kommen sollten und ob es Patientengruppen gibt, die von einem intensivierten Screening profitieren. Konkrete Empfehlungen zu kardiologischen Untersuchungen ergeben sich aus der aktuellen Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) und der European Respiratory Society (ERS) zur pulmonal-arteriellen Hypertonie (paH): tritt diese im Rahmen einer Kollagenose auf, so weist sie eine schlechtere Prognose auf als eine idiopathische paH. Insbesondere gilt dies bei Auftreten im Rahmen einer systemischen Sklerose [23]. Vor diesem Hintergrund empfiehlt die ESC, bei Patienten mit systemischer Sklerose jährlich eine Echokardiographie sowie eine Testung der

Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid als Screening auf paH einzusetzen (Empfehlungsgrad I, Evidenzlevel C). Bei Patienten mit anderen Kollagenosen wird die Durchführung bei Vorliegen von Symptomen empfohlen. Ein echokardiographisch gestellter Verdacht soll in beiden Fällen per Rechtsherzkatheter gesichert werden [24].

1.2 Fragestellung

Zusammenfassend ist eine Verlaufsbeurteilung der Organbeteiligung bei Kollagenosepatienten sinnvoll; seitens der führenden Fachgesellschaften American College of Rheumatology (ACR) und EULAR fehlen konkrete Empfehlungen zu Untersuchungsart und Intervall. Abdomensonographien und Echokardiographien haben sich als günstige und nichtinvasive Maßnahmen etabliert. Für die Abdomensonographie gibt es bislang keine Auswertungen, welche Befunde hierbei in welcher Häufigkeit erhoben werden. Über echokardiographische Befunde wurde hauptsächlich bei Patienten mit SLE und systemischer Sklerose publiziert; die Datenlage für Patienten mit Myositiden, Sjögren-Syndrom sowie Misch- und undifferenzierter Kollagenose ist dürftig.

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Ultraschallbefunde aller stationären Kollagenosepatienten des Immanuel-Krankenhauses Buch mit Abdomensonographie und/oder Echokardiographie zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2015 in ihrer Häufigkeit. Bei Patienten mit mehreren Untersuchungen im Einschlusszeitraum wurde zudem untersucht, ob sich Änderungen im abdomensonographischen oder echokardiographischen Befund ergeben haben.

Aufbauend auf der Frage, welche Befunde die Ultraschalluntersuchungen liefern, ist auch zu erörtern, welcher Stellenwert ihnen hinsichtlich der weiteren Therapieplanung zukommt. Hierzu wurde den Arztbriefepikrisen entnommen, wie häufig der behandelnde Arzt die Ultraschallbefunde in seinen Erwägungen zur Therapieentscheidung als maßgeblich anführte.

Zuletzt wurde versucht, einerseits einzelne Ultraschallbefunde zu isolieren, die als Hinweis auf eine Aktivität der Kollagenose interpretiert werden können; und andererseits, Merkmale jener Patienten zu identifizieren, die diese Befunde aufwiesen. Hierzu wurde zunächst das Befundspektrum verglichen zwischen Fällen mit einer Eskalation der medikamentösen Therapie und Fällen mit unveränderter oder deeskaliertes Therapie. Für ausgewählte Ultraschallbefunde wird schließlich multivariat nach Einflussvariablen aus Patientenmerkmalen, bisherigem Krankheitsverlauf und Laborwerten gesucht.

2 Methoden

2.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patientenfälle, die die folgenden Einschlusskriterien erfüllten:

- Diagnose einer Kollagenose: systemischer Lupus erythematoses, primäres oder sekundäres Sjögren-Syndrom, diffuse oder limitierte systemische Sklerose, Myositis, undifferenzierte Kollagenose oder Mischkollagenose
- stationärer Aufenthalt im Immanuel-Krankenhaus Berlin, Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie und Klinische Immunologie, Standort Berlin-Buch zwischen 01.01.2006 und 31.12.2015
- Durchführung einer Abdomensonographie und/oder Echokardiographie während des stationären Aufenthalts und Dokumentation des Ergebnisses.

Um die Patienten mit Kollagenosen zu identifizieren, wurde eine Volltextsuche nach den einzelnen Diagnosen in den Arztbriefen von 2006 bis 2015 durchgeführt. Folgende Suchbegriffe wurden verwendet:

- „systemische* Lupus erythematoses“ und „SLE“ für systemischen Lupus erythematoses
- „Sjögren“ für primäres und sekundäres Sjögren-Syndrom
- „systemische Sklero“ für diffuse und limitierte systemische Sklerose
- „Polymyo“ für Polymyositis
- „Dermatomyo“ für Dermatomyositis
- „nekrotisierende Myo“ für nekrotisierende Myositis
- „UCTD“ und „undifferenzierte Kollagenose“ für undifferenzierte Kollagenose
- „MCTD“, „Mischkollagenose“, „Sharp“ für MCTD.

In den so identifizierten Arztbriefen wurde jeweils die Erfüllung der Einschlusskriterien geprüft.

2.2 Erhobene Daten

Von den eingeschlossenen Patienten wurden epidemiologische Eigenschaften, relevante Begleiterkrankungen, bereits bekannte Organmanifestationen der Kollagenose, Laborwerte, Sonographiebefunde und Angaben zum weiteren Therapieverlauf erhoben. Fehlende Angaben wurden mit einem eigenen Code verschlüsselt. Einen eigenen Code gab es ferner für Laborparameter, die sich unterhalb des diagnostischen Grenzwertes oder im vorgegebenen

Normbereich befanden, für die jedoch kein exakter Wert im Arztbrief angegeben wurde.

Die erhobenen Daten wurden anschließend teilweise zu Gruppen zusammengefasst oder bei mehrfach untersuchten Patienten unter den Datensätzen verglichen wie im folgenden Abschnitt beschrieben.

2.2.1 Rheumatologische Diagnosen

Die Patienten wurden gemäß ihrer Kollagenose-Entitäten in folgende Gruppen zusammengefasst:

- systemischer Lupus erythematodes,
- primäres Sjögren-Syndrom,
- sekundäres Sjögren-Syndrom
- diffuse systemische Sklerose,
- limitierte systemische Sklerose,
- systemische Sklerose mit Overlap zu einer Myositis
- Polymyositis,
- Dermatomyositis,
- Anti-Jo1-Syndrom,
- undifferenzierte Kollagenose (undifferentiated connective tissue disease/UCTD),
- Mischkollagenose (mixed connective tissue disease/MCTD).

Patienten mit sekundärem Sjögren-Syndrom wurden als eigenständige Diagnosegruppe aufgenommen, sofern keine der anderen erfassten Kollagenosen als Grunderkrankung vorlag. Trat ein sekundäres Sjögren-Syndrom begleitend zu einer anderen Kollagenose auf, wurde diese als Hauptdiagnose gewählt.

Da eine nekrotisierende Myositis nur in zwei Fällen auftrat, wurden diese hinzugezählt zur Polymyositis bzw. zur systemischen Sklerose und Polymyositis (bei gleichzeitigem Vorliegen einer systemischen Sklerose).

Als zusätzliche Variablen wurden erfasst:

- sekundäres Sjögren-Syndrom, begleitend zu einer der oben genannten Kollagenosen als Hauptdiagnose,
- rheumatoide Arthritis,
- sekundäres Antiphospholipidsyndrom.

390 Patienten hatten mehr als einen eingeschlossenen Aufenthalt im Untersuchungszeitraum. Bei 39 dieser Patienten unterschied sich die dokumentierte Hauptdiagnose zwischen den Aufenthalten. Um diese Patienten einer Diagnosegruppe zuordnen zu können, wurde nach Möglichkeit nur eine Diagnose für alle Aufenthalte des Patienten vergeben. In der Regel konnte hier die zuletzt gestellte bzw. die am genauesten dokumentierte und klassifizierte Diagnose gewählt werden. Bei drei Patienten jedoch erschien ein Wechsel zwischen zwei Kollagenose-Entitäten im Verlauf plausibel. Bei der Beschreibung der Befundhäufigkeiten wurde pro Patient nur ein Fall ausgewertet; hier zählen diese Patienten für die Diagnose, die sie bei ihrem Erstbesuch hatten. Im Abschnitt über die Bedeutung der Sonographien für den Therapieverlauf werden alle Fälle betrachtet; hier zählen sie jeweils für die Diagnose, die im betreffenden Fall dokumentiert war.

Bei mehrfach untersuchten Patienten wurden das Datum der Erstdiagnose sowie Informationen über zusätzlich vorhandene/s rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom und Antiphospholipidsyndrom unter den Datensätzen verglichen und ergänzt.

2.2.2 Vorerkrankungen

Vorerkrankungen wurden erfasst, sofern ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse der Abdomensonographie und/oder Echokardiographie vermutet wurde. Im Einzelnen wurden die folgenden Vorerkrankungen beobachtet und erfasst:

- kardiovaskuläre Risikofaktoren: Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Adipositas (Body Mass Index (BMI) >30 kg/m²)
- Arteriosklerose: KHK, Nierenarterienstenose, Zustand nach (Z.n.) Apoplex, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
- myokardiale Vorerkrankungen: Herzinsuffizienz, dilatative Kardiomyopathie, Z.n. Myokarditis, Wolff-Parkinson-White-Syndrom, Vorhofflimmern, Z.n. Myokardinfarkt
- primäre Vaskulitis: mikroskopische Polyangiitis, Takayasu-Arteriitis, Riesenzellarteriitis, eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, Polymyalgia rheumatica
- renal: chronische Niereninsuffizienz
- gastroenterologisch: chronisch-entzündliche Darmkrankheiten, primär-biliäre Cholangitis (PBC), chronische Cholangitis, chronische Pankreatitis, Autoimmunhepatitis, Leberzirrhose
- maligne Vorerkrankungen: maligne solide und nicht-solide Tumoren.

Vorerkrankungen wurden bei mehrfach untersuchten Patienten in die Datensätze nachfolgender Aufenthalte übertragen.

2.2.3 Bekannte Organmanifestationen

Bereits bekannte Organmanifestationen einer Kollagenose wurden zu folgenden Gruppen zusammengefasst:

- Herz: entzündlich (Myokarditis, Endokarditis, Perikarditis), Perikarderguss, Kardiomyopathie, Beteiligung ohne nähere Angabe (o.n.A), paH
- Begleitvaskulitis
- Lunge: Fibrose, paH, Pleuraerguss, shrinking lung syndrome, Pleuritis sicca, Z.n. Lungenarterienembolie, Beteiligung o.n.A., Dyspnoe
- Niere: Glomerulonephritis, Niereninsuffizienz
- Gastrointestinaltrakt: Motilitätsstörungen des Ösophagus, Pankreatitis, Pankreasinsuffizienz, Kolitis, Autoimmunhepatitis, PBC, Leber o.n.A., Gastrointestinaltrakt o.n.A.
- hämatologisch: Anämie, Thrombopenie, Leukopenie, Hämolyse, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)
- Nerval: Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS), periphere Polyneuropathie (PNP), Epilepsie
- Arthritis
- Arthralgie
- Myositis
- Haut: Schmetterlingserythem, Photosensibilität, Aften, diskoider Lupus, Beteiligung o.n.A.
- Raynaudphänomen
- Thrombose
- Organinfarkt: Milz, Knochen, andere
- Abort
- Frühgeburt

Auch diese Befunde wurden bei mehrfach untersuchten Patienten nach Erstbeschreibung in spätere Datensätze übernommen.

2.2.4 Laborwerte des aktuellen Aufenthaltes

Im letzten Teil der Arbeit werden Faktoren ermittelt, die die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten bestimmter Sonographiebefunde erhöhen. Für diese Analyse wurden auch einige Laborwerte des jeweils aktuellen Krankenhausaufenthaltes erfasst:

- Blutbild: Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten
- Nierenwerte: Kreatinin, glomeruläre Filtrationsrate (GFR)
- Entzündungsparameter: C-reaktives Protein (CRP), Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) nach Westergren in der 1. Stunde, Ferritin, Komplement C3 und C4
- Urinbefunde: Urineststreifen: Erythrozyturie, Leukozyturie, Proteinurie; sedimentmikroskopischer Nachweis von (dysmorphen) Erythrozyten, Zylindern, Akanthozyten, oder Leukozyten; Proteinurie in mg/24h aus dem Sammelurin.
- Immunserologie: Antikörper (AK) gegen Doppelstrang-DNA (dsDNA) im Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) oder in Crithidien, Rheumafaktor, antinukleäre Antikörper (Titer und Fluoreszenzmuster), Screening auf extrahierbare nukleäre Antikörper (ENA): Zentromer-AK, U1-RNP-AK, Scl70-AK, Anti-Smith-AK, Anti-SSA-AK, Anti-SSB-AK, Anti-Jo1-AK, Anti-Mi2-AK, Anti-SRP-AK, Anti-PM-Scl-AK.

2.2.5 Sonographische Befunde

2.2.5.1 Abdomensonographie

Die in unserem Hause durchgeführten Abdomensonographien umfassen eine Beschreibung von Leber, Gallenblase, Pankreas, Nieren, Milz, Harnblase, Uterus bzw. Prostata, Bauchorta, eine Beurteilung der Pleura sowie ggf. weitere Befunde (Hinweise auf Kolitis, abdominelle Lymphadenopathie, Aszites). Im Ergebnisteil wird die Häufigkeit jedes Befundes beschrieben (s. Tabelle 4, S. 22). Um die Befunde mehrfach untersuchter Patienten nicht stärker zu gewichten, werden diese Patienten nur einmal berücksichtigt: Für jeden Befund wurde ermittelt, ob er jemals im Krankheitsverlauf auftrat. Tabelle 4 gibt somit den Anteil an Patienten wieder, die einen bestimmten Befund mindestens einmal im Krankheitsverlauf zeigten, bezogen auf die Anzahl untersuchter Patienten. Im Weiteren wird untersucht, ob sich einzelne Befunde im Krankheitsverlauf mehrfach sonographierter Patienten änderten und ob einzelne Befunde häufiger bei Patienten auftraten, deren medikamentöse Therapie im Verlauf eskaliert werden musste. Für diese Analysen wurden nicht alle Abdomensonographiebefunde betrachtet, sondern sich auf die folgende Auswahl beschränkt:

- Serositis (Pleura- oder Perikarderguss, Aszites)
- Splenomegalie und Hepatomegalie (Einschätzung durch Sonographur); bei gleichzeitigem Vorliegen einer Steatosis hepatis wurde die Lebervergrößerung nicht gewertet
- Leberzirrhose
- Leberabszess (als mögliche Folge der Immunkompromittierung)
- parenchymatöse Veränderungen: Veränderungen des Milzparenchyms, des Nierenparenchyms (als mögliche Folge einer Nierenbeteiligung der Kollagenose) und inhomogenes Pankreasparenchym (als mögliche Folge einer Pankreatitis)
- aktive Entzündung: Pankreatitis, Aortitis, Kolitis
- Aortenaneurysma (als mögliche Folge einer Aortitis)

2.2.5.2 Echokardiographie

Die echokardiographischen Untersuchungen in unserem Hause umfassen eine Beschreibung von Insuffizienzen, Sklerosen oder Stenosen aller Herzklappen, Beurteilung von Auswurf und Kontraktion, eine Beschreibung der Herzhöhlen und ggf. die Beurteilung einer paH und eines Perikardergusses. Die erfassten Parameter sind in Tabelle 5 auf S. 25 vollständig gelistet. Für die einzelnen Befunde wird die Häufigkeit des Auftretens in der Kohorte beschrieben (bei mehrfach untersuchten Patienten: jemals im Krankheitsverlauf) sowie untersucht, ob sich einzelne Befunde bei mehrfach untersuchten Patienten im Verlauf veränderten und ob einzelne Befunde mit einer medikamentösen Therapieeskalation signifikant assoziiert waren.

2.2.6 Therapieverlauf

Die Beurteilung des Therapieverlaufs basiert auf der Änderung der Medikation mit Prednisolon und disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) während des stationären Aufenthaltes. Ergänzend wurde in diesen und allen weiteren Fällen die Therapiebegründung im Arztbrief - etwa eine mangelnde Effektivität der Therapie, Kinderwunsch und Nebenwirkungen - zur Beurteilung der Therapieänderung herangezogen. Insgesamt ergaben sich sechs Therapieverläufe:

- 1) unveränderte antiinflammatorische bzw. immunsuppressive Therapie
- 2) Therapieeskalation: Dosiserhöhung der Glukokortikoid- und/oder DMARD-Medikation, Hinzunahme eines neuen DMARDs, Wechsel zwischen zwei DMARDs in den folgenden Fällen: Neuverordnung eines Biologikums, Remissionsinduktion mittels

Cyclophosphamid, und andere Wechsel, die aufgrund unzureichender Krankheitskontrolle unternommen wurden.

- 3) Therapieeskalation: Reduktion der Glukokortikoid- und/oder DMARD-Dosis, Beendigung einer medikamentösen Therapie, Wechsel auf ein neues DMARD in den folgenden Fällen: Einstellung auf Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil nach Remissionsinduktion mit Cyclophosphamid, und alle weiteren Wechsel, die als Versuch einer Reduktion der Immunsuppression geführt wurden.
- 4) Glukokortikoidstoßtherapie: Therapieverläufe, in denen eine kurzfristige Stoßtherapie mit Glukokortikoiden durchgeführt und anschließend zum ursprünglichen Therapieregime zurückgekehrt wurde.
- 5) anderer Aufnahmegrund: In einigen Fällen war nicht die Krankheitsaktivität der Kollagenose maßgeblich für das Management der antiinflammatorischen Therapie. In diesen Fällen konnte die Therapieänderung auch nicht als indirektes Maß für die Krankheitsaktivität dienen. Daher wurde hier ein eigener Code vergeben.
- 6) Therapieänderung im Rahmen der Grunderkrankung: Analog zu Punkt 4) gab es Fälle von Patienten mit sekundärem Sjögren-Syndrom, bei denen sich die Therapieänderung nicht an den Beschwerden des Sjögren-Syndroms ausrichtete, sondern an der Grunderkrankung. Diese wurden ebenfalls mit einem eigenen Code versehen.

Für ausgewählte Befunde der Abdomensonographie und für alle Befunde der Echokardiographie wurde untersucht, ob sie signifikant häufiger in Fällen mit nachfolgender medikamentöser Therapieeskalation auftraten. Dies stützt sich auf die Annahme, dass in Fällen, die eine Eskalation der medikamentösen Therapie erfordern, eine entzündliche Aktivität der Kollagenose vorliegt. Die Therapieänderung wurde als indirektes Maß der Krankheitsaktivität gewählt, da standardisierte Aktivitätsscores in den Arztbriefen nicht hinreichend konsistent dokumentiert waren. Für die Analyse wurden Fälle mit Eskalation der DMARD-Therapie und mit alleiniger Glukokortikoidstoßtherapie als „Eskalation“ zusammengefasst und Fälle mit unveränderter Therapie oder Deeskalation der DMARD-Therapie als „keine Eskalation“. Ausgeschlossen wurden Fälle, in denen die Therapieentscheidung sich nicht an der Kollagenose orientierte, sondern vorrangig an anderen Umständen oder, im Falle des sekundären Sjögren-Syndroms, an einer anderen Erkrankung. In diesen Fällen ließen sich aus der medikamentösen Therapieänderung keine Rückschlüsse auf die Aktivität der Kollagenose ziehen.

Zusätzlich wurde für jeden Fall der Epikrise des Arztbriefes entnommen, welche(s) der folgenden Kriterien die Therapieentscheidung vorrangig getragen hat :

- 1) „Zusammenschau der Befunde“
- 2) Sonographie des Abdomens
- 3) Echokardiographie
- 4) CT des Thorax
- 5) Laborkonstellation
- 6) Sonstiges

Die Kriterien 2) bis 6) wurden nur vergeben, wenn die Befunde der jeweiligen Untersuchung im Arztbrief explizit als relevant für die Therapieentscheidung erörtert wurden.

2.3 Datenschutz

Die Daten wurden in einer Exceltabelle erfasst und unter passwortgeschütztem Zugang auf einem Rechner des Immanuel-Krankenhauses lokal gespeichert. Nach Abschluss der Datenerhebung und Prüfung auf doppelte Datensätze wurden die Datensätze durch Vergabe von Patientennummern anonymisiert. Die Ethikkommission der Ärztekammer Berlin hat dem Protokoll dieser retrospektiven Studie zugestimmt (Ärztekammer Berlin Eth-23-16).

2.4 Statistische Methoden

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS, Version 24 durchgeführt.

Quantitativ erfasste Merkmale werden mittels Mittelwert und Standardabweichung beschrieben. Zur Darstellung qualitativer Variablen dienen Häufigkeiten und Säulendiagramme. Zusammenhänge zwischen qualitativen Parametern wurden mit der Kontingenztafelmethode sowie dem parameterfreien Chi²-Test oder dem exakten Test nach Fisher beurteilt. Unter der Annahme, dass die Irrtumswahrscheinlichkeit α 5% beträgt, wurde der Zusammenhang zwischen Merkmalen bei $p < 0,05$ als signifikant erachtet.

Zur Beschreibung der Patientencharakteristika, Vorerkrankungen und Organmanifestationen wurde von jedem Patienten nur der Erstbesuch gezählt.

Zur Beschreibung der Häufigkeiten der einzelnen Sonographiebefunde wurde die Anzahl an Patienten, die den Befund jemals in einer ihrer Sonographien zeigten, in Relation gesetzt zur Anzahl an Patienten, die eine Sonographie erhalten haben.

Zur Ermittlung von Patienteneigenschaften, die mit dem Auftreten eines bestimmten Sonographiebefundes vergesellschaftet waren, wurde eine multivariate Analyse mittels binär-logistischer Regression durchgeführt. Das Modell wurde zunächst im Abbaufahren mit der Maximum Likelihood Ratio geschätzt und anschließend im Aufbauverfahren in seiner Stabilität bestätigt. Im Ergebnis beschreibt das Modell, welches relative Risiko das Vorliegen einer Einflussvariable für das Vorliegen der Zielvariable (des Sonographiebefundes) bedeutet. Angegeben werden relatives Risiko, das 95%-Konfidenzintervall (CI) sowie die Signifikanz. Für den Einschluss eines Falles in das Regressionsmodell ist es erforderlich, dass die Angaben zu allen betrachteten Variablen vollständig sind. Daher wurden nicht alle erhobenen Daten als Einflussvariable untersucht; einige Variablen wurden außerdem zusammengefasst. Abbildung 1 gibt die untersuchten Einflussvariablen wieder. Fett gedruckte Variablen sind zusammengesetzt aus den in Klammern gesetzten Bestandteilen.

<i>Angaben zu Patient und Vorerkrankungen</i>		
Geschlecht	Krankheitsdauer	Niereninsuffizienz
Alter	zus. Antiphospholipidsyndrom	kardiovaskuläre Risikofaktoren (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Adipositas)
	maligne Vorerkrankungen (solide und nicht-solide Malignome)	
myokardiale Vorerkrankungen (dilatative Kardiomyopathie, Z.n. Myokarditis, Herzinsuffizienz, Wolf-Parkinson-White-Syndrom, Vorhofflimmern, Z.n. Myokardinfarkt)	vaskulitische Vorerkrankungen (mikroskopische Polyangiitis, Arteriitis Takayasu, Riesenzellarteriitis, eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, Polymyalgia rheumatica)	gastroenterologische Vorerkrankungen (chronisch-entzündliche Darmkrankheiten, PBC, chronische Cholangitis, chronische Pankreatitis, Autoimmunhepatitis, Leberzirrhose)
<i>Angaben zum bisherigen Verlauf der Kollagenose</i>		
aktuell Erstdiagnose oder Verlaufsbeurteilung	Z.n. nervaler Beteiligung (ZNS-Beteiligung, PNP, Epilepsie)	Dyspnoe bei aktueller Aufnahme
Z.n. gastrologischer Beteiligung (Motilitätsstörungen des Ösophagus, Pankreatitis, Pankreasinsuffizienz, Kolitis, Autoimmunhepatitis, PBC, Leberbeteiligung o.n.A., Bet. des Gastrointestinaltrakt o.n.A.)	Z.n. Herzbeteiligung (entzündlich (Myokarditis, Endokarditis, Perikarditis), Perikarderguss, Kardiomyopathie, Beteiligung o.n.A., paH)	Z.n. Lungenbeteiligung (Fibrose, paH, Pleuraerguss, shrinking lung syndrome, Pleuritis sicca, Z.n. LAE, Beteiligung o.n.A., Dyspnoe)
Z.n. Pleuraerguss	Z.n. Nierenbeteiligung (Glomerulonephritis, Niereninsuffizienz)	Z.n. hämatologischer Beteiligung (Anämie, Thrombopenie, Leukopenie, TTP, Hämolyse)
Z.n. Perikarderguss	Z.n. Myositis	Z.n. Vaskulitis
Z.n. Arthralgie	Z.n. Arthritis	Raynaudsyndrom
Z.n. Thrombose	Z.n. Hautbeteiligung	
<i>Laborwerte des aktuellen Aufenthalts</i>		
Anämie Hb < 7,6 mmol/L	Leukozytopenie Leukozyten < 4,4 Gpt/L	Leukozytose Leukozyten > 11,3 Gpt/L
Thrombozytopenie Thrombozyten < 150 Gpt/L	Kreatininerhöhung Kreatinin > 80 µmol/L	GFR-Reduktion MDR-GFR < 90 mL/min
CRP-Erhöhung CRP > 5 mg/L	BSG-Erhöhung BSG > 11 mm/h (nach Westergren)	Proteinurie Nachweis per Urinteststreifen und/oder Nachweis einer Proteinurie von >230 mg im 24-Stunden-Sammelurin

Abbildung 1: Einflussvariablen im binär-logistischen Regressionsmodell

Von jedem Patienten wurde nur eine Sonographie für das Regressionsmodell ausgewählt, um sicherzustellen, dass die Fälle voneinander unabhängig sind. Erstes Kriterium zur Auswahl war, dass die Angaben zu den Einflussvariablen im entsprechenden Fall vollständig waren. Zweites Kriterium war das Vorliegen der Zielvariable. Das Regressionsmodell wurde schrittweise aufgebaut, um nicht zu viele Einflussvariablen zugleich zu betrachten. Die Einflussvariablen wurden zunächst nach Schwerpunkten getrennt untersucht: epidemiologische Angaben und Begleiterkrankungen, bekannte Organmanifestationen und Laborwerte. Als signifikant verbleibende Variablen wurden anschließend in ein gemeinsames Modell eingebracht.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten und Charakteristika

Insgesamt wurden 1194 stationäre Patienten mit 2040 Fällen eingeschlossen. Davon hatten 804 Patienten (67,3 %) nur einen Aufenthalt im Erhebungszeitraum, der die Einschlusskriterien erfüllte; die restlichen 390 Patienten (32,7%) wurden mehrfach untersucht und sind mit mehreren Fällen vertreten. Abbildung 2 illustriert das Vorgehen bei der Auswahl der eingeschlossenen Datensätze.

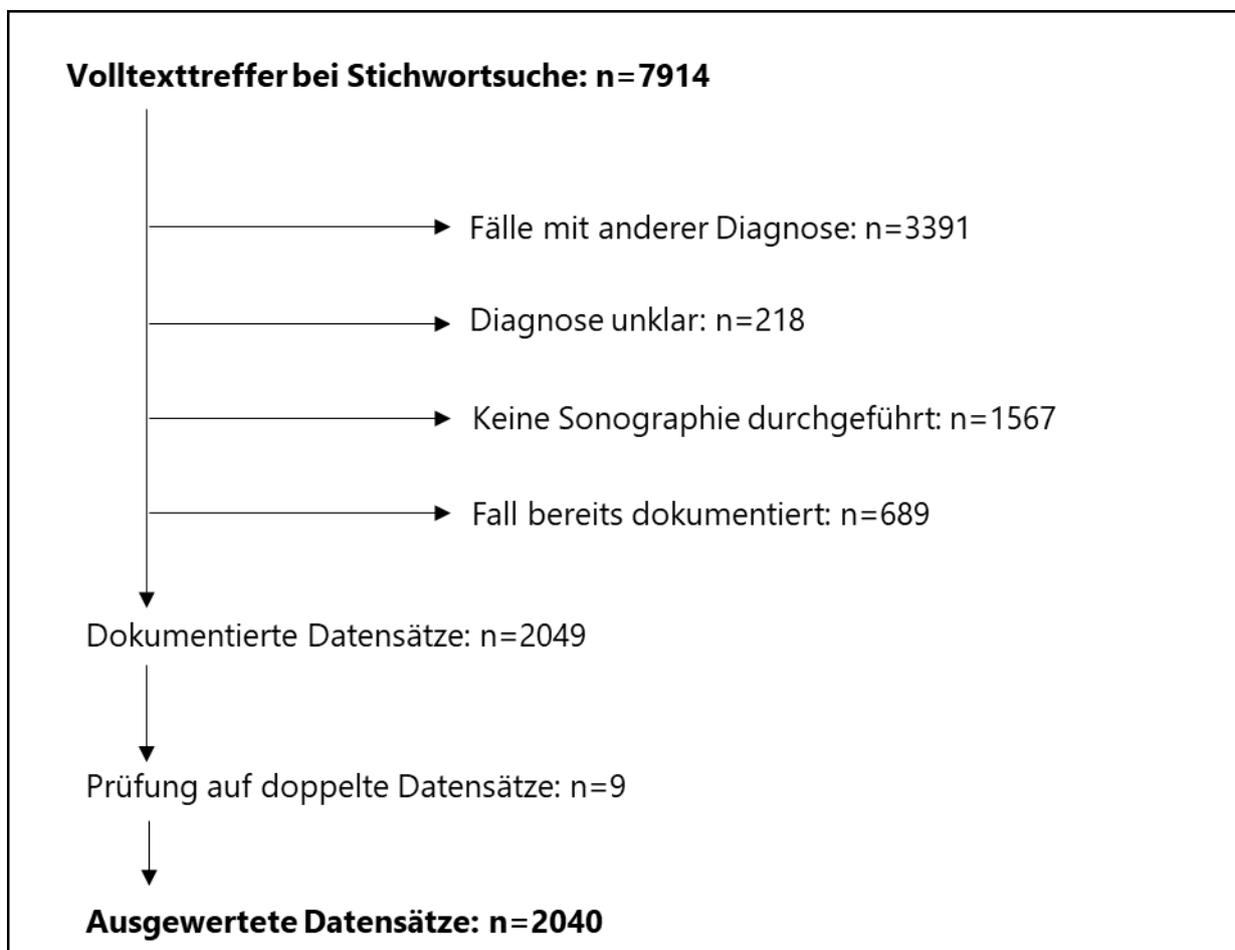


Abbildung 2: Auswahl der Datensätze nach Volltextsuche nach den Diagnosebezeichnungen

Tabelle 1 zeigt die Mittelwerte des Alters, der Krankheitsdauer sowie des BMI für die gesamte Kohorte sowie innerhalb der einzelnen Diagnosen. Der Anteil an Männern und Frauen, an Erstdiagnosen sowie an zusätzlich vorhandener/m rheumatoider Arthritis, Sjögren-Syndrom und Antiphospholipidsyndrom sind in Prozent angegeben.

Tabelle 1: Patientencharakteristika

	Gesamt	SLE	SS		diffus	SSc		Myositis			UCTD	MCTD
			prim.	sek.		lim.	mit Myos.	PM	DM	Anti-Jo1		
Patienten (n)	1194	204	279	173	89	150	18	27	35	19	110	90
Anteil an der Kohorte (%)	100,0	17,1	23,4	14,5	7,5	12,6	1,5	2,3	2,9	1,6	9,2	7,5
zus. RA (%)	14,1	4,9	2,5	82,1	0,0	3,3	5,6	0,0	0,0	0,0	1,8	1,1
zus. APLS (%)	5,4	23,0	1,1	0,6	1,1	0,7	0,0	0,0	0,0	5,3	2,7	7,8
zus. Sjögren (%)	11,5	32,4	0,0	0,0	13,5	18,0	16,7	3,7	0,0	31,6	5,5	17,8
Anteil an ED (%)	34,2	20,1	40,5	20,8	30,3	44,0	50	40,7	42,9	31,6	50,0	32,2
Anteil Frauen (%)	87	87	92	94	79	93	67	44	71	84	82	83
Anteil Männer (%)	13	13	8	6	21	7	33	56	29	16	18	17
Krankheitsdauer in Jahren												
Mittelwert	6,4	9,7	4,9	12,3	3,8	3,7	1,6	4,1	4,5	6,4	2,1	5,5
min.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
max.	62,2	46,3	52,8	62,2	33,2	36,8	10,0	17,0	31,2	25,7	19,9	33,3
SD	9,3	10,2	8,0	13,3	5,4	6,3	2,9	5,3	8,0	8,4	4,7	7,2
Alter in Jahren												
Mittelwert	55,5	45,5	58,4	61,9	60,0	60,3	52,5	58,3	55,9	56,8	54,8	44,2
min.	16	16	18	22	32	28	17	22	20	23	19	20
max.	90	80	86	87	84	90	79	82	84	73	90	79
SD	15,8	16,5	15,0	12,4	12,0	12,9	17,6	14,4	17,1	12,5	15,1	15,0
BMI (kg/m²)												
Mittelwert	25,9	25,1	26,4	26,4	25,5	26,2	24,2	26,1	25,1	25,9	26,6	25,1
min.	14,7	16,1	15,6	17,1	15,1	17,9	15,3	14,9	15,7	18,6	14,7	16,8
max.	56,7	44,6	49,2	41,8	40,1	39,8	34,7	56,7	34,1	35,3	48,3	54,1
SD	5,5	4,9	6,1	5,2	5,1	5,2	5,7	8,4	4,6	3,8	5,8	5,6

Verwendete Abkürzungen: prim.: primär, sek.: sekundär, lim.: limitiert, Myos.: Myositis, RA: rheumatoide Arthritis, APLS: Anti-Phospholipid-Syndrom, ED: Erstdiagnose, SD: Standardabweichung, BMI: Body Mass Index

Durchschnittlich am ältesten waren Patienten mit sekundärem Sjögren-Syndrom (61,9 Jahre) sowie limitierter (60,3 Jahre) und diffuser systemischer Sklerose (60,0 Jahre). Patienten mit MCTD (44,3 Jahre) und SLE (45,5 Jahre) waren deutlich jünger als diejenigen in anderen Gruppen.

Den höchsten Männeranteil hatten Patienten mit Myositiden (35%) sowie einem Overlap-Syndrom aus systemischer Sklerose und Myositis (33%), den niedrigsten jene mit sekundärem Sjögren-Syndrom (6%) und limitierter SSc (7%).

Rheumatoide Arthritis trat insbesondere beim sekundären Sjögren-Syndrom als Grunderkrankung auf (82%), sowie als Zweiterkrankung gelegentlich bei SLE (5%; Overlap-Syndrom zwischen SLE und rheumatoider Arthritis, auch „Rhepus“ genannt), bei kutan limitierter systemischer Sklerose (3,3%) und bei systemischer Sklerose mit Myositis (5,6%). Das Antiphospholipidsyndrom fand sich besonders assoziiert mit SLE (23%) und MCTD (7%). Bei Patienten mit SLE und Anti-Jo1-Syndrom (je 32%) und MCTD (17%) traten am häufigsten sekundäre Sjögren-Syndrome auf.

Der mittlere BMI lag zwischen 24,0 kg/m² (SSc mit Myositis) und 26,6 kg/m² (UCTD).

Die höchste Krankheitsdauer hatten Patienten mit sekundärem Sjögren-Syndrom (12,3 Jahre), gefolgt vom SLE (9,7 Jahre); die niedrigste hatten Patienten mit UCTD (2,7 Jahre) und systemischer Sklerose (diffus: 3,8 Jahre, limitiert: 3,7 Jahre, mit Myositis: 1,6 Jahre).

Der höchste Anteil erstdiagnostizierter Patienten fand sich bei der UCTD (50%), gefolgt von SSc, Myositiden und primärem Sjögren-Syndrom (je ca. 40%). Bei SLE und sekundärem Sjögren-Syndrom waren mehr Verlaufsbeurteilungen enthalten (Anteil an Erstdiagnosen je ca. 20%).

3.2 Vorerkrankungen

Die prozentualen Häufigkeiten der erfassten Vorerkrankungen sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Einzelne Erkrankungen wurden hierfür zusammengefasst wie im Methodenteil unter Abschnitt 2.2.2: Vorerkrankungen, S. 7 beschrieben.

Tabelle 2: Vorerkrankungen

	Gesamt	SLE	SS		diffus	SSc		Myositis			UCTD	MCTD
			prim.	sek.		lim.	mit Myos.	PM	DM	Anti-Jo1		
Patienten (n)	1194	204	279	173	89	150		27	35	19	110	90
Häufigkeit ausgewählter Vorerkrankungen in %												
kardiovaskuläre RF	57,8	46,6	62,4	67,6	61,8	58,7	44,4	51,9	51,4	63,2	60,9	46,7
Arteriosklerose	11,7	11,8	10,4	16,2	11,2	12,7	16,7	11,1	2,9	5,3	14,5	6,7
myokardiale VE	9,8	9,8	11,1	12,1	10,1	10,0	5,6	3,7	5,7	10,5	9,1	5,6
primäre Vaskulitis	0,6	-	1,1	2,3	-	-	-	-	-	-	-	-
Niereninsuffizienz	16,8	11,8	20,8	21,4	19,1	22,0	-	11,1	11,4	15,8	12,7	7,8
gastrologische VE	3,9	2,9	3,9	2,9	3,4	12,0	11,1	-	2,9	-	-	-
Malignom (alle)	6,8	1,5	8,6	6,9	10,1	8,7	5,6	7,4	11,4	5,3	9,1	2,2
solide	5,4	1,0	5,0	6,9	9,0	6,7	5,6	-	11,4	5,3	9,1	2,2
nicht solide	1,5	0,5	3,6	0,6	1,1	2,0	-	7,4	-	-	-	-

0,0% sind als „-“ wiedergegeben. Verwendete Abkürzungen: prim.: primär, sek.: sekundär, lim.: limitiert, Myos.: Myositis, RF: Risikofaktoren, VE: Vorerkrankungen

Kardiovaskuläre Risikofaktoren waren am häufigsten bekannt bei Patienten mit Sjögren-Syndrom (sekundär: 68%, primär: 62%), Anti-Jo1-Syndrom (63%) und UCTD (61%). Am seltensten beschrieben waren sie bei Patienten mit SLE und MCTD (je 47%).

Myokardiale Vorerkrankungen waren am häufigsten vorbeschrieben bei sekundärem Sjögren-Syndrom (12%), primärem Sjögren-Syndrom (11%), sowie bei SLE, diffuser und limitierter SSc und Anti-Jo1-Syndrom (je 10%). Arteriosklerotische Veränderungen fanden sich am häufigsten bei sekundärem Sjögren-Syndrom (16%), SSc mit Myositis (17%) und bei UCTD (15%); sie

waren am seltensten bei MCTD (7%), Anti-Jo1-Syndrom (5%) und DM (3%).

Eine chronische Niereninsuffizienz war am häufigsten bei Patienten mit primärem oder sekundärem Sjögren-Syndrom (21%) sowie mit diffuser (19%) oder limitierter (22%) SSc vorbekannt.

7 Patienten hatten zusätzlich zu ihrer Kollagenose auch die Diagnose einer primären Vaskulitis (primäres Sjögren-Syndrom: n=3, 1,1%; sekundäres Sjögren-Syndrom: n=4, 2,3%).

Gastroenterologische Vorerkrankungen fanden sich vorrangig bei Patienten mit limitierter systemischer Sklerose (12%) und bei Patienten mit Overlap aus SSc und Myositis (11%).

Maligne Vorerkrankungen waren am häufigsten bei Patienten mit Dermatomyositis und diffuser SSc zu finden und am seltensten bei SLE und MCTD. Solide Malignome waren insgesamt häufiger als nicht-solide Malignome.

3.3 Organmanifestationen

In Tabelle 3 ist zusammengefasst, wie häufig verschiedene Organmanifestationen der Kollagenose bei Erstbesuch bekannt waren. Die Definition der Organmanifestationen findet sich im Methodenteil (Abschnitt 2.2.3: Bekannte Organmanifestationen, S. 8).

Tabelle 3: bei Erstbesuch bekannte Organmanifestationen

	Gesamt	SLE	SS			SSc		Myositis			UCTD	MCTD
			prim.	sek.	diffus	lim.	mit Myos.	PM	DM	Anti-Jo1		
Patienten (n)	1194	204	279	173	89	150		27	35	19	110	90
Häufigkeit verschiedener Organbeteiligungen in %												
Herz	9,3	22,5	4,3	2,3	14,6	6,7	11,1	3,7	2,9	26,3	4,5	13,3
entzündlich	2,0	7,8	0,4	0,6	1,1	-	-	-	-	5,3	-	4,4
Perikarderguss	4,8	13,7	2,9	0,6	4,5	1,3	5,6	-	2,9	10,5	3,6	6,7
Begleitvaskulitis	4,9	11,8	6,1	2,9	2,2	0,7	-	3,7	-	5,3	3,6	4,4
Lunge	28,6	31,4	21,1	8,7	77,5	32,0	38,9	18,5	14,3	78,9	24,5	30,0
Fibrose	9,9	2,0	5,7	-	58,4	8,0	22,2	7,4	-	52,6	14,5	2,2
paH	2,4	0,5	1,1	1,2	10,1	5,3	5,6	-	-	5,3	0,9	3,3
Pleuraerguss	5,0	12,3	3,6	0,0	4,5	1,3	5,6	3,7	-	10,5	4,5	11,1
Niere	6,4	26,5	3,9	0,6	2,2	-	-	-	-	5,3	0,9	6,7
Gastrointestinal	8,0	2,9	0,7	0,6	39,3	22,0	22,2	-	2,9	-	0,9	13,3
Hämatologisch	44,1	62,7	48,0	44,5	32,6	32,0	27,8	29,6	31,4	31,6	29,1	53,3
Anämie	37,4	50,0	39,4	41,0	32,6	29,3	27,8	25,9	31,4	26,3	20,9	44,4
Thrombopenie	4,9	10,3	3,9	3,5	1,1	5,3	-	3,7	5,7	5,3	2,7	4,4
Leukopenie	11,5	28,4	14,3	3,5	2,2	2,7	-	3,7	2,9	-	9,1	16,7
Nerval	3,6	8,3	4,7	0,6	2,2	1,3	-	-	-	5,3	2,7	4,4
ZNS	1,6	5,4	1,1	0,6	-	1,3	-	-	-	5,3	-	1,1
PNP	1,7	1,5	3,2	-	2,2	0,7	-	-	-	-	2,7	2,2
Muskeln, Haut, Gelenke und Gefäße												
Arthritis	32,1	33,3	18,3	90,2	12,4	10,0	16,7	-	5,7	42,1	30,0	40,0
Arthralgie	59,2	66,7	57,0	90,8	37,1	31,3	55,6	11,1	20,0	47,4	72,7	73,3
Myositis	9,3	2,0	1,1	-	5,6	-	83,3	100,0	88,6	89,5	2,7	6,7
Hautbeteiligung	32,9	47,1	9,0	5,2	74,2	56,0	83,3	7,4	94,3	36,8	28,2	27,8
Raynaudphänomen	34,6	20,6	11,1	6,9	80,9	87,3	77,8	3,7	14,3	21,1	44,5	57,8
Thrombose	4,6	18,1	1,8	1,7	3,4	0,7	-	-	-	10,5	2,7	1,1
Organinfarkt	0,3	0,5	0,7	-	-	0,7	-	-	-	-	-	-
Abort	0,8	2,0	0,4	-	1,1	0,7	-	-	-	-	-	3,3
Frühgeburt	0,4	1,0	0,4	-	-	0,7	-	-	-	-	-	1,1

0,0% sind als „-“ wiedergegeben. Verwendete Abkürzungen: prim.: primär, sek.: sekundär, lim.: limitiert, Myos.: Myositis, paH: pulmonal-arterielle Hypertonie, ZNS: zentrales Nervensystem, PNP: periphere Polyneuropathie

Arthralgie war mit 59,2% die häufigste Organmanifestation der Patienten, gefolgt von hämatologischer Beteiligung (44,1%), insbesondere Anämie (37,4%). Jeweils rund 30% der Gesamtkohorte hatten eine Hautbeteiligung, Arthritis oder ein Raynaudphänomen. Eine Lungenbeteiligung fand sich insbesondere bei diffuser SSc (77,5%) und Anti-Jo1-Syndrom (78,9%), davon in je über 50% der Fälle in Form einer Lungenfibrose. Herzbeteiligung war am häufigsten bei Patienten mit SLE (22,5%) und Anti-Jo1-Syndrom (26,3%) zu finden. Eine Nierenbeteiligung manifestierte sich hauptsächlich bei Patienten mit SLE (26,5%).

3.4 Häufigkeiten der Sonographiebefunde

3.4.1 Auftretenshäufigkeit der abdomensonographischen Befunde

Von den 1194 erfassten Patienten erhielten 1092 bei mindestens einem Aufenthalt eine Abdomensonographie. Tabelle 4 gibt die relative Häufigkeit der einzelnen Sonographiebefunde in der Gesamtkohorte sowie in den verschiedenen Diagnosen wieder. Bezugsgröße ist die Anzahl an Patienten, welche eine Abdomensonographie erhalten hat; bei mehrfach untersuchten Patienten wurde ermittelt, ob der Befund in mindestens einer Abdomensonographie sichtbar war. Die Häufigkeit urologischer bzw. gynäkologischer Befunde bezieht sich auf die Anzahl männlicher bzw. weiblicher Patienten innerhalb der Gruppen.

Tabelle 4: Häufigkeit der abdomensonographischen Befunde

	Gesamt	SLE	SS		diffus	SSc lim.	mit Myos.	Myositis			UCTD	MCTD
			prim.	sek.				PM	DM	Anti- Jo1		
Patienten mit durchgeführter Abdomensonographie (n)	1092	194	252	167	78	125	17	24	33	16	99	87
Häufigkeit der Befunde in %												
Leber												
Hepatomegalie	8,1	9,8	9,1	5,4	12,8	5,6	11,8	12,5	-	6,3	4,0	11,5
Steatosis hepatis	26,8	23,7	23,8	36,5	32,1	24,8	29,4	41,7	24,2	31,3	26,3	18,4
Leberzirrhose	0,5	-	0,4	0,6	-	3,2	-	-	-	-	-	-
FNH	0,2	0,5	-	0,6	-	-	-	-	-	-	-	-
Hämangiom	2,6	2,1	3,6	1,2	1,3	1,6	5,9	4,2	-	-	4,0	4,6
Abszess	0,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	-
Lebervenen erweitert	0,8	0,5	0,8	0,6	1,3	1,6	-	4,2	-	6,3	-	-
DHC erweitert	1,3	1,5	0,8	3,0	1,3	1,6	-	-	-	-	-	1,1
V.a. Malignom	0,5	-	0,4	-	1,3	-	-	-	3,0	-	2,0	-
Gallenblase												
Konkrement	8,2	6,7	10,7	7,2	10,3	-	5,9	16,7	12,1	6,3	6,1	5,7
Wand verdickt	0,5	-	0,4	1,2	-	-	-	-	-	6,3	2,0	-
Wandpolyp	1,6	2,6	1,6	2,4	1,3	-	-	4,2	-	-	-	2,3
Z.n. CCE	14,4	8,8	17,9	20,4	14,1	17,6	5,9	25,0	3,0	6,3	14,1	5,7
Pankreas												
Lipomatosis pancreatis	14,3	10,8	11,1	25,1	15,4	12,0	23,5	25,0	15,2	37,5	14,1	3,4
Parenchym inhomogen	1,9	2,6	1,6	-	-	0,8	-	4,2	6,1	6,3	3,0	4,6
Pankreatitis	0,2	0,5	-	0,6	-	-	-	-	-	-	-	-
Pankreaszyste	0,2	0,5	-	0,6	-	-	-	-	-	-	-	-
Unklare RF	0,5	-	0,4	-	1,3	1,6	-	4,2	-	-	-	-
Nieren												
Parenchymveränderung	4,7	5,7	6,0	4,2	7,7	4,8	-	8,3	6,1	-	-	2,3
Nierenstauung	2,2	1,5	2,4	1,2	6,4	3,2	-	8,3	3,0	-	-	1,1
Nierenzyste	10,3	9,3	10,7	12,6	15,4	9,6	5,9	4,2	15,2	25,0	8,1	4,6
Konkrement	2,5	2,1	2,8	3,0	3,8	2,4	5,9	4,2	-	-	1,0	2,3
Unklare RF	0,6	0,5	0,8	-	3,8	-	-	-	3,0	-	-	-
Sonstige RF	0,5	-	0,4	1,2	-	-	-	-	-	-	-	2,3
Milz												
Splenomegalie	15,2	24,7	12,7	9,6	16,7	13,6	17,6	25,0	9,1	12,5	10,1	18,4
Parenchymveränderung	0,9	2,1	0,4	1,2	-	0,8	-	-	-	-	-	2,3
Verkalkung	1,8	4,1	0,8	1,8	1,3	3,2	-	-	-	-	1,0	1,1
Z.n. Splenektomie	0,4	1,0	-	0,6	-	-	-	-	-	-	-	1,1
Aorta												
Aortensklerose	13,9	11,3	11,9	23,4	19,2	13,6	17,6	12,5	15,2	18,8	10,1	5,7
Aortitis	0,1	-	0,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aortenaneurysma	0,6	1,5	-	0,6	1,3	0,8	-	-	3,0	-	-	-
Urogenital												
Blase auffällig	1,3	0,5	2,0	-	2,6	-	-	4,2	3,0	-	3,0	1,1
Uterus auffällig	4,5	7,0	3,0	3,8	4,8	5,2	-	-	4,2	7,1	4,9	4,2
Z.n. Hysterektomie	11,3	8,1	13,1	15,4	7,9	12,9	-	9,1	12,5	14,3	11,1	5,6
Sonstige Auffälligkeiten	3,3	5,2	2,5	2,6	1,6	3,4	-	-	4,2	7,1	2,5	5,6
Prostatahyperplasie	8,8	4,5	31,3	-	20,0	-	-	-	11,1	-	11,1	-
Prostataverkalkung	5,9	4,5	-	-	13,3	-	16,7	15,4	-	-	5,6	6,7
Weitere Befunde												
Pleuraerguss	7,8	14,4	5,6	4,2	10,3	7,2	5,9	4,2	3,0	6,3	7,1	9,2
Perikarderguss	0,6	2,1	0,4	-	1,3	-	-	-	-	-	1,0	-
Aszites	2,2	4,1	0,4	0,6	6,4	3,2	-	4,2	-	6,3	1,0	2,3
Kolitis	2,4	1,5	2,4	2,4	2,6	3,2	-	4,2	6,1	-	2,0	2,3
Lymphadenopathie	0,2	-	-	-	1,3	0,8	-	-	-	-	-	-
Hernie	0,6	-	1,2	1,2	-	0,8	-	-	-	-	1,0	-

0,00% sind als „-“ wiedergegeben. Verwendete Abkürzungen: prim.: primär, sek.: sekundär, lim.: limitiert, Myos.: Myositis, FNH: fokale noduläre Hyperplasie, DHC: Ductus hepatis communis, V.a.: Verdacht auf, Z.n.: Zustand nach, CCE: Cholecystektomie, RF: Raumforderung. Unter „sonstige Raumforderungen der Niere“ wurden Angiolipome, Hämangiome und Hämatome (entstanden nach Nierenpunktion) zusammengefasst.

Die häufigsten Befunde waren Hepatomegalie (8,1% der Gesamtkohorte) und Splenomegalie (15,2% der Gesamtkohorte) sowie Steatosis hepatis (26,8% der Gesamtkohorte) und Veränderungen der Pankreasechogenität als Hinweis auf eine Lipomatosis pancreatis (14,3%; der Gesamtkohorte). Mit Ausnahme der MCTD-Patienten fand sich auch die Aortensklerose in über 10% der Patienten aller Diagnosen, betont bei sekundärem Sjögren-Syndrom (23,4%).

Pleuraergüsse waren hauptsächlich beim SLE zu beobachten (mit 14,4% fast doppelt so häufig wie in der Gesamtkohorte (7,8%)), gefolgt von diffuser SSc (10,3%) und MCTD (9,2%). Aszites und abdomensonographisch beschriebene Perikardergüsse waren selten (2,2%, 0,6%). Parenchymatöse Veränderungen zeigten sich vor allem an der Niere (4,7%), deutlich seltener an Pankreas (1,9%; am häufigsten bei Dermatomyositis und Anti-Jo1-Syndrom) oder Milz (0,9%). Konkremente der Gallenblase waren bei 8,2% der Patienten zu sehen, etwas häufiger bei Patienten mit Polymyositis (16,7%) oder Dermatomyositis (12,1%). Bei 14,4% aller Patienten war die Gallenblase bereits entfernt, am häufigsten bei Patienten mit Polymyositis (25,0%) sowie primärem (17,9%) und sekundärem (20,4%) Sjögren-Syndrom. Aktive entzündliche Zustände (Pankreatitis, Kolitis oder Aortitis) fanden sich in unter 3% der Patienten.

Urogenital ließ sich bei weiblichen Patienten am häufigsten ein Zustand nach Hysterektomie (insgesamt 11,3% der weiblichen Patienten) abbilden; bei 4,5% der Patientinnen erschien der Uterus sonographisch auffällig. Eine Prostatahyperplasie zeigte sich bei 8,8% aller männlichen Patienten im Krankheitsverlauf, eine Verkalkung der Prostata bei 5,9%.

In insgesamt 18 Abdomensonographien ergaben sich Befunde, die eine weitere diagnostische Abklärung erforderten. In 8 Fällen zeigten sich dignitätsunklare Leberläsionen, die alle mittels Computertomographie (CT) weiter abgeklärt wurden. In vier CT-Untersuchungen erhärtete sich ein bereits sonographisch gestellter Verdacht auf Lebermetastasen; in einem Fall war ein Kolonkarzinom vorbekannt, in einem weiteren wurde die Verdachtsdiagnose bei gleichzeitiger Raumforderung des Kolons neu gestellt. Aus den beiden Untersuchungen ergab sich die Empfehlung zur Biopsie der Läsionen. Zwei weitere Fälle wurden computertomographisch als Zyste befundet, ein weiterer als Abszess. Der achte Befund stand zum Entlasszeitpunkt aus. In fünf Sonographien zeigten sich unklare Läsionen des Pankreas, wovon drei weiter untersucht wurden. In zwei Fällen wurde ein CT durchgeführt, welches jeweils den Verdacht auf einen zystischen Pankreastumor ergab, in einem dritten Fall stellte sich eine durchgeführte Magnetresonanztomographie (MRT) unauffällig dar. Ein Patient lehnte eine weitere Diagnostik ab, ein anderer wurde im Verlauf auf eine gastroenterologische Station verlegt. Weiterhin wurden

in zwei Fällen unklare Nierenraumforderungen magnetresonanztomographisch abgeklärt und als eingeblutete Zysten befundet. In zwei Fällen wurde aufgrund gynäkologischer Auffälligkeiten ein gynäkologisches Konsil und eine Verlegung zur Gynäkologie veranlasst. In einem weiteren Fall wurde eine abdominelle Lymphadenopathie gesehen und ein MRT veranlasst; hier ergab sich der Verdacht auf nodale Manifestationen eines vorbekannten metastasierten Harnblasenkarzinoms.

3.4.2 Auftretenshäufigkeit der echokardiographischen Befunde

Insgesamt wurden 1004 Patienten ein- oder mehrfach per Echokardiographie untersucht. In Tabelle 5 ist aufgeführt, bei welchem Anteil an Patienten sich die einzelnen echokardiographischen Befunde darstellen ließen. Bei mehrfach untersuchten Patienten wurde der Befund als vorhanden gezählt, wenn er sich in mindestens einer Untersuchung im Erhebungszeitraum zeigte.

Tabelle 5: Häufigkeit der Echokardiographiebefunde

	Gesamt	SLE	SS		diffus	SSc lim.	mit Myos.	Myositis			UCTD	MCTD
			prim.	sek.				PM	DM	Anti- Jo1		
Patienten mit durchgeführter Echokardiographie (n)	1004	190	208	115	84	145	17	21	29	17	93	85
Häufigkeit der Befunde in %												
Herzklappeninsuffizienz												
Aortenklappe	17,7	13,7	21,2	25,2	17,9	20,0	5,9	14,3	10,3	17,6	8,6	20,0
Mitralklappe	36,7	45,8	37,5	38,3	48,8	31,7	17,6	28,6	34,5	23,5	21,5	34,1
Trikuspidalklappe	25,4	23,7	24,0	21,7	36,9	35,9	29,4	14,3	6,9	29,4	21,5	20,0
Pulmonalklappe	7,1	3,2	9,6	4,3	11,9	7,6	11,8	4,8	-	29,4	4,3	8,2
Herzklappensklerose												
Aortenklappe	20,1	13,2	18,3	37,4	31,0	22,8	29,4	9,5	13,8	29,4	11,8	11,8
Mitralklappe	9,6	10,5	8,7	13,0	15,5	10,3	5,9	-	10,3	11,8	6,5	3,5
Trikuspidalklappe	0,3	-	-	0,9	-	0,7	-	-	-	-	1,1	-
Pulmonalklappe	0,1	-	-	0,9	-	-	-	-	-	-	-	-
Herzklappenstenose												
Aortenklappe	4,5	2,1	2,9	11,3	10,7	4,1	0,0	9,5	-	5,9	2,2	2,4
Mitralklappe	1,0	1,1	0,5	-	1,2	2,1	-	-	3,4	5,9	-	1,2
Trikuspidalklappe	0,1	-	-	-	1,2	-	-	-	-	-	-	-
Pulmonalklappe	0,1	-	-	0,9	-	-	-	-	-	-	-	-
Auswurf und Kontraktion												
LV-Funktionsstörung	21,5	15,3	18,8	28,7	28,6	29,0	23,5	9,5	17,2	17,6	21,5	17,6
reduzierte Ejektionsfraktion	9,3	10,0	5,3	9,6	16,7	11,0	11,8	4,8	3,4	17,6	10,8	5,9
45-54%	5,0	5,3	1,4	3,5	11,9	6,2	5,9	4,8	3,4	17,6	4,3	4,7
30-44%	3,0	3,7	2,9	3,5	3,6	3,4	-	-	-	-	4,3	1,2
<30%	1,3	1,1	1,0	2,6	1,2	1,4	5,9	-	-	-	2,2	-
lokale Hypo- o. Akinesie	6,6	8,4	4,8	7,0	10,7	4,8	-	9,5	-	23,5	5,4	5,9
globale Hypokinesie	0,8	0,5	-	-	3,6	1,4	-	-	-	5,9	-	1,2
Herzhöhle und -muskel												
Hypertrophie	9,5	8,9	7,3	15,8	17,9	7,6	-	5,3	10,3	29,4	4,3	7,1
LA-Dilatation	19,2	18,4	16,8	29,6	33,3	13,8	17,6	19,0	10,3	47,1	14,0	11,8
LV-Dilatation	5,7	6,3	4,8	7,8	6,0	1,4	-	14,3	-	23,5	8,6	4,7
RA-Dilatation	3,2	0,5	3,8	4,3	7,1	3,4	5,9	4,8	-	5,9	1,1	3,5
RV-Dilatation	3,4	2,6	4,3	0,9	6,0	3,4	11,8	4,8	-	5,9	2,2	3,5
Weitere Befunde												
paH	7,8	5,8	5,3	4,3	23,8	11,0	5,9	9,5	-	23,5	3,2	5,9
Perikarderguss	10,5	16,8	6,7	7,8	17,9	6,9	11,8	4,8	10,3	29,4	6,5	9,4
Aneurysma	1,1	3,2	0,5	0,9	-	0,7	-	-	3,5	-	-	1,2

0,00% sind als „-“ wiedergegeben. Verwendete Abkürzungen: prim.: primär, sek.: sekundär, lim.: limitiert, Myos.: Myositis, LV: linker Ventrikel, LA: linkes Atrium, RA: rechtes Atrium, RV: rechter Ventrikel, paH: pulmonal-arterielle Hypertonie.

Eine Insuffizienz der Mitralklappe wurde in den meisten Diagnosen als häufigster Befund beschrieben (insgesamt 36,7% der Patienten), gefolgt von einer Insuffizienz der Trikuspidalklappe (25,4%, betont bei Patienten mit SSc und Anti-Jo1-Syndrom), einer Insuffizienz der Aortenklappe (17,7%) oder einer Sklerose der Aortenklappe (20,1%). In insgesamt ähnlicher Häufigkeit zeigten sich Störungen der linksventrikulären Funktion (21,5%) oder eine Dilatation des linken Atriums (19,2%). Perikardergüsse waren am häufigsten bei SLE, diffuser SSc und Anti-Jo1-Syndrom zu erheben (SLE: 16,8%, diffuse SSc: 17,9%, Anti-Jo1-Syndrom: 29,4%). Patienten mit diffuser SSc und Anti-Jo1-Syndrom zeigten etwa dreimal so häufig eine pulmonal-arterielle Hypertonie wie die Gesamtkohorte und hatten am öftesten eine eingeschränkte Ejektionsfraktion.

Tabelle 6 vergleicht die Häufigkeit der Echokardiographiebefunde bei Patienten mit versus ohne bekannte(r) Herzbeteiligung.

Tabelle 6: Häufigkeit aller Echokardiographiebefunde bei Patienten mit vs. ohne bekannter Herzbeteiligung

Befund	Häufigkeit bei Pat. ohne Herzbeteiligung (n=896)		Häufigkeit bei Pat. mit Herzbeteiligung (n=109)		p-Wert (Fishers exakter Test)
Herzklappeninsuffizienz					
Aortenklappe	17,7%	n=157	19,3%	n=21	0,691
Mitralklappe	35,9%	n=319	45,0%	n=49	0,074
Trikuspidalklappe	23,2%	n=206	45,0%	n=49	<0,001
Pulmonalklappe	6,1%	n=54	15,6%	n=17	0,001
Herzklappensklerose					
Aortenklappe	20,1%	n=179	21,1%	n=23	0,801
Mitralklappe	9,4%	n=84	11,0%	n=12	0,605
Trikuspidalklappe	0,3%	n=3	0,0%	n=0	1,00
Pulmonalklappe	0,1%	n=1	0,0%	n=0	1,00
Herzklappenstenose					
Aortenklappe	4,6%	n=41	3,7%	n=4	0,810
Mitralklappe	0,9%	n=8	1,8%	n=2	0,300
Trikuspidalklappe	0,1%	n=1	0,0%	n=0	1,00
Pulmonalklappe	0,1%	n=1	0,0%	n=0	1,00
Auswurf und Kontraktion					
LV-Funktionsstörung	22,0%	n=196	18,3%	n=20	0,460
reduzierte Ejektionsfraktion	8,4%	n=74	13,8%	n=15	0,074
lokale Hypo- o. Akinesie	6,1%	n=54	11,0%	n=12	0,064
globale Hypokinesie	0,4%	n=4	3,7%	n=4	0,007
Herzhöhle und -muskel					
Hypertrophie	8,7%	n=77	16,5%	n=18	0,014
LA-Dilatation	17,5%	n=156	33,9%	n=37	<0,001
LV-Dilatation	5,1%	n=45	11,0%	n=12	0,025
RA-Dilatation	1,7%	n=15	15,6%	n=17	<0,001
RV-Dilatation	1,9%	n=17	15,6%	n=17	<0,001

Weitere Befunde					
paH	5,3%	n=47	28,4%	n=31	<0,001
Perikarderguss	6,5%	n=58	43,1%	n=47	<0,001
Aneurysma	1,1%	n=10	0,9%	n=1	1,00

Verwendete Abkürzungen: LV: linker Ventrikel, LA: linkes Atrium, RA: rechtes Atrium, RV: rechter Ventrikel, paH: pulmonal-arterielle Hypertonie.

Insuffizienz von Trikuspidal- und Pulmonalklappe waren signifikant häufiger bei Patienten mit bekannter Herzbeteiligung (jeweils knapp doppelt so häufig wie bei Patienten ohne bekannte Herzbeteiligung). Auch Erweiterungen aller Herzhöhlen zeigten eine Assoziation zu vorbekannter Herzbeteiligung: Dilatationen des linken Atriums oder Ventrikels zeigten sich bei Patienten mit bekannter Herzbeteiligung knapp zweifach häufiger als bei Patienten ohne Herzbeteiligung, Dilatationen des rechten Atriums oder Ventrikels etwa achtfach häufiger. Eine signifikante Assoziation zu vorbekannter Herzbeteiligung zeigte sich auch für eine muskuläre Hypertrophie (16,5% vs. 8,7%), Perikardergüsse (42,1% vs. 6,5%) und Anzeichen einer paH (28,4% vs. 5,3%). Eine globale Hypokinesie zeigte sich insgesamt sehr selten, jedoch ebenfalls signifikant häufiger bei Patienten mit Herzbeteiligung

3.5 Veränderung von Sonographiebefunden bei mehrfach untersuchten Patienten

Dieser Abschnitt beschreibt, wie häufig sich die einzelnen Sonographiebefunde bei Patienten mit mehreren Untersuchungen im Verlauf änderten. Für die Echokardiographie werden alle einzelnen Befunde betrachtet, für die Abdomensonographie wurde sich auf eine Auswahl an Befunden beschränkt.

Von den 1194 eingeschlossenen Patienten wurden 390 im Erhebungszeitraum mehrmals untersucht. 318 dieser Patienten erhielten mehr als eine Abdomensonographie im Erhebungszeitraum, 314 mehr als eine Echokardiographie. Die Gesamtzahl an Abdomensonographien der mehrfach untersuchten Patienten betrug 921 (318 Erst- und 603 Folgeuntersuchungen), die der Echokardiographien 970 (314 Erst- und 656 Folgeuntersuchungen).

Tabelle 7 gibt wieder, wie sich die Untersuchungsanzahlen bei den mehrfach sonographierten Patienten verteilten: Die Mehrzahl erhielt im Erhebungszeitraum zwei Untersuchungen (Abdomensonographie: 2 Untersuchungen bei 58% der mehrmals untersuchten Patienten, Echokardiographie: 2 Untersuchungen bei 55%). Drei Untersuchungen wurden bei etwa 20% durchgeführt, vier Untersuchungen bei je etwa 10%. Die maximale Untersuchungsanzahl lag bei 12 Untersuchungen im Erhebungszeitraum.

Tabelle 7: Verteilung der Anzahl an Sonographien bei mehrfach untersuchten Patienten

Anzahl an Untersuchungen	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Anzahl und Anteil an Patienten mit dieser Untersuchungsanzahl											
Abdomensonographie (n=318)	57,9% n=184	19,5% n=62	11,9% n=38	4,1% n=13	2,5% n=8	1,9% n=6	1,6% n=5	-	0,6% n=2	-	-
Echokardiographie (n=314)	55,4% n=174	17,2% n=54	12,7% n=40	6,4% n=20	2,5% n=8	1,9% n=6	1,3% n=4	1,6% n=5	0,3% n=1	0,3% n=1	0,3% n=1

Im Mittel vergingen zwischen der ersten und der letzten durchgeführten Abdomensonographie 39,6 Monate (Minimum: 0,9 Monate, Maximum: 115,8 Monate, SD: 28,0) und 37,5 Monate zwischen der ersten und der letzten Echokardiographie (Minimum: 1,1 Monate, Maximum: 109,8 Monate, SD: 28,0).

Unter den mehrfach untersuchten Patienten war SSc die häufigste Diagnose (29,5%, n=115), gefolgt von SLE (20,0%, n=78) sowie primärem (15,9%, n=62) und sekundärem Sjögren-Syndrom (14,6%, n=57). Seltener vertreten waren Patienten mit MCTD (8,5%, n=33), UCTD (5,6%, n=22) und Myositis (5,9%, n=23).

3.5.1 Befunddynamik in der Abdomensonographie

Der folgende Abschnitt beschreibt, wie häufig sich abdomensonographische Befunde zwischen zwei Untersuchungen mehrfach sonographierter Patienten änderten. Tabelle 8 gibt an, wie viele der 318 Patienten mit mehreren Abdomensonographien die Befunde zur Erstuntersuchung zeigten und wie viele in einer der Folgeuntersuchungen. Anzahl und Anteil an mehrfach untersuchten Patienten, die den Befund im Krankheitsverlauf neu entwickelten, ist in der dritten Spalte angegeben. In der letzten Spalte steht der Anteil an Patienten, bei denen der Befund in mindestens einer Folgeuntersuchung nicht gesehen wurde, nachdem er in der Voruntersuchung beschrieben worden war.

Tabelle 8: Neuauftreten und Rückbildung der Abdomensonographiebefunde bei mehrfach untersuchten Patienten im Krankheitsverlauf

Befund	Pat. mit Befund in Erstuntersuchung (n)	Pat. mit Befund im Krankheitsverlauf (n)	Pat. mit Neuauftreten des Befundes in einer Folgeuntersuchung		Pat. mit Rückbildung des Befundes in einer Folgeuntersuchung		
Serositis							
Perikarderguss	1	4	n=3	0,9%	n=1	0,3%	
Pleuraerguss	17	35	n=18	5,6%	n=23	7,2%	
Aszites	6	16	n=10	3,1%	n=9	2,8%	
Organomegalie							
Hepatomegalie	22	45	n=23	7,2%	n=30	9,4%	
Splenomegalie	40	68	n=28	8,8%	n=37	11,6%	
Parenchymveränderung							
Nierenparenchymveränderung	5	24	n=19	6,0%	n=12	3,8%	
Milzparenchym-veränderung	4	7	n=3	0,9%	n=4	1,3%	
inhomogenes Pankreas	2	11	n=9	2,8%	n=7	2,2%	
Aktive Entzündung							
Pankreatitis	0	2	n=2	0,6%	n=1	0,3%	
Aortitis	1	1	n=0	0,0%	n=0	0,0%	
Kolitis	4	17	n=13	4,1%	n=7	2,2%	
Weitere Befunde							
Aortenaneurysma	0	1	n=1	0,3%	n=0	0,0%	
Leberzirrhose	1	3	n=2	0,6%	n=1	0,3%	
Leberabszess	0	1	n=1	0,3%	n=1	0,3%	

Verwendete Abkürzungen: Pat.: Patienten

Vergrößerungen von Leber und Milz waren die Befunde, die bei mehrfach sonographierten Patienten am häufigsten in Folgeuntersuchungen neu auftraten (bei 7,2 bzw. 8,8%). Geringerer Zuwachs im Krankheitsverlauf zeigte sich bei den Befunden Nierenparenchymveränderung (6,0%), Pleuraerguss (5,6%) und Kolitis (4,1%); die übrigen Befunde wurden im Krankheitsverlauf gegenüber der Erstuntersuchung nur selten neu beschrieben (Aszites: 3,1%, inhomogenes Pankreas 2,8%, die übrigen Befunde <1%). Splenomegalie, Hepatomegalie und Pleuraerguss waren jene Befunde, die sich im Krankheitsverlauf am häufigsten zurückbildeten.

3.5.2 Befunddynamik in der Echokardiographie

Tabelle 9 gibt für alle Echokardiographiebefunde wieder, wie viele der 314 mehrfach untersuchten Patienten in ihrer ersten Echokardiographie den entsprechenden Befund zeigten und wie viele zu irgendeinem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf. Zudem ist angegeben, bei wie vielen Patienten der Fall eintrat, dass ein Befund gegenüber der unmittelbaren Voruntersuchung neu auftrat oder nicht mehr zu sehen war.

Tabelle 9: Neuauftreten und Rückbildung der Echokardiographiebefunde bei mehrfach untersuchten Patienten im Krankheitsverlauf

Befund	Pat. mit Befund in Erstuntersuchung (n)	Pat. mit Befund im Krankheitsverlauf (n)	Pat. mit Neuauftreten des Befundes in einer Folgeuntersuchung	Patienten mit Rückbildung des Befundes in einer Folgeuntersuchung
Herzklappeninsuffizienz				
Aortenklappe	41	72	n=33 10,5%	n=23 7,3%
Mitralklappe	89	165	n=85 27,1%	n=50 15,9%
Trikuspidalklappe	53	120	n=78 24,8%	n=49 15,6%
Pulmonalklappe	16	44	n=29 9,2%	n=21 6,7%
Herzklappensklerose				
Aortenklappe	43	98	n=60 19,1%	n=31 9,9%
Mitralklappe	12	42	n=29 9,2%	n=13 4,1%
Trikuspidalklappe	0	1	n=1 0,3%	n=0 0,0%
Pulmonalklappe	0	1	n=1 0,3%	n=0 0,0%
Herzklappenstenose				
Aortenklappe	12	26	n=16 5,1%	n=10 3,2%
Mitralklappe	2	4	n=2 0,6%	n=1 0,3%
Trikuspidalklappe	0	1	n=2 0,6%	n=0 0,0%
Pulmonalklappe	0	0	n=0 0,0%	n=0 0,0%
Auswurf und Kontraktion				
LV-Funktionsstörung	48	110	n=67 21,3%	n=51 16,2%
reduzierte EF	25	53	n=27 8,6%	n=31 9,9%
lokale Hypo- o. Akinesie	17	36	n=21 6,7%	n=19 6,1%
globale Hypokinesie	3	7	n=3 1,0%	n=5 1,6%
Herzhöhle und -muskel				
Hypertrophie	24	55	n=34 10,8%	n=32 10,2%
LV-Dilatation	11	31	n=19 6,1%	n=18 5,7%
LA-Dilatation	52	93	n=49 15,6%	n=44 14,0%
RA-Dilatation	12	16	n=5 1,6%	n=12 3,8%
RV-Dilatation	10	16	n=5 1,6%	n=10 3,2%
Weitere Befunde				
paH	20	46	n=27 8,6%	n=29 9,2%
Perikarderguss	31	60	n=34 10,8%	n=37 11,8%
Aneurysma	2	5	n=3 1,0%	n=5 1,6%

Verwendete Abkürzungen: Pat.: Patienten, LV: linker Ventrikel, LA: linkes Atrium, RA: rechtes Atrium, RV: rechter Ventrikel, paH: pulmonal-arterielle Hypertonie.

Mit Ausnahme der Pulmonalklappenstenose, die bei keinem der 314 Patienten auftrat, nahm für jeden Befund im Krankheitsverlauf die Anzahl betroffener Patienten zu.

Herzklappenveränderungen traten besonders häufig neu auf: bei einem knappen Viertel der 314 verlaufsuntersuchten Patienten wurde eine Insuffizienz der Mitralklappe im Verlauf gegenüber der Erstuntersuchung neu beschrieben (24,2%), bei 21,3% eine Trikuspidalklappeninsuffizienz, und eine Aortenklappensklerose bei 17,5%. 19,7% der Patienten zeigten im Verlauf eine Funktionsstörung des linken Ventrikels. Eine Vergrößerung des linken Vorhofs zeigte sich bei 13,1% der Patienten erst im Verlauf, außerdem bei je 8-9% der Patienten ein Perikarderguss, eine Aortenklappeninsuffizienz, eine Reduktion der Ejektionsfraktion auf unter 55% oder eine pulmonal-arterielle Hypertonie. Der Prozentsatz an Patienten mit Untersuchungen, die einen Befund neu gegenüber der Voruntersuchung erbrachten, übersteigt den Prozentsatz an Patienten, die den Befund nach der Erstuntersuchung entwickelten. Dies bedeutet, dass bei einigen Patienten der Befund zunächst vorgelegen, sich dann zurückgebildet und anschließend erneut eingestellt haben muss. Die Rückbildung der Befunde ist in der letzten Spalte beschrieben. Insgesamt waren die Befunde, die sich am häufigsten neu ausbildeten, auch jene, die sich am häufigsten zurückbildeten. Die größte Differenz, zugunsten eines größeren Anteils an Neuauftreten, gab es bei der Mitralklappeninsuffizienz (Neuaufreten im Verlauf bei 24,2% der Patienten, Rückbildung bei 14,8%), der Aortenklappensklerose (Neuaufreten im Verlauf bei 17,5% der Patienten, Rückbildung bei 9,9%) und der linksventrikulären Funktionsstörung (Neuaufreten im Verlauf bei 19,7% der Patienten, Rückbildung bei 13,2%).

3.6 Zusammenhänge zwischen Sonographien und Therapieverlauf

3.6.1 Therapieverläufe und therapieentscheidende Kriterien

Im folgenden Abschnitt wird der Einfluss der Sonographien auf den Therapieverlauf beschrieben. Die Therapieverläufe sind eingeteilt in unveränderte Therapie, Deeskalation, Eskalation der DMARD-Therapie, Prednisolonstoßtherapie sowie Verläufe, in denen ein anderer Aufnahmegrund oder andere Erkrankung als die Kollagenose im Vordergrund standen (vgl. Methodenteil, Abschnitt 2.2.6: Therapieverlauf, S. 10).

Von den 2040 erfassten Fällen wurde in 767 Fällen eine Therapieeskalation vorgenommen (37,6%). Davon handelte es sich in 133 Fällen um eine Prednisolonstoßtherapie (6,5%); in den verbleibenden 634 Fällen wurde das DMARD in seiner Dosis erhöht (63 Fälle, 3,1%) und/oder ein neues DMARD verschrieben (579 Fälle, 28,4%). In 669 weiteren Fällen wurde keine Veränderung der medikamentösen Therapie vorgenommen (32,8%). Eine Deeskalation der Therapie konnte in 195 Fällen (9,6%) durchgeführt werden. In den verbleibenden 409 Fällen war die Kollagenose nicht maßgeblich für die Therapieentscheidung: Bei 205 Patienten mit sekundärem Sjögren-Syndrom (10,0%) war die Aktivität der Grunderkrankung (davon in 175 Fällen eine rheumatoide Arthritis) ausschlaggebend für die Änderung der medikamentösen Therapie. Bei weiteren 204 Patienten (10,0%) stand ein anderer Aufnahmegrund als die Kollagenose im Vordergrund der stationären Behandlung,

Abbildung 3 zeigt zusammenfassend, wie häufig in den verschiedenen Diagnosegruppen die Therapie eskaliert wurde (Auswertung aller Fälle, n=2040). Als „Eskalation“ wurden hier die Eskalation der DMARD-Medikation und die Prednisolonstoßtherapie zusammengefasst, alle übrigen medikamentösen Therapieverläufe als „keine Eskalation“.

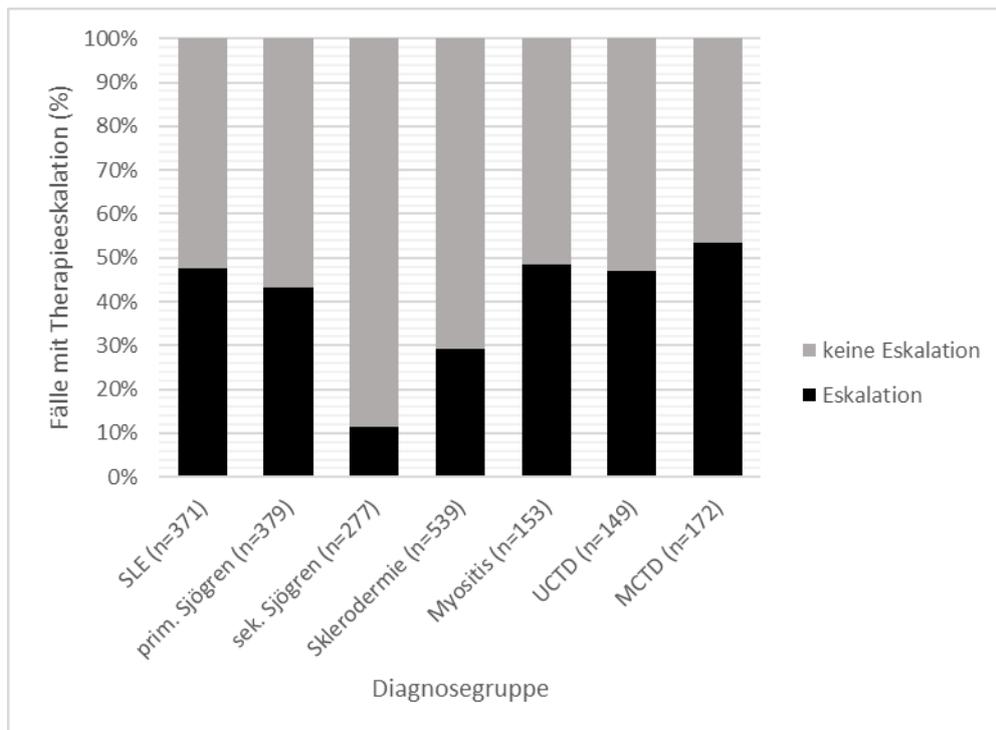


Abbildung 3: Anteil der Fälle mit Therapieeskalation in den Diagnosegruppen

Am seltensten wurde die Therapie aufgrund eines sekundären Sjögren-Syndromes eskaliert (11,6%). Auch bei Patienten mit systemischer Sklerose war eine Eskalation seltener nötig (29,3%). Eine nähere Betrachtung zeigte, dass v.a. bei limitierter systemischer Sklerose (n=280) seltener eskaliert wurde (22,1%), in Fällen mit diffuser Verlaufsform (n=215) etwas häufiger (34,0%) und in der kleinen Gruppe mit Overlap zur Myositis (n=44) mit 52,3% ähnlich häufig wie bei Patienten mit SLE, Myositis, UCTD oder MCTD. In der Gruppe der Myositiden wurde die Therapie in Fällen mit Dermatomyositis (n=50) und Polymyositis (n=49) häufiger eskaliert (54,0% bzw. 53,1%) als in Fällen mit Anti-Jo1-Syndrom (n=54; 38,9%).

Die Auswertung der Arztbriefepkrisen ergab, dass Änderungen der Therapie in drei Vierteln der Fälle auf der Zusammenschau aller erhobenen Befunde des Aufenthaltes beruhten (n=1546, 75,8%). Nur selten wurden die sonographischen Untersuchungen als Hauptkriterium angeführt: In 30 Fällen (1,5%) lieferte die Abdomensonographie eine richtungsweisende Information für den weiteren Therapieverlauf, in 73 Fällen (3,6%) die Echokardiographie.

Bezüglich der weiteren Kriterien (vgl. Methodenteil, Abschnitt 2.2.6: Therapieverlauf, S. 10) wurden Befunde einer CT-Untersuchung des Thorax bei 103 Patienten (5,0%) als ausschlaggebend ausgewiesen; bei 84,5% davon war eine Lungenbeteiligung bekannt, bei 69,9% eine Lungenfibrose. Etwa die Hälfte dieser Patienten (51,5%, n=53) präsentierte sich bei der stationären Aufnahme mit Dyspnoe. Ergebnisse einer oder mehrerer Laboruntersuchungen waren bei 2,6% der Patienten (n=54) maßgeblich für die Therapieentscheidung. Häufig handelte es sich um dabei um Fälle, in denen Auffälligkeiten des Blutbildes (25 Befunde) und/oder der Nierenwerte (Kreatinin/GFR; 10 Befunde), Urinbefunde (8 Befunde) oder erhöhte Leberwerte (7 Befunde) berücksichtigt werden mussten; in 11 Fällen wurde eine medikamentöse Dosisreduktion, eine Therapiepause oder Therapienumstellung erforderlich. In 15 Fällen waren immunserologische Befunde therapierelevant im Sinne einer Diagnosesicherung, in 9 Fällen wurde die Therapie vorrangig aufgrund erhöhter Entzündungsparameter (CRP, BSG, Komplement C3 und C4) angepasst. In 5 weiteren Fällen stützte sich die Therapie auf infektiologische Befunde.

Bei weiteren 322 Patienten (15,8%) basierte die Therapieentscheidung auf einem Kriterium, das sich keiner der anderen Gruppen zuordnen ließ.

In den wenigen therapieentscheidenden Sonographien wurden nicht ausschließlich Befunde erhoben, die auf eine Aktivität der Kollagenose schließen ließen. So folgte auf 14 der 30 hervorgehobenen Abdomensonographien eine Therapieeskalation; in 10 Fällen konnte jedoch auch infolge der Abdomensonographie auf eine Eskalation verzichtet werden (unveränderte Therapie n=9, Deeskalation n=1). Der häufigste Befund in den therapierelevanten Abdomensonographien war der Pleuraerguss (n=14, 43%), der auch meistens mit einer Eskalation der Therapie einherging (n=11). Die Häufigkeit, mit der die Abdomensonographie therapieentscheidend war, zeigte zwischen den einzelnen Diagnosen keinen signifikanten Unterschied (p=0,114 im Chi-Quadrat-Test).

Die Echokardiographie war in einigen Diagnosen etwas häufiger entscheidend als in anderen: bei Patienten mit diffuser systemischer Sklerose (n=194 Fälle) und Anti-Jo1-Syndrom (n=49) lieferte sie in 9,8% bzw. 9,3% der Fälle eine therapieentscheidende Information, bei SLE (n=356 Fälle) in 4%. Bei Patienten mit limitierter SSc (272 Fälle), SSc mit Myositis (43 Fälle), Poly- oder

Dermatomyositis (48 bzw. 49 Fälle), UCTD (145 Fälle), MCTD (167 Fälle) und primärem Sjögren-Syndrom (369 Fälle) lag der Anteil je zwischen 2 und 3%. Am seltensten wurde die Echokardiographie bei Patienten mit sekundärem Sjögren-Syndrom als therapie relevant beschrieben (2 von 369 Fällen, 0,7%). In 25 der 73 Fälle wurde zusätzlich zur Echokardiographie das Ergebnis einer CT-Untersuchung des Thorax als ausschlaggebend für die Therapie benannt. In 17 der betreffenden Fälle war eine Lungenfibrose bekannt und in 16 Fällen wurde zur stationären Aufnahme eine Luftnot angegeben. In 6 dieser 25 Fälle konnte echokardiographisch der Verdacht auf eine pulmonal-arterielle Hypertonie gestellt werden.

Auf 25 der 73 im Arztbrief hervorgehobenen Echokardiographien folgte eine Eskalation der medikamentösen Therapie (34,2%). Mit ähnlicher Häufigkeit wurde infolge der Untersuchung entschieden, die bisherige Therapie beizubehalten (n=28, 38,4%). In 11 Fällen konnte eine Deeskalation der Therapie vorgenommen werden (15,1%).

3.6.2 Abdomensonographische Befunde in Fällen mit und ohne Therapieeskalation

Im Folgenden wird berichtet, ob einzelne abdomensonographische Befunde in Fällen mit Therapieeskalation häufiger auftraten als in Fällen ohne Therapieeskalation. Da die Therapieentscheidung hier als Maß der Krankheitsaktivität interpretiert wird, wurden Fälle ausgeschlossen, in denen sich die Therapie nicht an der Kollagenose ausrichtete. Dies betrifft Patienten mit sekundärem Sjögren-Syndrom, die aufgrund ihrer Grunderkrankung behandelt wurden, sowie alle weiteren Patienten, deren Kollagenose nicht im Vordergrund des Aufenthaltes stand. Es verblieben 680 Fälle mit und 680 Fälle ohne nachfolgende Therapieeskalation. Die Häufigkeit des Auftretens der Sonographiebefunde in diesen Gruppen stellt Tabelle 10 gegenüber. Da einige Befunde nicht in allen Sonographien beurteilt wurden, bezieht sich die Prozentangabe auf Fälle mit bzw. ohne Therapieeskalation, bei denen der Befund beschrieben wurde.

Tabelle 10: Verteilung ausgewählter Abdomensonographiebefunde auf Fälle mit und ohne nachfolgende(r) Therapieeskalation

Befund	Anzahl an Sonographien mit Beurteilung des Befundes	Fälle ohne Eskalation	Befund vorhanden in Fällen ohne Eskalation	Fälle mit Eskalation	Befund vorhanden in Fällen mit Eskalation	p-Wert
Serositis						
Perikarderguss (n=6)	1310	655	n=2 0,3%	655	n=4 0,6%	0,687
Pleuraerguss (n=78)	1355	677	n=25 3,7%	678	n=53 7,8%	0,001
Aszites (n=19)	1307	654	n=8 1,2%	653	n=11 1,7%	0,500
Organomegalie						
Hepatomegalie (n=82)	1300	651	n=32 4,9%	649	n=50 7,7%	0,040
Splenomegalie (n=178)	1304	655	n=79 12,1%	649	n=99 15,3%	0,107
Parenchymveränderung						
Nierenparenchymveränderung (n=44)	1307	657	n=27 4,1%	650	n=17 2,6%	0,167
Milzparenchymveränderung (n=10)	1304	654	n=6 0,9%	650	n=4 0,6%	0,753
inhomogenes Pankreas (n=21)	1181	576	n=10 1,7%	605	n=11 1,8%	1,000
Aktive Entzündung						
Pankreatitis (n=1)	1180	575	n=0 0,0%	605	n=1 0,1%	1,000
Aortitis (n=0)	1257	625	n=0 0,0%	632	n=0 0,0%	-
Kolitis (n=18)	1307	655	n=7 1,1%	652	n=11 1,7%	0,355
Weitere Befunde						
Aortenaneurysma (n=4)	1256	624	n=3 0,5%	632	n=1 0,2%	0,371
Leberzirrhose (n=8)	1301	651	n=4 0,6%	650	n=4 0,6%	1,000
Leberabszess (n=1)	1301	651	n=1 0,2%	650	n=0 0,0%	1,000

Die einzigen Befunde, die in Fällen mit späterer Eskalation der Therapie signifikant häufiger auftraten waren Pleuraerguss (7,8% bei Fällen mit Eskalation vs. 3,7% bei Fällen ohne, $p < 0,001$) und Hepatomegalie (7,7% bei Fällen mit Eskalation vs. 4,9% bei Fällen ohne, $p = 0,04$).

3.6.3 Echokardiographische Befunde in Fällen mit und ohne Therapieeskalation

Die Auftretenshäufigkeit der Echokardiographiebefunde in Fällen mit Therapieeskalation ($n = 651$) versus ohne Therapieeskalation ($n = 725$) ist in Tabelle 11 verglichen. Fälle, bei denen die Aktivität der Kollagenose nicht das Ziel der medikamentösen Therapieentscheidung war, wurden ausgeschlossen.

Tabelle 11: Verteilung der Echokardiographiebefunde auf Fälle mit und ohne nachfolgende(r) Therapieeskalation

Befund	Anzahl an Sonographien mit Beurteilung des Befundes	Fälle ohne Eskalation	Befund vorhanden in Fällen ohne Eskalation	Fälle mit Eskalation	Befund vorhanden in Fällen mit Eskalation	p-Wert
Herzklappeninsuffizienz						
Aortenklappe (n=201)	1365	721	n=108 15,0%	644	n=93 14,4%	0,819
Mitralklappe (n=443)	1367	722	n=217 30,1%	645	n=226 35,0%	0,056
Trikuspidalklappe (n=292)	1365	721	n=150 20,8%	644	n=142 22,0%	0,597
Pulmonalklappe (n=78)	1361	720	n=42 5,8%	641	n=36 5,6%	0,907
Herzklappensklerose						
Aortenklappe (n=205)	1365	721	n=123 17,1%	644	n=82 12,7%	0,028
Mitralklappe (n=88)	1367	722	n=48 6,6%	645	n=40 6,2%	0,825
Trikuspidalklappe (n=2)	1365	721	n=0 0,0%	644	n=2 0,3%	0,222
Pulmonalklappe (n=1)	1361	720	n=0 0,0%	641	n=1 0,2%	0,471
Herzklappenstenose						
Aortenklappe (n=36)	1365	721	n=18 2,5%	644	n=18 2,8%	0,739
Mitralklappe (n=10)	1367	722	n=5 0,7%	645	n=5 0,8%	1,000
Trikuspidalklappe (n=1)	1365	721	n=1 0,1%	644	n=0 0,0%	1,000
Pulmonalklappe (n=0)	1361	720	n=0 0,0%	641	n=0 0,0%	-
Auswurf und Kontraktion						
LV-Funktionsstörung (n=217)	1366	721	n=133 18,4%	645	n=84 13,0%	0,008
EF reduziert (n=86)	1364	720	n=43 6,0%	644	n=43 6,7%	0,656
lokale Hypo- o. Akinesie (n=63)	1366	721	n=33 4,6%	645	n=30 4,7%	1,000
globale Hypokinesie (n=8)	1367	721	n=4 0,6%	646	n=4 0,6%	1,000
Herzhöhle und -muskel						
Hypertrophie (n=87)	1366	721	n=41 5,7%	645	n=46 7,1%	0,318
LA-Dilatation (n=198)	1367	721	n=98 13,6%	646	n=100 15,5%	0,356
LV-Dilatation (n=49)	1367	721	n=24 3,3%	646	n=25 3,9%	0,663
RA-Dilatation (n=30)	1366	721	n=13 1,8%	645	n=17 2,6%	0,356
RV-Dilatation (n=33)	1366	721	n=14 1,9%	645	n=19 2,9%	0,290
Weitere Befunde						
paH (n=83)	1368	723	n=40 5,5%	645	n=43 6,7%	0,427
Perikarderguss (n=120)	1372	723	n=49 6,8%	649	n=71 10,9%	0,007
Aneurysma (n=10)	1366	721	n=5 0,7%	645	n=5 0,85%	1,000

Verwendete Abkürzungen: LV: linker Ventrikel, LA: linkes Atrium, RA: rechtes Atrium, RV: rechter Ventrikel, paH: pulmonal-arterielle Hypertonie.

Der einzige Befund, der sich signifikant häufiger in Fällen mit Therapieeskalation beobachten ließ, war der Perikarderguss (10,9 % bei Fällen mit Eskalation vs. 6,8% bei Fällen ohne, $p=0,007$). Signifikant war auch der Unterschied im Auftreten einer LV-Funktionsstörung sowie einer Aortenklappensklerose, jedoch traten diese häufiger in Fällen ohne Therapieeskalation auf.

3.7 Zusammenhänge zwischen Patientenmerkmalen und sonographischen Befunden

In diesem Abschnitt wird untersucht, welche epidemiologischen Merkmale, Begleiterkrankungen, Organmanifestationen der Kollagenose und Laborwerte sich mit dem Vorliegen bestimmter Befunde in der Abdomensonographie bzw. Echokardiographie in Zusammenhang bringen lassen. Aus den abdomensonographischen Befunden wird der Pleuraerguss näher betrachtet, da er eine Assoziation zu Verläufen mit Therapieeskalation zeigte. Da sich kein stabiles Regressionsmodell aufbauen ließ, werden mögliche Einflussvariable lediglich univariat betrachtet.

Aus der Echokardiographie wird der Perikarderguss multivariat untersucht, da er eine Assoziation zur Eskalation des medikamentösen Therapieregimes sowie zu vorbekannter Herzbeteiligung zeigte.

Für beide Untersuchungen wird außerdem beschrieben, wie häufig die Befunde in verschiedenen Altersklassen aufgetreten sind.

3.7.1 Merkmale von Patienten mit Pleuraerguss

In insgesamt 1685 Abdomensonographien wurde die Pleura beurteilt, in 94 Fällen zeigte sich ein Erguss (5,5%). Auf Basis dieser 1685 Untersuchungen werden im Folgenden einige Einflussvariablen in ihrer Häufigkeit zwischen Patienten mit und ohne Pleuraerguss verglichen.

Der Zusammenhang zum Alter ist in Tabelle 12 abgebildet: Pleuraergüsse waren am häufigsten bei Patienten über 70 Jahren sowie unter 40 Jahren. In letzterer Gruppe sind SLE und MCTD die vorherrschenden Diagnosen, welche auch besonders häufig mit Pleuraergüssen in Erscheinung treten (vgl. Tabelle 4, S. 22). Häufig treten sie ferner auf bei Patienten mit diffuser SSc. Weiterhin zeigte sich das männliche Geschlecht häufiger von Pleuraergüssen betroffen ($p=0,006$): Bei weiblichen Patienten wurde ein Pleuraerguss in 5,0% der durchgeführten Sonographien mit Pleurabeurteilung ($n=1499$) festgestellt, bei männlichen Patienten in 10,2% der Sonographien ($n=186$). Patienten, die bei der stationären Aufnahme über Dyspnoe berichteten ($n=299$), hatten mit 12,4% rund dreimal häufiger einen Pleuraerguss als Patienten ohne Luftnot ($n=1386$) mit 4,1%

($p < 0,001$). Luftnot wiederum wurde besonders häufig bei diffuser SSc angegeben (in 99 von 215 Aufenthalten (46,0%)).

Hinsichtlich bekannter Organmanifestationen zeigten sich bei bekannter Herzbeteiligung ($n=261$) häufiger Pleuraergüsse (15,7%) als in Fällen ohne bekannte Herzbeteiligung (3,7%; $n=1424$; $p < 0,001$). Ein ähnliches Verhältnis zeigte sich bei bekannter Lungenbeteiligung mit Pleuraergüssen in 13,1% aller Fälle mit ($n=498$) und 2,4% in Fällen ohne ($n=1187$) beschriebener Lungenaffektion ($p < 0,001$). In Aufenthalten von Patienten, in deren Krankheitsverlauf frühere Pleuraergüsse dokumentiert waren ($n=115$), zeigte sich zu 41,7% erneut ein Pleuraerguss; demgegenüber nur in 2,9% der Aufenthalte von Patienten, die keine entsprechende Anamnese aufwiesen ($n=1570$).

In 79 der 94 Fälle mit Pleuraerguss war auch eine Echokardiographie durchgeführt worden; diese zeigte bei 27 Patienten (34,2%) zusätzlich einen Perikarderguss.

Unter den Laborwerten war in Fällen mit CRP-Erhöhung ($n=772$) ein Pleuraerguss mit 9,6% häufiger bei Fällen ohne (2,2%; $n=861$; $p < 0,001$). Zwischen Fällen mit ($n=1241$) und ohne ($n=385$) BSG-Erhöhung war ein statistischer Unterschied in der Häufigkeit von Pleuraergüssen nicht belegbar (4,2% vs. 5,9%, $p=0,248$). In Aufenthalten anämischer Patienten ($n=680$) waren Pleuraergüsse häufiger (10,4%) als bei Patienten mit normwertigem Hämoglobin (2,3%; $n=980$; $p < 0,001$); ebenso bei Patienten mit Proteinurie (17,5%, $n=177$) gegenüber Patienten ohne (4,1%, $n=1348$; $p < 0,001$).

3.7.2 Häufigkeit abdomensonographischer Befunde nach Altersklassen

Tabelle 12 beschreibt, wie häufig die einzelnen Abdomensonographiebefunde in verschiedenen Altersklassen der Gesamtkohorte beschrieben wurden. Gewählt wurde jeweils die erste Abdomensonographie eines Patienten im Erhebungszeitraum.

Tabelle 12: Häufigkeit abdomensonographischer Befunde nach Altersklassen

Altersgruppen bei der ersten Abdomensonographie	alle n=1092		<40 n=192		40-49 n=189		50-59 n=235		60-69 n=247		≥70 n=229	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Steatosis hepatis	240	22,0	25	13,0	37	19,6	60	25,5	66	26,7	52	22,7
erhöhte Echogenität des Pankreas	119	10,9	3	1,6	12	6,3	30	12,8	37	15,0	37	16,2
Aortensklerose	113	10,3	0	-	1	0,5	11	4,7	37	15,0	64	27,9
Splenomegalie	138	12,6	49	25,5	21	11,1	24	10,2	23	9,3	21	9,2
Leber vergrößert (ohne Steatosis)	65	6,0	19	9,9	12	6,3	13	5,5	7	2,8	14	6,1
Nierenparenchymveränderungen	32	2,9	4	2,1	3	1,6	7	3,0	4	1,6	14	6,1
Pleuraerguss	67	6,1	12	6,3	10	5,3	12	5,1	13	5,3	20	8,7
Aszites	14	1,3	7	3,6	2	1,1	1	0,4	1	0,4	3	1,3
Kolitis	13	1,2	1	0,5	2	1,1	4	1,7	1	0,4	5	2,2
inhomogenes Pankreas	12	1,1	2	1,0	1	0,5	2	0,9	6	2,4	1	0,4
Milzparenchymveränderungen	7	0,6	1	0,5	1	0,5	0	-	3	1,2	2	0,9
Aortenaneurysma	6	0,5	1	0,5	0	-	0	-	0	-	5	2,2
Perikarderguss	4	0,4	0	-	3	1,6	0	-	0	-	1	0,4
Leberzirrhose	4	0,4	0	-	0	-	0	-	3	1,2	1	0,4
Aortitis	1	0,1	0	-	0	-	0	-	0	-	1	0,4

Steatosis hepatis, eine erhöhte Pankreasechogenität und Aortensklerose zählten zu den häufigsten Befunden insgesamt und zeigten sich mit steigender Altersklasse deutlich häufiger. Demgegenüber fanden sich Lebervergrößerungen ohne begleitende Steatosis, Aszites und Milzvergrößerungen betont in den jüngeren Altersklassen. Pleuraergüsse traten in allen Altersklassen auf. Veränderungen des Nierenparenchyms wurden insbesondere bei Patienten über 70 Jahre beschrieben. Pankreatitis und Leberabszess wurden in den gewählten Sonographien nicht gesichtet.

3.7.3 Merkmale von Patienten mit Perikarderguss

Von den 1004 Patienten mit Echokardiographie im Erhebungszeitraum wurde jeweils eine Untersuchung ausgewählt wie im Methodenteil (Abschnitt 2.4: Statistische Methoden, S. 12) beschrieben. Eingeschlossen wurden 1004 Fälle, von denen 98 aufgrund fehlender Angaben zu Einflussvariablen nicht berücksichtigt werden konnten. Das Regressionsmodell wurde schrittweise aufgebaut (vgl. Abschnitt 2.4: Statistische Methoden, S. 12 ff.); Abbildung 4 fasst den letzten Schritt zusammen. Der obere Teil enthält die untersuchten Einflussvariablen; der zugehörige p-Wert bewertet den Unterschied in der Häufigkeit der Einflussvariable zwischen

Patienten mit und ohne Perikarderguss. Im unteren Teil stehen diejenigen Variablen, die multivariat einen Einfluss auf das Vorliegen eines Perikardergusses zeigen.

Eingeschlossene Fälle: n=1004

Ausgeschlossene Fälle (fehlende Werte): n=98 (9,8%)

Epidemiologische Eigenschaften und Vorerkrankungen	Krankheitsbezogene Angaben	Laborwerte <input type="checkbox"/>
Myokardiale Vorerkrankungen (p=0,025)	Z.n. Herzbeteiligung (p<0,001)	Leukozytose (p=0,004)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren (p=0,005)	Z.n. Perikarderguss (p<0,001)	CRP erhöht (p<0,001)
Alter (p=0,90)	Dyspnoe bei Aufnahme (p<0,001)	Anämie (p<0,001)
		Proteinurie (p<0,001)



Binär logistische Regression
Maximum likelihood ratio
Rückwärts-Aufbau-Verfahren
Zielvariable: Perikarderguss

Variable	Relatives Risiko	95% CI	Signifikanz
Z.n. Perikarderguss	5,66	2,31–13,89	<0,01
Z.n. Herzbeteiligung	4,85	2,26–10,43	<0,001
Dyspnoe bei Aufnahme	2,32	1,27–4,22	0,006
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	1,93	1,04–3,40	0,037
Anämie	1,90	1,08–3,33	0,026
CRP erhöht	1,77	1,02–3,07	0,044

Abbildung 4: Regressionsmodell: Einflussfaktoren auf das Vorliegen eines Perikardergusses

Wichtigster Einflussfaktor war das frühere Vorliegen eines Perikardergusses: Er ließ ein etwa fünffach erhöhtes Risiko für das erneute Vorliegen eines Perikardergusses erwarten. Ähnlich stark erhöht zeigte sich das relative Risiko bei bekannter Herzbeteiligung der Kollagenose. Bei Aufnahme geschilderte Luftnot zeigte sich mit einem etwa zweieinhalbfachen Risiko für das Vorliegen eines Perikardergusses verbunden. Ein knapp zweifach erhöhtes relatives Risiko ergab sich bei Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren, einer Anämie oder einer Erhöhung des CRP.

Abbildung 5 zeigt, wie häufig Perikardergüsse in Fällen mit verschiedenen CRP-Bereichen auftraten. In Klammern ist die Anzahl an Patienten angegeben, die sich im entsprechenden Bereich befanden.

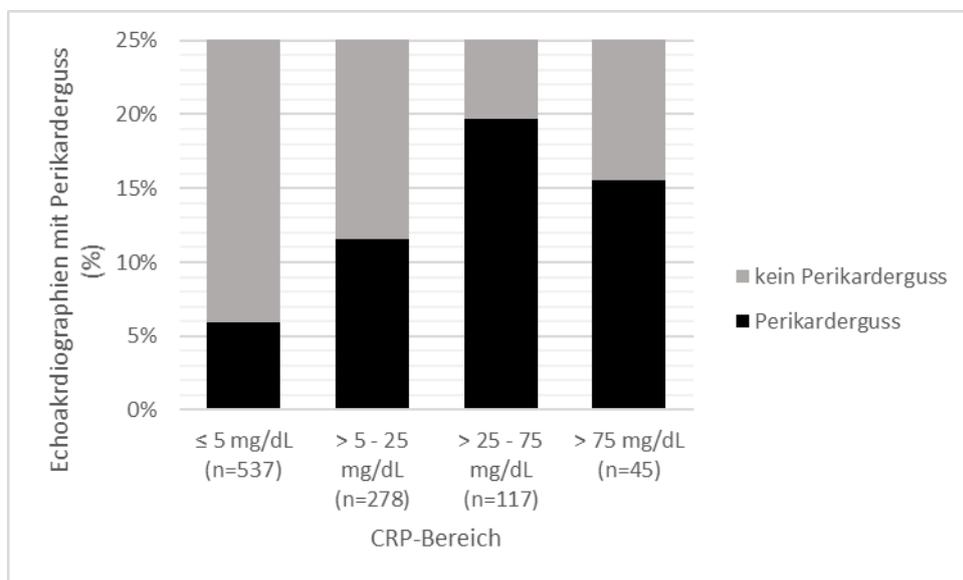


Abbildung 5 Häufigkeit eines Perikardergusses in der Echokardiographie nach CRP-Bereich

Bei 22 Patienten fehlten Angaben zum CRP-Wert, bei 5 Patienten zum Vorliegen eines Perikardergusses.

Nur ca. 6% der Patienten mit normwertigem CRP (≤ 5 mg/dL) zeigten in der Echokardiographie einen Perikarderguss. Im Bereich zwischen 25 und 75 mg/dL war mit fast 20% der Patienten am häufigsten ein Pleuraerguss sichtbar.

3.7.4 Häufigkeit echokardiographischer Befunde nach Altersklassen

Tabelle 13 zeigt, wie häufig die einzelnen Echokardiographiebefunde in verschiedenen Altersklassen der Gesamtkohorte beschrieben wurden.

Tabelle 13: Häufigkeit echokardiographischer Befunde nach Altersklassen

Altersgruppen bei der ersten Echokardiographie	alle		<40		40-49		50-59		60-69		≥70	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Herzklappeninsuffizienz												
Aortenklappe	147	14,6	10	5,5	10	5,6	18	8,3	49	21,9	60	29,1
Mitralklappe	292	29,1	31	17,0	30	16,9	50	23,1	78	34,8	103	50,0
Trikuspidalklappe	188	18,7	24	13,2	13	7,3	34	15,7	48	21,4	69	33,5
Pulmonalklappe	43	4,3	0	-	3	1,7	7	3,2	11	4,9	22	10,7
Herzklappensklerose												
Aortenklappe	147	14,6	1	0,5	0	-	14	6,5	44	19,6	88	42,7
Mitralklappe	66	6,6	2	1,1	1	0,6	10	4,6	11	4,9	42	20,4
Trikuspidalklappe	2	0,2	0	-	0	-	0	-	0	-	2	1,0
Pulmonalklappe	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
Herzklappenstenose												
Aortenklappe	31	3,1	0	-	0	-	3	1,4	7	3,1	21	10,2
Mitralklappe	8	0,8	0	-	0	-	0	-	3	1,3	5	2,4
Trikuspidalklappe	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
Pulmonalklappe	1	0,1	0	-	0	-	0	-	0	-	1	0,5
Auswurf und Kontraktion												
LV-Funktionsstörung	154	15,3	5	2,7	12	6,8	29	13,4	47	21,0	61	29,6
reduzierte Ejektionsfraktion	61	6,1	6	3,3	7	4,0	13	6,0	18	8,0	17	8,3
lokale Hypo- o. Akinesie	47	4,7	9	4,9	3	1,7	6	2,8	12	5,4	17	8,3
globale Hypokinesie	4	0,4	0	-	0	-	3	1,4	1	0,4	5	2,4
Herzhöhle und -muskel												
Hypertrophie	64	6,4	3	1,6	2	1,1	11	5,1	20	8,9	28	13,6
LA-Dilatation	152	15,1	7	3,8	13	7,3	34	15,7	27	12,1	71	34,5
LV-Dilatation	37	3,7	9	4,9	4	2,3	9	4,2	7	3,1	8	3,9
RA-Dilatation	28	2,8	1	0,5	2	1,1	5	2,3	4	1,8	16	7,8
RV-Dilatation	28	2,8	3	1,6	3	1,7	6	2,8	2	0,9	14	6,8
Weitere Befunde												
paH	52	5,2	3	1,6	6	3,4	7	3,2	7	3,1	29	14,1
Perikarderguss	76	7,6	14	7,7	12	6,8	14	6,5	16	7,1	20	9,7
Aneurysma	8	0,8	1	0,5	1	0,6	3	1,4	1	0,4	2	1,0

Verwendete Abkürzungen: MI: Mitralklappeninsuffizienz, LV: linker Ventrikel, LA: linkes Atrium, AI: Aortenklappeninsuffizienz, EF: Ejektionsfraktion, paH: pulmonal-arterielle Hypertonie, RA: rechtes Atrium, RV: rechter Ventrikel.

Für die meisten Befunde zeigte sich ein Anstieg der Häufigkeit mit steigender Altersklasse, mit deutlichem Anstieg in der Gruppe der Patienten über 70 Jahren. Aortenklappeninsuffizienz oder Aortenklappensklerose wurden ab 60 Jahren vermehrt beschrieben. In den jüngeren Altersgruppen waren insbesondere Mitral- oder Trikuspidalklappeninsuffizienzen sowie Perikardergüsse darstellbar.

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es darzustellen, welche Befunde in Abdomensonographie und Echokardiographie bei Kollagenosepatienten auftreten und ob sich diese im Krankheitsverlauf ändern; welche Bedeutung den Sonographien hinsichtlich der Therapieentscheidung zukommt; und ob sich Patienteneigenschaften identifizieren lassen, die das Auftreten bestimmter Sonographiebefunde wahrscheinlicher werden lassen. Im Folgenden wird versucht, diese Fragen für die Abdomensonographie und Echokardiographie anhand der erhobenen Daten zu beantworten. Die Darstellung der Hauptergebnisse, der Vergleich mit anderen Autoren und Schlussfolgerungen werden für beide Untersuchungen getrennt beschrieben. Limitationen, die für die gesamte Arbeit gelten, werden im Anschluss benannt.

4.1 Abdomensonographie

4.1.1 Häufigste erhobene Befunde

In jeder Kollagenosen-Entität führten dieselben Befunde in ihrer relativen Häufigkeit: Steatosis hepatis, eine erhöhte Pankreasechogenität (interpretierbar als Parenchymverfettung), eine Sklerosierung der Aorta und Vergrößerungen der Milz oder der Leber.

Das Auftreten von Leberparenchymverfettung wurde bei Patienten mit SLE in histologischen Untersuchungen als häufig beschrieben [25,26] und wird in ursächlicher Verbindung mit dem Einsatz von Glukokortikoiden gesehen [25,27]. Es wurde außerdem in einer Kohortenstudie an 607 Patienten mit RA, SLE, Sjögren-Syndrom, SSc, PM, DM und MCTD als mögliche Ursache für eine Erhöhung der Leberenzyme Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase und γ -Glutamyltransferase beschrieben (in 7,6% der Fälle) [28].

Zur Lipomatosis pancreatis bei entzündlichen Systemerkrankungen gibt es bislang keine

Publikationen; eine Assoziation zur nichtalkoholischen Steatosis hepatis scheint zu bestehen [29,30]. Klinische Bedeutung gewinnt der Befund durch seine Assoziation zu Insulinresistenz und Diabetes mellitus [31] sowie zum metabolischem Syndrom [32,33]. Da bei verschiedenen Kollagenosen eine höhere Prävalenz eines metabolischen Syndromes beschrieben wurde, darunter bei SLE [34,35], RA [36] und PM [37], scheint es vorstellbar, dass auch Verfettungen des Pankreas häufiger auftreten. Die Prävalenz des Befundes in der Normalbevölkerung ist noch wenig definiert; eine aktuelle Metaanalyse aus 11 Studien geht von einer gepoolten Prävalenz von ca. 33% aus [33]. Die Patienten in unserer Kohorte zeigten den Befund insgesamt zu 14,3%, deutlich häufiger bei Myositis (Polymyositis 25,0%, Anti-Jo1-Syndrom 37,5%, SSc mit Myositis 23,5%) und sekundärem Sjögren-Syndrom (25,1%). Einschränkend sollte erwähnt werden, dass das Pankreas in ca. 14% der Sonographien nicht ausreichend beurteilbar war und das MRT in der Darstellung einer Pankreasverfettung derzeit bevorzugt eingesetzt wird [31], so auch in der Mehrzahl der Studien aus der genannten Metaanalyse zur Prävalenz.

Eine Sklerose der Aorta abdominalis war insgesamt bei 13,9% der Patienten beschrieben. Dies erscheint zunächst nicht auffallend häufig; so konnte eine größere prospektive Studie an 4184 asymptomatischen Patienten zeigen, dass bei Patienten mittleren Alters (zwischen 40 und 54 Jahren, im Mittel: 45,8 Jahre) zu etwa 25% eine Plaquebildung in der Aorta sonographisch nachweisbar ist [38]. In dieser Studie lag jedoch der Männeranteil (63%) deutlich über jenem der hier beschriebenen Kohorte (13%). Mit dem männlichen Geschlecht wird eine höhere Prävalenz für atherosklerotische Veränderungen assoziiert [39]. Auch war die Aorta in knapp 8% aller Sonographien nicht darstellbar.

Insgesamt lassen sich diese drei Befunde als Ausdruck der höheren Belastung mit kardiovaskulären Risikofaktoren interpretieren, wozu auch das beobachtete häufigere Auftreten in den höheren Altersgruppen dieser Kohorte passend wäre. Eine direkte therapeutische Konsequenz ergibt sich aus ihnen nicht.

Splenomegalie ist vor allem bei Patienten mit SLE vorbeschrieben und kein seltener Befund; eine Häufigkeit zwischen 9 und 46% wird angenommen, auch das gleichzeitige Auftreten einer Hepatomegalie konnte beobachtet werden [40]. Die Ursache dieser Befunde ist ungewiss. Einerseits ist eine Organvergrößerung infolge pathologischer Umbauprozesse denkbar, etwa einer Kalzifizierung oder Fibrosierung als Folge einer Entzündung. Bei SLE wurden periarterielle Fibrosen in der Milz in einer Autopsiestudie als häufig beschrieben [41] und in Zusammenhang zur häufig auftretenden Splenomegalie gesetzt [40]. Sonographisch darstellbare Fibrosen und/oder Kalzifikationen waren jedoch in dieser Kohorte sowohl an Leber als auch Milz selten. Eine weitere

Interpretation der Hepato-/Splenomegalien wäre daher, sie als unspezifischen Ausdruck der entzündlichen Aktivität zu betrachten. Hierfür spräche, dass beide Befunde bei mehrfach untersuchten Patienten dynamisch zeigten und sich ähnlich häufig zurück- wie neu ausbildeten; dies wäre bei Umbauprozessen weniger zu erwarten. Der Beleg eines Zusammenhangs zwischen sonographischer Leber- oder Milzgröße und Krankheitsaktivität fehlt allerdings bislang. Lässt man die Annahme gelten, dass Patienten, deren Therapie eskaliert wurde, eine höhere Krankheitsaktivität aufwiesen, so war in dieser Kohorte nur die Hepatomegalie als häufiger zu belegen ($p=0,04$, s. Tabelle 10, S. 36). Zu dieser Fragestellung gibt es nur eine weitere abdomensonographische Studie [3]: Sie schloss 30 Patienten mit seit der Kindheit bestehendem SLE sowie 30 gesunde Kontrollprobanden ein und erhob abdomensonographische Maße des linken und rechten Leberlappens (links: kraniokaudale und anteroposteriore Ausdehnung, rechts: kraniokaudale Ausdehnung anterior und posterior, anteroposteriore Ausdehnung) sowie der Milz (longitudinal, transversal, anteroposterior). Die Autoren fanden bei Patienten mit SLE lediglich die mittlere kraniokaudale Ausdehnung des rechten posterioren Leberlappens signifikant erhöht, nicht jedoch die anderen Leber- oder Milzmaße. Bei Patienten mit einer Erhöhung dieses Maßes waren zudem Aktivitätsindices des SLE signifikant erhöht (Systemic Lupus Activity Measure (SLAM) und Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2k (SLEDAI-2k)). Eine klarere Beziehung zum Krankheitszustand weist der Pleuraerguss auf. Bei Patienten mit SLE wurde für den Pleuraerguss ein häufigeres Auftreten bei höheren Aktivitätsscores beschrieben [42], er ist zudem Teil der Klassifikationskriterien des ACR [43]. In unserer Kohorte zeigte der Befund ein signifikant häufigeres Auftreten bei Patienten mit Therapieeskalation, sowie bei Patienten mit CRP-Erhöhung und bei Patienten mit Anämie. Falls man in der Abdomensonographie die aktuelle Krankheitsaktivität abzubilden sucht, scheint dieser Befund hierfür am geeignetsten zu sein.

Befunde, die eine therapeutische Maßnahme erforderlich machen können – wie eine Erweiterung des Ductus choledochus und/oder eine Wandverdickung der Gallenblase als Hinweis auf eine Cholezystitis, eine Nierenstauung oder eine Erweiterung der Lebervenen – traten nur in 0,5 - 2,2% der Patienten auf. Eine Zwischenstellung sowohl in Häufigkeit als auch Behandlungsbedürftigkeit nimmt die Cholelithiasis ein: Konkremente in der Gallenblase wurden bei 8,2% der Patienten festgestellt, am häufigsten bei Polymyositis (16,7%) und Dermatomyositis (12,1%). Dies liegt nicht über der Prävalenz, die für kaukasische Patienten ähnlichen Alters mit beschrieben wurde [44], und ist zunächst auch kein Grund für weitere Maßnahmen. Ein Fortschreiten zu einer

Cholezystolithiasis ist jedoch möglich und wird bei ca. 20% der Patienten mit asymptomatischen Gallensteinen beobachtet [45].

4.1.2 Schlussfolgerungen zum Einsatz der Abdomensonographie

Zusammenfassend lassen die Ergebnisse dieser Studie den Schluss zu, dass eine Abdomensonographie bei Patienten mit Erkrankungen aus dem Kreis der Kollagenosen als Routinescreening nicht erforderlich ist. Eine sehr geringe Anzahl an Untersuchungen (30 von 1092) beeinflusste den Therapieverlauf maßgeblich; die Mehrzahl der Untersuchungen stand im Einklang mit den weiteren erhobenen klinischen, laborchemischen und apparativen Untersuchungen. Nur zwei Befunde – Pleuraerguss und Hepatomegalie - ließen sich mit der Notwendigkeit einer Therapieeskalation assoziieren. Die übrigen häufigen Befunde - Leber- und Pankreasverfettung, Aortensklerose und Splenomegalie – zeigten sich nicht mit einer Therapieeskalation assoziiert und wurden auch bisher nicht in anderen Studien als mit erhöhter Krankheitsaktivität einhergehend beschrieben. Befunde mit möglichem raschen Handlungsbedarf (Pankreatitis, Kolitis, Nephritis oder Hepatitis) waren in der hier untersuchten Routinediagnostik ausgesprochen selten; begleitend wären hier auch klinische Symptomatik und Auffälligkeiten in Laboruntersuchungen zu erwarten. Insgesamt erscheint damit ein symptombasierter Einsatz der Abdomensonographie bei Kollagenosepatienten mit abdominellen Beschwerden oder Laborwertaberrationen gerechtfertigt. Die Differentialdiagnose abdomineller Beschwerden bei Kollagenosen umfasst neue Organmanifestationen der Erkrankung, Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie und Infektionen, die durch die herabgesetzte Immunkompetenz begünstigt werden. Hier könnte die Abdomensonographie eventuell sinnvoll eingesetzt werden, da sie in der Regel rasch verfügbar ist.

Der Nutzen einer raschen Abklärung von abdominellen Beschwerden ist für Patienten mit SLE dokumentiert [46]. SLE-assoziierte Ursachen eines akuten Abdomens (Vaskulitis mit Ischämie, oder Thrombose) wurden in einer kleinen Studie von Medina et al. [47] mit einer höheren Mortalität assoziiert als erkrankungsunabhängige Ursachen. Bei früher Laparatomie (< 48h) konnte eine Prognoseverbesserung gezeigt werden. Der Nutzen der Abdomensonographie gegenüber anderen bildgebenden Verfahren in akuten Fragestellungen ist allerdings bisher weder für SLE noch für andere Kollagenosen beleuchtet worden. Zwei Reviews haben sich mit dem Spektrum abdomineller Bildgebungstechniken und -befunde bei SLE befasst und raten jeweils zu einem „organ- und/oder systembasiertes Herangehen“ [48] bzw. zum Einsatz „vielfältiger Bildgebungsverfahren“ [46]. Auch hinsichtlich anderer Kollagenosen und nicht-akuter

Fragestellungen sollte bedacht werden, dass nicht alle Manifestationen, die im Rahmen einer Kollagenose am Gastrointestinaltrakt auftreten können, auch abdomensonographisch darstellbar sind. Dysphagie, Motilitätsstörungen und Ulzerationen des Gastrointestinaltraktes sind häufige Manifestationen und erheben sich besser in der Gastro- oder Koloskopie. Für diese beiden Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass der Einsatz selbst bei asymptomatischen Patienten Informationen von diagnostischem und therapeutischem Nutzen erbringt [49].

Neben Beurteilung der Organe und der Krankheitsaktivität ist die Früherkennung von Malignomen (insbesondere Lymphomen), für deren Auftreten zum Teil ein erhöhtes Risiko diskutiert wird, ein Grund zur Durchführung einer Abdomensonographie. Zum Risiko der Entwicklung eines Non-Hodgkins-Lymphoms (NHL) bei SLE, RA und primärem Sjögren-Syndrom gibt es eine Metaanalyse aus 20 Kohortenstudien [50]. Danach ergaben sich folgende gepoolte standardisierte Inzidenzraten für NHL: 18,8 für Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom (95% CI: 9,5-37,3), 7,4 für Patienten mit SLE (95% CI: 3,3-17,0) und 3,9 für Patienten mit RA (95% CI: 2,5-5,9). Die einzelnen analysierten Studien kamen zwar zu recht unterschiedlichen Ergebnissen, und oftmals wurde ein möglicher Einfluss der Therapie nicht berücksichtigt; dennoch gehen die Autoren der Metaanalyse von einem erhöhten NHL-Risiko bei primärem Sjögren-Syndrom, SLE und RA (die sich häufig bei Patienten mit sekundärem Sjögren-Syndrom findet) aus. In Studien zur Häufung bestimmter NHL-Subtypen wurden diffus-großzelliger B-Zelllymphome als vorherrschender Typ bei Patienten mit RA beschrieben [51]; extranodale Marginalzonenlymphome vorrangig der Speicheldrüsen [52,53] sowie diffus-großzellige B-Zelllymphome und folliculäre Lymphome [51] bei primärem Sjögren-Syndrom; und diffus-großzellige B-Zelllymphome und Marginalzonenlymphome bei SLE [53]. Diese Typen können auch abdominell, vor allem in Lymphknoten (diffus-großzelliges und folliculäres Lymphom) bzw. der Schleimhaut von Magen oder Dünndarm oder in der Milz (extranodale Marginalzonenlymphome) auftreten. Unklar ist, ob die Abdomensonographie hinreichend sensitiv ist, diese Manifestationen frühzeitig, also vor dem Auftreten von Krankheitssymptomen, zu entdecken. Direkte Vergleichsstudien zur Beurteilung abdomineller und pelviner Lymphknoten in Ultraschall und CT-Scan bei Lymphompatienten sind rar und nicht konklusiv: Während eine Studie die Abdomensonographie als „effektive Screeningmethode für abdominelle und pelvine Lymphadenopathie“ [54] bezeichnete und ihr eine Sensitivität von über 70% in deren Beurteilung bescheinigte, kam eine andere zu dem Ergebnis, dass sowohl Vorhandensein als auch Ausmaß nodaler Manifestationen in der Sonographie unterschätzt würden und ein CT vorzuziehen sei [55]. Beide Studien sind 1980 bzw. 1983 publiziert worden und spiegeln damit möglicherweise nicht die diagnostischen Möglichkeiten

wieder, die eine Sonographie mit der derzeit erreichbaren Auflösung hätte. Die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie beschreiben die Abdomensonographie in der Nachsorge von Patienten mit follikulärem Lymphom als Alternative zum CT [56]; bei Patienten mit diffus-großzelligem Lymphom stellen sie lediglich fest, dass der Wert von Abdomensonographien in der Nachsorge nicht definiert sei [57]. Ferner ist fraglich, ob die Entdeckung im Routinescreening einen Überlebensvorteil bietet gegenüber der Entdeckung anlässlich klinischer Symptomatik. Diese Fragestellung wurde für Patienten mit NHL untersucht, die sich in der Nachsorge zur Rezidiverkennung befanden. Randomisierte Studien zu dieser Fragestellung wurden bislang nicht durchgeführt, und retrospektive Studien kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen [58]. Zusammenfassend besteht vermutlich ein erhöhtes Risiko für Lymphome bei Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom, SLE und RA. Für den diagnostischen Stellenwert der Abdomensonographie in der Früherkennung gibt es keine Evidenz, ebenso wenig für eine Verbesserung des Outcomes bei Erkennung vor dem Auftreten klinischer Symptome. In dieser Kohorte wurden vergrößerte abdominelle Lymphknoten im Erhebungszeitraum von 10 Jahren in 2 von 1092 Abdomensonographien gesichtet; in einem Fall wurden sie als Manifestation einer vorkannten chronischen lymphatischen Leukämie, im anderen Fall als Manifestation eines vorkannten metastasierten Harnblasenkarzinoms interpretiert. In einer weiteren Abdomensonographie zeigten sich Pankreasveränderungen, die bei vorkanntem Lymphom auffällig erschienen, sich im nachfolgend durchgeführten MRT jedoch nicht suspekt darstellten. Der Verdacht auf systemische Tumorerkrankungen war damit retrospektiv gesehen ein äußerst seltener Informationsgewinn in routinemäßig durchgeführten Abdomensonographien.

4.2 Echokardiographie

Die Mehrzahl der untersuchten Kollagenosepatienten zeigte in der Echokardiographie Abweichungen vom Normalbefund. Besonders häufig waren Mitralklappeninsuffizienz (36,7% aller Patienten), LV-Funktionsstörungen (21,5%), Erweiterungen des linken Atriums (19,2%) und Aortenklappeninsuffizienz (17,7%). Anders als bei der Abdomensonographie gibt es für die Echokardiographie bereits einige Daten zu Befunden bei Kollagenosen. Diese werden im Folgenden für die einzelnen Diagnosen zusammengefasst und verglichen.

4.2.1 Häufigste erhobene Befunde nach Diagnosen

4.2.1.1 SLE

In dieser Kohorte traten häufig Veränderungen der Herzklappen auf, insbesondere eine Insuffizienz der Mitralklappe (45,8%) oder der Trikuspidalklappe (23,7%). Perikardergüsse waren mit 16,8% der Patienten bei SLE am häufigsten zu sehen, eine Erweiterung des linken Atriums fand sich bei 18,4% der Patienten. Bezüglich der Häufigkeit von Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz sind bereits Daten veröffentlicht worden. Eine Follow-Up-Studie an 69 SLE-Patienten beschrieb eine Mitralklappeninsuffizienz im Verlauf bei 28% der Patienten sowie eine Aortenklappeninsuffizienz bei 7% der Patienten; die mittlere Krankheitsdauer betrug 9 ± 7 Jahre [59]. In unserer Kohorte wiesen 45,8% der Patienten mit SLE eine Insuffizienz der Mitralklappe auf und 13,7% eine Insuffizienz der Aortenklappe, bei einer ähnlichen mittleren Krankheitsdauer ($9,7 \text{ Jahre} \pm 10,2$). Die genannte Studie berichtete ferner, dass Vorhandensein und/oder Ausprägung der Klappenveränderungen sich zwischen den Untersuchungen häufig änderten, ohne dabei eine Beziehung zur aktuellen Krankheitsaktivität aufzuweisen. Auch in unserer Kohorte zeigten sich Mitral- und Aortenklappeninsuffizienz im Verlauf mehrfach untersuchter Patienten zum Teil regredient oder neu auftretend. Die Häufigkeit zeigte sich nicht unterschiedlich in Fällen mit versus ohne Therapieeskalation. Eine Metaanalyse zu Echokardiographiefunden bei SLE [60] befand eine Mitralklappeninsuffizienz für etwa zehnmal häufiger als in einer Kontrollgruppe, sowie das Risiko für Trikuspidal- und Aortenklappeninsuffizienz etwa fünffach erhöht. Der linksatriale sowie enddiastolische linksventrikuläre Durchmesser waren gegenüber der Kontrollgruppe signifikant größer, die linksventrikuläre Auswurffraktion und diastolische Funktion herabgesetzt. Perikardergüsse traten in den Kontrollgruppen nicht auf, dafür in 25,4% der SLE-Patienten. Die Befunde unserer SLE-Patienten zeigten sich also insgesamt im Einklang mit vorbeschriebenen Auffälligkeiten im Echokardiogramm.

4.2.1.2 Sjögren-Syndrom

Beim primären Sjögren-Syndrom standen Insuffizienz der Mitral- und Trikuspidalklappe (37,5% bzw. 24,0%), Aortenklappeninsuffizienz und -sklerose (21,2% bzw. 18,3%) und Störungen der diastolischen linksventrikulären Funktion (18,8%) im Vordergrund. Zur Betrachtung echokardiographischer Befunde bei primärem Sjögren-Syndrom gibt es nur eine weitere Studie mit 107 asymptomatischen Patienten und 112 Kontrollen [61]. Sie erhob ähnliche Befunde: Dort fand sich eine Mitralklappeninsuffizienz bei 32% der Patienten, eine Trikuspidalklappeninsuffizienz

bei 10%, eine Aortenklappeninsuffizienz bei 23% sowie eine verlängerte linksventrikuläre Relaxationszeit. Perikardergüsse wurden in 8% der Patienten beschrieben (6,7% in unserer Kohorte); Zeichen einer paH waren häufiger (22%) als in unserer Kohorte (5,3%). Für Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz beschrieben die Autoren eine Korrelation mit dem Alter der Patienten; auch in unserer Kohorte war ein Anstieg dieser Befunde bei Patienten ab 60 Jahren zu beobachten.

Patienten mit sekundärem Sjögren-Syndrom zeigten in unserer Kohorte ebenfalls häufig eine Insuffizienz der Mitralklappe (38,3%) und Aortenklappe (25,2%); häufig waren auch eine Dilatation des linken Atriums (29,6%), eine LV-Funktionsstörung (28,7%) und eine Aortenklappensklerose (37,4%) zu sehen. Ungewiss ist, zu welchem Anteil diese Veränderungen auf das sekundäre Sjögren-Syndrom zurückgehen. Einerseits hatte diese Diagnosegruppe zu 82% eine rheumatoide Arthritis als Grunderkrankung, die mit LV-Funktionsstörungen einhergehen kann [62] sowie mit Pathologien der Herzklappen vornehmlich des linken Herzens [63]. Andererseits war diese Diagnosegruppe im Mittel am ältesten (61,91 Jahre; Mittelwert der Gesamtkohorte 55,47 Jahre); für die genannten Befunde war ein Anstieg der Häufigkeit in der Gesamtkohorte mit dem Alter der Patienten zu beobachten.

4.2.1.3 Systemische Sklerose

Sowohl Patienten mit diffuser als auch limitierter systemischer Sklerose zeigten in dieser Kohorte häufig eine Mitralklappeninsuffizienz (48,8% bzw. 31,7%), eine Trikuspidalklappeninsuffizienz (36,9% bzw. 35,9%), eine Aortenklappensklerose (31,0% bzw. 22,8%) und eine LV-Funktionsstörung (28,6% bzw. 29,0%). Erweiterungen des linken Atriums waren bei diffuser Verlaufsform häufiger (33,3%) als bei limitierter 13,8%), ebenso Perikardergüsse (17,9% vs. 6,9%) und Anzeichen einer paH (23,8% vs. 11,0%). Gemeinsam mit dem Anti-Jo1-Syndrom war die diffuse systemische Sklerose jene Diagnose, in der sich am häufigsten Einschränkungen der EF (meist zwischen 45% und 55%), eine paH oder eine globale Hypokinesie darstellten. Diastolische Funktionsstörungen wurden bereits mit systemischer Sklerose assoziiert: eine große prospektive Kohortenstudie (n=7655, davon diffus: n=2838, limitiert: n=4481) fand sie bei 17,4% der Patienten (diffus: 18,0%, limitiert: 17,2%) [64] vor.

Die kleine Gruppe an Patienten mit Overlap zur Myositis (n=18, davon 17 mit Echokardiographie) zeigte ebenfalls häufig Insuffizienzen der Trikuspidalklappe (29,4%) oder Mitralklappe (17,6%) und eine Aortenklappensklerose (29,4%); bei je 11,8% traten ein Perikarderguss, eine

Einschränkung der EF und eine Dilatation des rechten Ventrikels auf. Diese Gruppe hatte die geringste mittlere Krankheitsdauer unter allen Diagnosen (1,9 Jahre bei Overlap zu PM (n=15), 0,0 Jahre bei Overlap zu DM (n=3)) und war im Mittel 53,2 Jahre (Overlap zu PM) bzw. 49,0 Jahre (Overlap zu DM) alt. Dies mag darauf hindeuten, dass bei Patienten mit Overlap zwischen systemischer Sklerose und Myositis bereits frühzeitig Pathologien am Herzen sichtbar werden. Eine Subgruppenanalyse von 24 Patienten mit Overlap zu PM aus einer prospektiven Kohortenstudie nennt kardiopulmonale Todesursachen als führend bei Patienten mit dieser Erkrankung und beschreibt geringere kumulative 5- und 10-Jahresüberlebensraten im Vergleich zu Patienten mit systemischer Sklerose ohne Myositis [65]. Interstitielle Lungenerkrankungen werden dort ebenso als häufiger beschrieben (bei 58% der Patienten); in unserer Kohorte wurde eine Lungenbeteiligung bei 46,7% der Patienten beschrieben. Auch eine Fall-Kontrollstudie mit 40 Patienten mit systemischer Sklerose und Myositis (mehrheitlich ohne Nachweis eines PM-Scl-Antikörpers) beschrieb ein gegenüber der SSc ohne Myositis (n=80) erhöhtes Risiko für eine Herzbeteiligung im Sinne einer Herzinsuffizienz, EF-Reduktion unter 60%, Rhythmus- oder Erregungsleitungsstörung und empfahl, auf eine Herzbeteiligung in der Nachsorge regelmäßig zu achten [66]. Eine weitere große, prospektive Studie widmet sich dem Krankheitsverlauf von Patienten mit systemischer Sklerose und zusätzlichem Overlap zu Myositis, MCTD, SLE oder weiteren nicht sklerosespezifischen Antikörpern und Symptomen. Diese Gruppe von 325 Patienten entwickelten eine Herzbeteiligung (definiert als Palpitation, Erregungsleitungsstörung oder diastolische Dysfunktion) oder eine Lungenfibrose früher als Patienten mit limitierter Verlaufsform (n=1598) und später als Patienten mit diffuser SSc (n=997) [67].

4.2.1.4 Myositiden

Für Patienten mit Polymyositis und Dermatomyositis sind insbesondere Störungen der linksventrikulären diastolischen Funktion in mehreren Kohortenstudien vorbeschrieben worden [68–73]. Eine Arbeit betont, dass eine linksventrikuläre diastolische Dysfunktion (LVDD) bereits im frühen Krankheitsverlauf auftreten kann (mittlere Krankheitsdauer der Kohorte: $4,8 \pm 13,19$ Monate, n=46, ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen) [73]. Eine prospektive Kohortenstudie (n=30) über die ersten drei Monate nach Erstdiagnose und Therapiebeginn bemerkte eine Tendenz zur Verschlechterung der diastolischen Funktion bei Verbesserung systolischer Funktionsparameter [70]. In der vorliegenden Studie wurde bei 14,9% aller Myositispatienten eine LVDD im Krankheitsverlauf festgestellt. Auch Herzklappenveränderungen waren sichtbar, insbesondere Mitralklappeninsuffizienz (n=20, 29,9%), Aorten- und Trikuspidalklappeninsuffizienz

(n=9, 13,4% und n=10, 14,9%) und Aortenklappensklerose (n=11, 16,4%). Vergrößerungen des linken Atriums (n=15, 22,4%) und Ventrikels (n=7, 10,4%) fanden sich ebenso. Die Untergruppe mit Anti-Jo1-Syndrom (n=17) zeigte mit 23,5% (n=4) ähnlich häufig Anzeichen einer paH wie Patienten mit diffuser SSc (23,8%, n=20) und unter den Myositiden am häufigsten Perikardergüsse, Einschränkungen der EF (überwiegend leichtgradig), Vergrößerungen des linken Herzens sowie linksventrikuläre und septale Hypertrophie. Dies lässt vermuten, dass diese Untergruppe ein erhöhtes Risiko für kardiale Auffälligkeiten aufweist. Bisher sind zur Herzbeteiligung bei diesen Patienten keine Daten verfügbar; ein erhöhtes Risiko für interstitielle Lungenerkrankungen indes ist in einer Metaanalyse beschrieben worden [74].

4.2.1.5 UCTD

Zu kardialen Auffälligkeiten bei UCTD gibt es bislang kaum Daten. Eine prospektive Kohortenstudie verfolgte 84 Patienten mit UCTD über 5 Jahre nach; eine Herzbeteiligung ließ sich darin nur in drei Patienten finden [75], wobei sich die Definition dieser Organmanifestation auf „endokardiale oder perikardiale Beteiligung“ beschränkt. Die Autoren schlossen, dass das Herz bei UCDT weniger stark betroffen sei als bei anderen Kollagenosen. Eine weitere prospektive Studie (n=665, Follow-Up 5 Jahre) beschrieb Serositis (Perikarditis/Pleuritis) als häufiges Symptom bei UCTD-Patienten (keine Frequenz angegeben) und fand eine Assoziation zum Übergang in einen SLE (RR 7,46, 95% CI 3,68-15,17) [76]. Die Patienten in unserer Kohorte hatten bei einer mittleren Krankheitsdauer von 2,07 Jahren zu 4,5% eine bekannte Herzbeteiligung bei Erstbesuch, mehrheitlich in Form eines Perikardergusses (3,6%). Die häufigsten Echokardiographiebefunde waren Trikuspidal- (21,5%) und Mitralklappeninsuffizienz (21,5%) und linksventrikuläre Funktionsstörungen (21,5%). Reduktionen der EF waren in ähnlicher Frequenz wie bei Patienten mit SLE oder limitierter systemischer Sklerose zu beobachten (10,8%).

4.2.1.6 MCTD

Bei MCTD sind verschiedene kardiale Auffälligkeiten in Kohortenstudien beschrieben worden, darunter Erregungsleitungsstörungen im EKG [77–79] Perikardergüsse [77,78,80], linksventrikuläre Dysfunktion [81,82], Mitralklappenprolaps [77,83] und pulmonal-arterielle Hypertonie [84–86]. Ein systematisches Review von 2014 fand, dass sich bei 12-38% der Patienten echokardiographisch eine subklinische Herzbeteiligung finden lässt, hauptsächlich Perikardergüsse und Mitralklappenprolaps [18]. Das Review berichtet ferner, dass die Mortalität

an kardialen Erkrankungen (ausgenommen paH und Cor pulmonale) in 3 prospektiven Studien (Follow-Up zwischen 13 und 15 Jahren) mit 2,1% rund ein Fünftel der Gesamtmortalität von 10,4% bedingte. Eine pulmonal-arterielle Hypertonie wurde in einer weiteren prospektiven Kohortenstudie (n=179, davon n=25 mit paH) mit einer geringeren 5-Jahres-Überlebensrate assoziiert (73% bei MCTD mit paH vs. 96% bei MCTD ohne paH, $p<0,01$) [86]. In der hier beschriebenen Kohorte zeigten sich ebenfalls Perikardergüsse (9,4%), linksventrikuläre Funktionsstörungen (17,6%) und eine Mitralklappeninsuffizienz (34,1%), aber auch Insuffizienzen der Aortenklappe (20,0%) und Trikuspidalklappe (20,0%) waren häufig.

4.2.2 Schlussfolgerungen zum Einsatz der Echokardiographie

Diese Studie zeigte eine hohe Prävalenz auffälliger Echokardiographiebefunde in allen Kollagenosen. Mehrere dieser Befunde – TI, PI, globale Hypokinesie, Dilatationen jeder Herzhöhle, paH und Perikarderguss - waren signifikant gehäuft bei bekannter Herzbeteiligung im Rahmen der Kollagenose. Dies impliziert, dass die auffälligen Befunde sich nicht allein aus der Wirkung kardiovaskulärer Risikofaktoren erklären lassen, sondern durch die Erkrankung mitbedingt sind. Für Patienten mit SLE, RA und systemischer Sklerose ist die Häufung auffälliger Echokardiographiebefunde bereits bekannt und in Empfehlungen überführt worden: Das kardiovaskuläre Risiko bei RA soll mindestens alle 5 Jahre (EULAR [19]) bestimmt und Patienten mit SSc jährlich auf paH untersucht werden (ESC und ERS [24]); bei SLE sollen kardiovaskuläre Risikofaktoren mindestens jährlich erfasst (EULAR [20]) und relevante Begleiterkrankungen beachtet werden (EULAR [21]). Angesichts der eingangs erörterten Faktoren, die das kardiovaskuläre Risiko bei Kollagenosen erhöhen können, ist es naheliegend, dass auch andere Entitäten von einer Erfassung ihrer kardiovaskulären Risiken und Morbiditäten profitieren. Dementsprechend hat die DGRh 2016 eine dahingehende Empfehlung für alle Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen ausgesprochen [22]. Dies unterstützt die hier vorliegende Untersuchung für Patienten mit Kollagenosen. Insbesondere fanden sich auch pathologische Befunde bei primärem Sjögren-Syndrom, Myositiden und UCTD; für diese Diagnosen waren auffällige Echokardiographiebefunde bislang kaum dokumentiert.

Während die Ergebnisse dieser Studie also die Relevanz unterstreichen, die der Beurteilung kardiovaskulärer Veränderungen zukommt, bleibt fraglich, ob eine regelmäßige Echokardiographie einen Vorteil für alle Patienten bietet. Im kurzfristigen Therapieverlauf des zugehörigen Aufenthaltes waren die Befunde selten entscheidend für die Therapieentscheidung

(73 von 1007 Untersuchungen). Bei den entscheidenden Untersuchungsbefunden waren zudem oft konkrete Fragestellungen vorhanden, etwa die Beurteilung von paH-Anzeichen in Kombination mit dem CT-Thoraxbefund oder die Entwicklung eines Pleuraergusses unter Therapie. Die weiteren häufigen Befunde (Klappenerkrankungen und LVDD) waren nicht assoziiert mit der Notwendigkeit einer Therapieeskalation. Die Echokardiographie ist, ähnlich der Abdomensonographie, somit zunächst eine sinnvolle Ergänzung zur Anamnese, klinischen Untersuchung und laborchemischen sowie immunologischen Befunden. Es wurde versucht, Merkmale zu ermitteln, die auf eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Perikardergusses hindeuten: Er trat gehäuft in Fällen mit Therapieeskalation auf und scheint unter den echokardiographischen Befunden die Krankheitsaktivität am ehesten abzubilden. Patienten mit diffuser systemischer Sklerose, Anti-Jo1-Syndrom und SLE zeigten diesen Befund besonders häufig. Multivariat zeigte sich ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen eines Perikardergusses bei Patienten mit bekannter Herzbeteiligung, früherem Perikarderguss, Dyspnoe, Anämie, einer CRP-Erhöhung und kardiovaskulären Risikofaktoren. Möchte man also den Einsatz der Echokardiographie limitieren, könnten diese Merkmale in der Entscheidung für oder gegen die Diagnostik hilfreich sein.

Denkbar ist jedoch, dass die auffälligen Echokardiographiebefunde prognostisch relevant sind und damit vielleicht nicht die aktuelle, jedoch die langfristige Planung von Therapieeinstellung und Kontrollintervall beeinflussen. Damit ließe sich wiederum ein routinemäßiger Einsatz auch bei asymptomatischen Patienten begründen. Mit den hier vorliegenden retrospektiven Daten lässt sich dieser Aspekt nicht abschätzen; er bedürfte eines prospektiven Designs. Einige Untersuchungen dieser Art wurden bereits angestellt: Beispielsweise wurden Herzklappenpathologien bei SLE mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [59] und eine Regurgitation über die Trikuspidalklappe bei Patienten mit SSc [17]. Abseits von Studien zum Outcome der Patienten mit paH gibt es jedoch noch zu wenige prospektive Studien zu Echokardiographiebefunden, insbesondere für jene Entitäten, bei denen bereits die Prävalenz dieser Befunde spärlich untersucht ist.

4.3 Limitationen

Diese Studie beleuchtet die Häufigkeit auffälliger Befunde in Abdomensonographie und Echokardiographie, mögliche Einflussfaktoren hierauf sowie die Bedeutung im Therapieverlauf. Einige Einschränkungen sollten bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der Häufigkeit der Befunde muss bedacht werden, dass es sich um Patienten handelte, die stationär in einer rheumatologischen Abteilung betreut wurden. Die Häufigkeit der erhobenen Befunde könnte daher höher liegen als in einem Patientenkollektiv, dessen klinische Beeinträchtigung eine ambulante Versorgung erlaubt und daher mutmaßlich geringer ausgeprägt ist. Auch wurden die Patienten nicht dahingehend selektiert, dass Geschlechterverhältnis, Alter, Krankheitsdauer oder Komorbiditäten zwischen den Diagnosegruppen angeglichen würden; es wurde stattdessen versucht, einen Überblick über die Befunde aller untersuchten Patienten im gewählten Zeitraum zu vermitteln. Zuletzt wurde keine Vergleichsgruppe eingeschlossen, mit der die Häufigkeit der Befunde hätte verglichen werden können. Ein Vergleich der Diagnosen untereinander oder mit einer gesunden Kontrollgruppe ist daher nicht sinnvoll abzuleiten. Vielmehr ging es darum, im Falle der Abdomensonographie das Spektrum gesichteter Befunde zu ergründen, da es hierzu keine Vordaten gibt; im Falle der Echokardiographie sollten insbesondere auch Entitäten beschrieben werden, zu deren kardialen Manifestationen es noch wenige Daten gibt.

Die Suche nach Zusammenhängen zwischen Patientenmerkmalen und dem Vorliegen eines Perikardergusses unterlag ebenfalls Einschränkungen. Einige der im Regressionsmodell berücksichtigten Einflussvariablen sind zusammengesetzt. Beispielsweise umfasst die Variable „myokardiale Vorerkrankung“ folgende Erkrankungen: dilatative Kardiomyopathie, Z.n. Myokarditis, Herzinsuffizienz, Wolff-Parkinson-White-Syndrom, Vorhofflimmern, Z.n. Myokardinfarkt. Bei zusammengesetzten Einflussvariablen erfolgte keine unterschiedliche Gewichtung hinsichtlich der Frage, welche oder wie viele der subsummierten Bestandteile vorhanden waren. Der jeweilige Beitrag der einzelnen Bestandteile zum Risiko für das Vorliegen eines Perikardergusses lässt sich folglich nicht benennen. Betreffs der Laborwerte fanden sich in vielen Arztbriefen keine konkreten Messwerte, vor allem nicht bei Werten im Normalbereich. Es wurde sich entschieden, hier auf die Recherche in den Akten zu verzichten und die kategoriale Einteilung in „erhöht“, „erniedrigt“ und „im Normalbereich“ zu übernehmen. Zuletzt musste bei mehrfach erfassten Patienten je eine Untersuchung gewählt werden. Hier wurde unter anderem nach Vollständigkeit der Angaben zu Einflussvariablen gewählt, da fehlende Messwerte in dieser Arbeit nicht implementiert wurden; nachrangig wurde versucht, einen Aufenthalt mit Vorliegen der Zielvariable zu wählen. Die im Regressionsmodell erhaltenen Einflussfaktoren sollten daher insgesamt als Anhaltspunkte dafür verstanden werden, bei welchen Patienten das Auftreten eines Perikardergusses besonders wahrscheinlich ist.

Was die Frage nach Therapierelevanz der durchgeführten Sonographien betrifft, sollten zwei Aspekte bedacht werden. Ein Maß der Therapierelevanz war die Diskussion der Befunde im Arztbrief. Nur sehr selten wurde eine Sonographie hier als ausschlaggebend herausgestellt. Dies sollte jedoch nicht zu dem Schluss verleiten, dass die Sonographie in allen anderen Fällen unwichtig gewesen wäre: zu 75,8% (1546 von 1092 Aufenthalten) fügte sie sich gleichwertig in die anderen klinischen, radiologischen und laborchemischen Befunde ein. Bei diesem großen Anteil lässt sich nicht sagen, ob der Arzt zu derselben therapeutischen Entscheidung gelangt wäre, falls ihm das Sonographieergebnis nicht vorgelegen hätte. Dies leitet über zum zweiten Maß der Therapierelevanz: dem medikamentösen Verlauf. Dieser Parameter ist wenig etabliert in der Aktivitätsbeurteilung von Kollagenosen. Zum SLE gibt es eine Studie, die diesen Parameter eingeschlossen hat [87]; die dortigen Erwägungen zu Medikamenten wurden berücksichtigt bei der Entscheidung, welcher Therapieverlauf als eskalierend eingeschätzt wurde. Hier wurde der Parameter in erster Linie gewählt, weil er für alle Patienten verfügbar war. Probleme mit fehlenden oder unterschiedlichen Aktivitätsscores im Arztbrief wurden dadurch vermieden.

4.4 Zusammenfassung

Diese Arbeit veranschaulicht das Spektrum abdomensonographischer und echokardiographischer Befunde in einer großen Kollagenosenkohorte bei Erstdiagnose und im Verlauf. Beide Untersuchungen ergeben eine Vielzahl an Befunden außerhalb des Normalbefundes, insbesondere die Echokardiographie. Die Mehrzahl der Befunde erzwingt keine unmittelbare therapeutische Konsequenz. Abdomensonographisch überwiegen Befunde mit unsicherem Bezug zur aktuellen Krankheitsaktivität (Hepato- und Splenomegalie sowie Leber- und Pankreasverfettung). In dieser Studie waren diese für den kurzfristigen Verlauf überwiegend nicht relevant; bislang existieren keine Daten, die auf eine Aussagekraft dieser Pathologien im längerfristigen Verlauf hindeuten. Zur Abschätzung der aktuellen Aktivität bietet sich der Pleuraerguss an. Akute Entzündungen der Bauchorgane sind selten und können bei klinischem Verdacht evaluiert werden. Für den Einsatz zur Früherkennung von Lymphomen fehlt die Evidenz zur Eignung der Sonographie sowie für den Vorteil durch präsymptomatische Erkennung. Echokardiographisch waren nur Perikardergüsse assoziiert mit einer Eskalation des medikamentösen Regimes. Jedoch ist vorstellbar, dass auch Befunde, die nicht den unmittelbaren Therapieverlauf beeinflussen mögen, von Relevanz sein können; beispielsweise gibt es erste Daten, die eine prognostische Bedeutung von Herzklappenveränderungen bei Patienten mit SLE nahelegen. Die Daten dieser Arbeit konnten zeigen, dass funktionelle oder strukturelle Auffälligkeiten im Echokardiogramm bei allen Kollagenoseentitäten auftraten. Auch einige häufige abdomensonographische Befunde (Steatosis hepatis, lipomatosis pancreatis, Aortensklerose) können als Hinweis auf ein kardiovaskuläres Risikoprofil verstanden werden. Insgesamt scheint es sinnvoll, die Aussagekraft echokardiographischer Auffälligkeiten hinsichtlich der Morbidität und Mortalität von Kollagenosepatienten in weiteren Studien prospektiv zu untersuchen.

Literaturverzeichnis

1. Klemperer P, Pollack AD, Baehr G. Diffuse collagen disease: Acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. *J Am Med Assoc* [Internet]. 1942;119(4):331–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1942.02830210023006>
2. Maddison PJ. Overlap syndromes and mixed connective tissue disease. *Curr Opin Rheumatol*. 1991/12/01. 1991;3(6):995–1000.
3. Guariento A, Silva MF, Tassetano PS, Rocha SM, Campos LM, Valente M, Silva CA. [Liver and spleen biometrics in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients]. *Rev Bras Reum*. 2015/03/17. 2015;55(4):346–51.
4. Berzigotti A, Frigato M, Manfredini E, Pierpaoli L, Mule R, Tiani C, Zappoli P, Magalotti D, Malavolta N, Zoli M. Liver hemangioma and vascular liver diseases in patients with systemic lupus erythematosus. *World J Gastroenterol*. 2011/11/24. 2011;17(40):4503–8.
5. Kamimura T, Mimori A, Takeda A, Masuyama J, Yoshio T, Okazaki H, Kano S, Minota S. Acute acalculous cholecystitis in systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature. *Lupus*. 1998/08/08. 1998;7(5):361–3.
6. Shiohira Y, Uehara H, Miyazato F, Matsumoto H. [Vasculitis-related acute abdomen in systemic lupus erythematosus--ultrasound appearances in lupus patients with intra-abdominal vasculitis]. *Ryumachi*. 1993/06/01. 1993;33(3):235–41.
7. Neshet G, Breuer GS, Temprano K, Moore TL, Dahan D, Baer A, Alberton J, Izbicki G, Hersch M. Lupus-associated pancreatitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2006/02/08. 2006;35(4):260–7.
8. Alenghat FJ. The Prevalence of Atherosclerosis in Those with Inflammatory Connective Tissue Disease by Race, Age, and Traditional Risk Factors. *Sci Rep*. 2016/02/05. 2016;6:20303.
9. Symmons DP, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2011/06/02. 2011;7(7):399–408. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21629241>
10. Prasad M, Hermann J, Gabriel SE, Weyand CM, Mulvagh S, Mankad R, Oh JK, Matteson EL, Lerman A. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease. *Nat Rev Cardiol*. 2014/12/24. 2015;12(3):168–76.
11. Leong KH, Koh ET, Feng PH, Boey ML. Lipid profiles in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1994/07/01. 1994;21(7):1264–7.
12. Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, Bombardier C, Cannon C, Farkouh ME, FitzGerald GA, Goss P, Halls H, Hawk E, Hawkey C, Hennekens C, Hochberg M, Holland LE, Kearney PM, Laine L, Lanus A, Lance P, Laupacis A, Oates J, Patrono C, Schnitzer TJ, Solomon S, Tugwell P, Wilson K, Wittes J, Baigent C. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013/06/04. 2013;382(9894):769–79.
13. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, Juni P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *Bmj*. 2011/01/13. 2011;342:c7086.
14. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol*. 1997/03/01. 1997;24(3):445–51.
15. Hermansen ML, Lindhardsen J, Torp-Pedersen C, Faurschou M, Jacobsen S. The risk of cardiovascular morbidity and cardiovascular mortality in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a Danish nationwide population-based cohort study. *Rheumatol*. 2017/01/06. 2017;
16. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus*. 2016/01/27. 2016;25(7):727–34.
17. Kolto G, Faludi R, Aradi D, Bartos B, Kumanovics G, Minier T, Czirjak L, Komocsi A. Impact of cardiac involvement on the risk of mortality among patients with systemic sclerosis: a 5-year follow-up of a single-center cohort. *Clin Rheumatol*. 2013/08/15. 2014;33(2):197–205.
18. Ungprasert P, Wannarong T, Panichsillapakit T, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Ahmed S, Raddatz DA. Cardiac involvement in mixed connective tissue disease: a systematic review. *Int J Cardiol*. 2014/01/18. 2014;171(3):326–30.
19. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, Kvien TK, Dougados M, Radner H, Atzeni F, Primdahl J, Södergren A, Wallberg Jonsson S, van Rompay J, Zabalan C, Pedersen TR, Jacobsson L, de Vlam K, Gonzalez-Gay MA, Semb AG, Kitas GD, Smulders YM, Szekanecz Z, Sattar N, Symmons DPM, Nurmohamed MT. 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* [Internet]. 2016;76(1):17. Available from: <http://ard.bmj.com/content/76/1/17.abstract>
20. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, Cervera R, Doria A, Jayne D, Khamashta

- MA, Kuhn A, Gordon C, Petri M, Rekvig OP, Schneider M, Sherer Y, Shoenfeld Y, Smolen JS, Talarico R, Tincani A, van Vollenhoven RF, Ward MM, Werth VP, Carmona L. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2017 Nov 25];69(7):1269. Available from: <http://ard.bmj.com/content/69/7/1269.abstract>
21. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, Font J, Gilboe IM, Houssiau F, Huizinga T, Isenberg D, Kallenberg CGM, Khamashta M, Piette JC, Schneider M, Smolen J, Sturfelt G, Tincani A, van Vollenhoven R, Gordon C, Boumpas DT, Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2008 Feb [cited 2018 Oct 7];67(2):195–205. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.2007.070367>
 22. Fiehn C, Herzer P, Holle J, Iking-Konert C, Krause A, Krüger K, Märker-Hermann E, Rautenstrauch J, Schneider M. Klug entscheiden: . . . in der Rheumatologie. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2016;113(24):1154-. Available from: <http://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=180051>
 23. Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoan M, Badesch DB, Miller DP, Nicolls MR, Zamanian RT. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest*. 2010/05/29. 2010;138(6):1383–94.
 24. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M, Aboyans V, Vaz Carneiro A, Achenbach S, Agewall S, Allanore Y, Asteggiano R, Paolo Badano L, Albert Barbera J, Bouvaist H, Bueno H, Byrne RA, Carerj S, Castro G, Erol C, Falk V, Funck-Brentano C, Gorenflo M, Granton J, Iung B, Kiely DG, Kirchhof P, Kjellstrom B, Landmesser U, Lekakis J, Lionis C, Lip GY, Orfanos SE, Park MH, Piepoli MF, Ponikowski P, Revel MP, Rigau D, Rosenkranz S, Voller H, Luis Zamorano J. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endor. *Eur Hear J*. 2015/09/01. 2016;37(1):67–119.
 25. Matsumoto T, Yoshimine T, Shimouchi K, Shiota H, Kuwabara N, Fukuda Y, Hoshi T. The liver in systemic lupus erythematosus: pathologic analysis of 52 cases and review of Japanese Autopsy Registry Data. *Hum Pathol*. 1992/10/01. 1992;23(10):1151–8.
 26. Grover S, Rastogi A, Singh J, Rajbongshi A, Bihari C. Spectrum of Histomorphologic Findings in Liver in Patients with SLE: A Review. *Hepat Res Treat*. 2014/08/20. 2014;2014:562979.
 27. Hallegua DS, Venuturupalli S. Chapter 33 - Gastrointestinal and Hepatic Manifestations A2 - Wallace, Daniel J. In: Hahn BH, editor. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes (Eighth Edition)* [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2013. p. 415–25. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437718935000339>
 28. Takahashi A, Abe K, Yokokawa J, Iwade H, Kobayashi H, Watanabe H, Irisawa A, Ohira H. Clinical features of liver dysfunction in collagen diseases. *Hepatol Res*. 2010/10/01. 2010;40(11):1092–7.
 29. Della Corte C, Mosca A, Majo F, Lucidi V, Panera N, Giglioni E, Monti L, Stronati L, Alisi A, Nobili V. Nonalcoholic fatty pancreas disease and Nonalcoholic fatty liver disease: more than ectopic fat. *Clin Endocrinol*. 2015/07/24. 2015;83(5):656–62.
 30. van Geenen EJ, Smits MM, Schreuder TC, van der Peet DL, Bloemena E, Mulder CJ. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease. *Pancreas*. 2010/09/28. 2010;39(8):1185–90.
 31. Yu TY, Wang CY. Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. *J Diabetes Investig*. 2017/04/04. 2017;
 32. Tariq H, Nayudu S, Akella S, Glandt M, Chilimuri S. Non-Alcoholic Fatty Pancreatic Disease: A Review of Literature. *Gastroenterol Res*. 2017/01/07. 2016;9(6):87–91.
 33. Singh RG, Yoon HD, Wu LM, Lu J, Plank LD, Petrov MS. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Metabolism*. 2017/03/14. 2017;69:1–13.
 34. Medeiros MM, Xavier de Oliveira IM, Ribeiro AT. Prevalence of metabolic syndrome in a cohort of systemic lupus erythematosus patients from Northeastern Brazil: association with disease activity, nephritis, smoking, and age. *Rheumatol Int*. 2015/07/08. 2016;36(1):117–24.
 35. Parker B, Bruce I. SLE and metabolic syndrome. *Lupus*. 2013/10/08. 2013;22(12):1259–66.
 36. Zhang J, Fu L, Shi J, Chen X, Li Y, Ma B, Zhang Y. The risk of metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2013/11/10. 2013;8(10):e78151.
 37. Parker B, Urowitz MB, Gladman DD, Lunt M, Bae SC, Sanchez-Guerrero J, Romero-Diaz J, Gordon C, Wallace DJ, Clarke AE, Bernatsky S, Ginzler EM, Isenberg DA, Rahman A, Merrill JT, Alarcon GS, Fessler BJ, Fortin PR, Hanly JG, Petri M, Steinsson K, Dooley MA, Manzi S, Khamashta MA, Ramsey-Goldman R,

- Zoma AA, Sturfelt GK, Nived O, Aranow C, Mackay M, Ramos-Casals M, van Vollenhoven RF, Kalunian KC, Ruiz-Irastorza G, Lim S, Kamen DL, Peschken CA, Inanc M, Bruce IN. Clinical associations of the metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Ann Rheum Dis*. 2012/09/05. 2013;72(8):1308–14.
38. Fernandez-Friera L, Penalvo JL, Fernandez-Ortiz A, Ibanez B, Lopez-Melgar B, Laclaustra M, Oliva B, Mocoora A, Mendiguren J, Martinez de Vega V, Garcia L, Molina J, Sanchez-Gonzalez J, Guzman G, Alonso-Farto JC, Guallar E, Civeira F, Sillesen H, Pocock S, Ordovas JM, Sanz G, Jimenez-Borreguero LJ, Fuster V. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation*. 2015/04/18. 2015;131(24):2104–13.
 39. Otaki Y, Gransar H, Cheng VY, Dey D, Labounty T, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Maffei E, Raff G, Shaw LJ, Villines TC, Dunning A, Cury RC, Feuchtner G, Kim YJ, Leipsic J, Berman DS, Min JK. Gender differences in the prevalence, severity, and composition of coronary artery disease in the young: a study of 1635 individuals undergoing coronary CT angiography from the prospective, multinational confirm registry. *Eur Hear J Cardiovasc Imaging*. 2014/12/30. 2015;16(5):490–9.
 40. Karpouzias GA. Chapter 34 - Hematologic and Lymphoid Abnormalities in SLE A2 - Wallace, Daniel J. In: Hahn BH, editor. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes (Eighth Edition)* [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2013. p. 426–37. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437718935000340>
 41. Kaiser IH. The specificity of periarterial fibrosis of the spleen in disseminated lupus erythematosus. *Am Hear J* [Internet]. 1943;25(1):137. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8703\(43\)90405-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8703(43)90405-3)
 42. Zhao J, Bai W, Zhu P, Zhang X, Liu S, Wu L, Ma L, Bi L, Zuo X, Sun L, Huang C, Tian X, Li M, Zhao Y, Zeng X. Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry VII: prevalence and clinical significance of serositis in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016/01/15. 2016;25(6):652–7.
 43. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1997/10/27. 1997 Sep [cited 2017 Nov 25];40(9):1725. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9324032>
 44. Heaton KW, Braddon FE, Mountford RA, Hughes AO, Emmett PM. Symptomatic and silent gall stones in the community. *Gut*. 1991/03/01. 1991;32(3):316–20.
 45. Shabanzadeh DM, Sorensen LT, Jorgensen T. A Prediction Rule for Risk Stratification of Incidentally Discovered Gallstones: Results From a Large Cohort Study. *Gastroenterology*. 2015/09/17. 2016;150(1):156–167.e1.
 46. Mok CC. Investigations and management of gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Best Pr Res Clin Rheumatol*. 2005/09/10. 2005;19(5):741–66.
 47. Medina F, Ayala A, Jara LJ, Becerra M, Miranda JM, Fraga A. Acute abdomen in systemic lupus erythematosus: the importance of early laparotomy. *Am J Med*. 1997/08/01. 1997;103(2):100–5.
 48. Kirby JM, Jhaveri KS, Maizlin Z V, Midia M, Haider E, Khalili K. Abdominal manifestations of systemic lupus erythematosus: spectrum of imaging findings. *Can Assoc Radiol J*. 2009/07/14. 2009;60(3):121–32.
 49. Schafer VS, Fleck M, Ehrenstein B, Peters AK, Hartung W. Impact of esophagogastroduodenoscopy and ileocolonoscopy on diagnosis and therapy in patients with rheumatic diseases—a retrospective cohort study. *Mod Rheumatol*. 2015/11/04. 2016;26(4):594–7.
 50. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005/11/17. 2005;165(20):2337–44.
 51. Baecklund E, Sundstrom C, Ekblom A, Catrina AI, Biberfeld P, Feltelius N, Klareskog L. Lymphoma subtypes in patients with rheumatoid arthritis: increased proportion of diffuse large B cell lymphoma. *Arthritis Rheum*. 2003/06/10. 2003;48(6):1543–50.
 52. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheum*. 1999/08/14. 1999;42(8):1765–72.
 53. Ekstrom Smedby K, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martinez-Maza O, Turner J, Hjalgrim H, Vineis P, Seniori Costantini A, Bracci PM, Holly EA, Willett E, Spinelli JJ, La Vecchia C, Zheng T, Becker N, De Sanjose S, Chiu BC, Dal Maso L, Cocco P, Maynadie M, Foretova L, Staines A, Brennan P, Davis S, Severson R, Cerhan JR, Breen EC, Birmann B, Grulich AE, Cozen W. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood*. 2008/02/12. 2008;111(8):4029–38.
 54. Beyer D, Peters PE. Real-time ultrasonography—an efficient screening method for abdominal and pelvic lymphadenopathy. *Lymphology*. 1980/09/01. 1980;13(3):142–9.
 55. Neumann CH, Robert NJ, Rosenthal D, Canellos G. Clinical value of ultrasonography for the management of

- non-Hodgkin lymphoma patients as compared with abdominal computed tomography. *J Comput Assist Tomogr.* 1983/08/01. 1983;7(4):666–9.
56. Christian Buske Michael Herold, Andreas Lohri, Peter Neumeister, Wolfgang Willenbacher MD. Leitlinie: Follikuläres Lymphom ICD-10 C82.- [Internet]. Vol. 2017. www.onkopedia.com: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2017. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@view/html/index.html>
 57. Ulrich Dührsen Norbert Schmitz MAF. Leitlinie: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom [Internet]. Vol. 2017. www.onkopedia.com: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2014. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/html/index.html#litID0ELRAE>
 58. Cohen JB, Flowers CR. Optimal disease surveillance strategies in non-Hodgkin lymphoma. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2015/02/20. 2014;2014(1):481–7.
 59. Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 1996/11/07. 1996;335(19):1424–30.
 60. Chen J, Tang Y, Zhu M, Xu A. Heart involvement in systemic lupus erythematosus: a systemic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2016/08/10. 2016;35(10):2437–48.
 61. Vassiliou VA, Moysakakis I, Boki KA, Moutsopoulos HM. Is the heart affected in primary Sjogren's syndrome? An echocardiographic study. *Clin Exp Rheumatol.* 2008/03/11. 2008;26(1):109–12.
 62. Aslam F, Bandeali SJ, Khan NA, Alam M. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis: a meta-analysis and systematic review. *Arthritis Care Res.* 2012/09/25. 2013;65(4):534–43.
 63. Roldan CA, DeLong C, Qualls CR, Crawford MH. Characterization of valvular heart disease in rheumatoid arthritis by transesophageal echocardiography and clinical correlates. *Am J Cardiol.* 2007/07/31. 2007;100(3):496–502.
 64. Meier FM, Frommer KW, Dinser R, Walker UA, Czirjak L, Denton CP, Allanore Y, Distler O, Riemekasten G, Valentini G, Muller-Ladner U. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2012/05/23. 2012;71(8):1355–60.
 65. Bhansing KJ, van Riel PL, van Engelen BG, Franssen J, Vonk MC. Patients with Systemic Sclerosis/polymyositis Overlap Have a Worse Survival Rate Than Patients Without It. *J Rheumatol.* 2016/08/17. 2016;43(10):1838–43.
 66. Ranque B, Berezne A, Le-Guern V, Pagnoux C, Allanore Y, Launay D, Hachulla E, Authier FJ, Gherardi R, Kahan A, Cabane J, Guillemin L, Mouthon L. Myopathies related to systemic sclerosis: a case-control study of associated clinical and immunological features. *Scand J Rheumatol.* 2010/08/24. 2010;39(6):498–505.
 67. Moinsadeh P, Aberer E, Ahmadi-Simab K, Blank N, Distler JH, Fierlbeck G, Genth E, Guenther C, Hein R, Henes J, Herich L, Herrgott I, Koetter I, Kreuter A, Krieg T, Kuhr K, Lorenz HM, Meier F, Melchers I, Mensing H, Mueller-Ladner U, Pfeiffer C, Riemekasten G, Sardy M, Schmalzing M, Sunderkoetter C, Susok L, Tarner IH, Vaith P, Worm M, Wozel G, Zeidler G, Hunzelmann N. Disease progression in systemic sclerosis-overlap syndrome is significantly different from limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2014/01/07. 2015;74(4):730–7.
 68. Diederichsen LP, Simonsen JA, Diederichsen AC, Hvidsten S, Hougaard M, Junker P, Sondergaard K, Lundberg IE, Tvede N, Sandgaard NC, Christensen AF, Dreyer L, Kay S, Eskerud KS, Petersen H, Ejstrup L, Jacobsen S. Cardiac Abnormalities in Adult Patients With Polymyositis or Dermatomyositis as Assessed by Noninvasive Modalities. *Arthritis Care Res.* 2015/10/27. 2016;68(7):1012–20.
 69. Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JI, Sanchez L, Rosas E, Suarez-Almazor M, Cardona-Munoz C, Ramos-Remus C. Cardiac manifestations in dermato-polymyositis. *Clin Exp Rheumatol.* 1996/07/01. 1996;14(4):373–9.
 70. Peter A, Balogh A, Szilagy S, Faludi R, Nagy-Vincze M, Edes I, Danko K. Echocardiographic abnormalities in new-onset polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2014/12/01. 2015;42(2):272–81.
 71. Plazak W, Kopec G, Tomkiewicz-Pajak L, Rubis P, Dziedzic H, Suchon E, Kostkiewicz M, Olszowska M, Musial J, Podolec P. Heart structure and function in patients with generalized autoimmune diseases: echocardiography with tissue Doppler study. *Acta Cardiol.* 2011/05/20. 2011;66(2):159–65.
 72. Wang H, Liu HX, Wang YL, Yu XQ, Chen XX, Cai L. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with dermatomyositis without clinically evident cardiovascular disease. *J Rheumatol.* 2014/01/17. 2014;41(3):495–500.
 73. Lu Z, Wei Q, Ning Z, 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. *J Rheumatol.* 2013/08/03. 2013;40(9):1572–7.
 74. Zhang L, Wu G, Gao D, Liu G, Pan L, Ni L, Li Z, Wang Q. Factors Associated with Interstitial Lung Disease in Patients with Polymyositis and Dermatomyositis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016/05/14. 2016;11(5):e0155381.
 75. Danielli MG, Fraticelli P, Salvi A, Gabrielli A, Danielli G. Undifferentiated connective tissue disease: natural

- history and evolution into definite CTD assessed in 84 patients initially diagnosed as early UCTD. *Clin Rheumatol*. 1998/08/07. 1998;17(3):195–201.
76. Bodolay E, Csiki Z, Szekanez Z, Ben T, Kiss E, Zeher M, Szucs G, Danko K, Szegedi G. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Exp Rheumatol*. 2003/07/09. 2003;21(3):313–20.
 77. Alpert MA, Goldberg SH, Singsen BH, Durham JB, Sharp GC, Ahmad M, Madigan NP, Hurst DP, Sullivan WD. Cardiovascular manifestations of mixed connective tissue disease in adults. *Circulation*. 1983/12/01. 1983;68(6):1182–93.
 78. Oetgen WJ, Mutter ML, Lawless OJ, Davia JE. Cardiac abnormalities in mixed connective tissue disease. *Chest*. 1983/02/01. 1983;83(2):185–8.
 79. Rebollar-Gonzalez V, Torre-Delgadillo A, Orea-Tejeda A, Ochoa-Perez V, Navarrete-Gaona R, Asensio-Lafuente E, Dorantes-Garcia J, Narvaez R, Rangel-Pena AM, Hernandez-Reyes P, Oseguera-Moguel J. Cardiac conduction disturbances in mixed connective tissue disease. *Rev Invest Clin*. 2001/10/16. 2001;53(4):330–4.
 80. Leung WH, Wong KL, Lau CP, Wong CK, Cheng CH, Tai YT. Echocardiographic identification of mitral valvular abnormalities in patients with mixed connective tissue disease. *J Rheumatol*. 1990/04/01. 1990;17(4):485–8.
 81. Leung WH, Wong KL, Lau CP, Wong CK, Cheng CH, Tai YT. Doppler-echo evaluation of left ventricular diastolic filling in patient with mixed connective tissue disease. *Cardiology*. 1990/01/01. 1990;77(2):93–100.
 82. Vegh J, Hegedus I, Szegedi G, Zeher M, Bodolay E. Diastolic function of the heart in mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol*. 2006/07/26. 2007;26(2):176–81.
 83. Comens SM, Alpert MA, Sharp GC, Pressly TA, Kelly DL, Hazelwood SE, Mukerji V. Frequency of mitral valve prolapse in systemic lupus erythematosus, progressive systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Am J Cardiol*. 1989/02/01. 1989;63(5):369–70.
 84. Gunnarsson R, Andreassen AK, Molberg O, Lexberg AS, Time K, Dhainaut AS, Bertelsen LT, Palm O, Irgens K, Becker-Merok A, Nordeide JL, Johnsen V, Pedersen S, Proven A, Garabet LS, Garen T, Aalokken TM, Gilboe IM, Gran JT. Prevalence of pulmonary hypertension in an unselected, mixed connective tissue disease cohort: results of a nationwide, Norwegian cross-sectional multicentre study and review of current literature. *Rheumatol*. 2013/02/15. 2013;52(7):1208–13.
 85. Wigley FM, Lima JA, Mayes M, McLain D, Chapin JL, Ward-Able C. The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologists (the UNCOVER study). *Arthritis Rheum*. 2005/06/30. 2005;52(7):2125–32.
 86. Vegh J, Szodoray P, Kappelmayer J, Csipo I, Udvardy M, Lakos G, Aleksza M, Soltesz P, Szilagy A, Zeher M, Szegedi G, Bodolay E. Clinical and immunoserological characteristics of mixed connective tissue disease associated with pulmonary arterial hypertension. *Scand J Immunol*. 2006/06/21. 2006;64(1):69–76.
 87. Yee CS, Farewell V, Isenberg DA, Rahman A, Teh LS, Griffiths B, Bruce IN, Ahmad Y, Prabu A, Akil M, McHugh N, D’Cruz D, Khamashta MA, Maddison P, Gordon C. British Isles Lupus Assessment Group 2004 index is valid for assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007/12/01. 2007;56(12):4113–9.
 88. Schäfer VS, Weiß K, Krause A, Schmidt WA. Does Erythrocyte Sedimentation Rate Reflect Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematoses? Correlation with Acute Phase Reactants, Immunological Parameters and Proteinuria [Abstract]. Vol. 76, suppl, *Ann Rheum Dis*. 2017. p. 1239.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Katharina Weiß, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Befunde und Therapierelevanz von Abdomensonographie und Echokardiographie bei Patienten mit Kollagenosen: eine retrospektive Kohortenstudie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit meinem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum: 27.06.2019

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

1. Schäfer VS, Weiss K, Krause A, Schmidt WA. Does Erythrocyte Sedimentation Rate Reflect and Discriminate Flare from Infection in Systemic Lupus Erythematosus? Correlation with Clinical and Laboratory Parameters of Disease Activity [abstract]. Vol. 69, Arthritis Rheumatol. WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA; 2017.
2. Schäfer VS, Weiss K, Krause A, Schmidt WA. Prevalence of Echocardiographic Findings in Connective Tissue Diseases – a Retrospective Cohort Study [abstract] [Internet]. Vol. 69, Arthritis Rheumatol. WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA; 2017 [cited 2018 Jan 8]. Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/prevalence-of-echocardiographic-findings-in-connective-tissue-diseases-a-retrospective-cohort-study/>
3. Schäfer VS, Weiß K, Krause A, Schmidt WA. Does Erythrocyte Sedimentation Rate Reflect Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus? Correlation with Acute Phase Reactants, Immunological Parameters and Proteinuria [Abstract]. Vol. 76, suppl, Ann Rheum Dis. 2017. p. 1239.
4. Weiss K, Schmidt WA, Krause A, Schäfer VS. FRI0572 Prevalence of echocardiographic findings in connective tissue diseases – a retrospective cohort study. Ann Rheum Dis [Internet]. 2018 Jun 1;77(Suppl 2):810 LP-810. Available from: http://ard.bmj.com/content/77/Suppl_2/810.2.abstract
5. Schäfer VS, Weiß K, Krause A, Schmidt WA. Does erythrocyte sedimentation rate reflect and discriminate flare from infection in systemic lupus erythematosus? Correlation with clinical and laboratory parameters of disease activity. Clin Rheumatol [Internet]. 2018 Jul 14 [cited 2018 Nov 5];37(7):1835–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29656375>

Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Katharina Weiß hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1 und 2:

Schäfer VS, Weiss K, Krause A, Schmidt WA. Does Erythrocyte Sedimentation Rate Reflect and Discriminate Flare from Infection in Systemic Lupus Erythematosus? Correlation with Clinical and Laboratory Parameters of Disease Activity [abstract]. Vol. 69, Arthritis Rheumatol. WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA; 2017.

Schäfer VS, Weiß K, Krause A, Schmidt WA. Does Erythrocyte Sedimentation Rate Reflect Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus? Correlation with Acute Phase Reactants, Immunological Parameters and Proteinuria [Abstract]. Vol. 76, suppl, Ann Rheum Dis. 2017. p. 1239.

Dieser Abstract ist eine Teilauswertung der Daten und thematisiert Erhöhungen der BSG und des CRP bei Patienten mit SLE mit Schub, mit Infektion, mit beiden und mit keiner der beiden Konditionen. Er wurde bei den Kongressen der EULAR und des ACR 2017 als Abstract

angenommen. Für die statistischen Berechnungen, alle enthaltenen Tabellen sowie die Textstruktur zeichne ich verantwortlich. Aus dem Abstract entstand das folgende Paper:

Publikation 3:

Schäfer VS, Weiß K, Krause A, Schmidt WA. Does erythrocyte sedimentation rate reflect and discriminate flare from infection in systemic lupus erythematosus? Correlation with clinical and laboratory parameters of disease activity. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2018 Jul 14 [cited 2018 Nov 5];37(7):1835–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29656375>

Auch hier habe ich die statistischen Berechnungen sowie das Erstellen von Abbildungen und Tabellen übernommen. Die Literaturrecherche und das Schreiben des Textes entstanden in Arbeitsteilung mit Herrn Dr. Valentin Schäfer.

Publikation 4 und 5:

Schäfer VS, Weiss K, Krause A, Schmidt WA. Prevalence of Echocardiographic Findings in Connective Tissue Diseases – a Retrospective Cohort Study [abstract] [Internet]. Vol. 69, *Arthritis Rheumatol*. WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA; 2017 [cited 2018 Jan 8]. Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/prevalence-of-echocardiographic-findings-in-connective-tissue-diseases-a-retrospective-cohort-study/>

Weiss K, Schmidt WA, Krause A, Schäfer VS. FRI0572 Prevalence of echocardiographic findings in connective tissue diseases – a retrospective cohort study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2018 Jun 1;77(Suppl 2):810 LP-810. Available from: http://ard.bmj.com/content/77/Suppl_2/810.2.abstract

Dieser Abstract beschreibt die Befundhäufigkeit der Echokardiographiebefunde, Befundänderungen im Krankheitsverlauf und die Assoziation zur Therapieeskalation. Er wurde beim Kongress des ACR 2017 und beim Kongress der EULAR 2018 als Abstract und Posterpräsentation angenommen. Ich habe die statistischen Berechnungen, Erstellung von Abbildungen und Tabellen sowie den Entwurf der Texte für Abstract und Poster übernommen.

Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Wolfgang Schmidt, danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die engagierte Betreuung. Herrn Dr. Valentin Schäfer möchte ich danken für die fachliche und persönliche Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit. Mein Dank gilt auch Herrn Bernd Schicke für seine engagierte Einführung in die Statistik und die Hilfe bei der Berechnung der statistischen Daten.