

Aus der Klinik für Geriatrie und Altersmedizin der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss von Mangelernährung, Sarkopenie und depressiver Symptomatik
auf die Lebensqualität bei Patienten mit Systemischer Sklerose

Zur Erlangung des Doktorgrades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Emelina Preis
Aus Kurganinsk/RU

Datum der Promotion: 18.12.2020

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
Abstract	1
Abstract	2
1. Einleitung.....	3
2. Methoden	4
3. Ergebnisse	8
4. Diskussion.....	10
Literaturliste	13
Eidesstattliche Versicherung	19
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	20
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	21
Publikation I	21
Publikation II.....	29
Publikation III	35
Lebenslauf	45
Komplette Publikationsliste	49
Danksagung.....	50

Zusammenfassung

Abstract

Einleitung: Das Ziel dieser Studien war die Untersuchung einer Kohorte von Patienten mit Systemischer Sklerose (SSc) auf die Prävalenz von Mangelernährung, Sarkopenie und depressiver Symptomatik. Des Weiteren wurde der Einfluss der genannten Parameter auf die Lebensqualität von Betroffenen betrachtet.

Methoden: 129 (Publikation I und Publikation II) bzw. 94 Patienten (Publikation III) wurden einer klinischen Evaluierung im Rahmen von drei Querschnittstudien unterzogen. Sarkopenie wurde anhand der Kriterien der European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)(1) definiert. Zur Messung der Muskelkraft, eines der Kriterien für Sarkopenie, wurden die Handkraft mithilfe des Jamar Dynamometers sowie die Knieextensionskraft mit dem Digimax Dynamometer erfasst. Die Bestimmung der Körperzusammensetzung erfolgte durch die Bioimpedanzanalyse (BIA). Das Risiko für eine Mangelernährung bei unseren Patienten wurde mittels des Malnutrition Universal Screening Tools (MUST)(2) und die Depressivität anhand des Major Depression Inventory (MDI)(3) erhoben. Zur Einschätzung der körperlichen Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität absolvierten alle Studienteilnehmer den Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ)(4, 5) sowie den Short-Form 36 Health Survey (SF-36)(6). Mit dem Manual Ability Questionnaire (ABILHAND)(7) wurde die Schwere der krankheitsbezogenen Dysfunktionalität und mit dem International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)(8) wurde die physische Aktivität bei der Arbeit oder bei alltäglichen Aktivitäten ermittelt. Die statistischen Daten wurden in SPSS, Version 23.0.0.2 (IBM USA), mithilfe des Chi-Quadrat-Tests, des Mann-Whitney-U-Tests sowie mittels Korrelationsberechnungen und linearer Regressionsanalyse erfasst und analysiert.

Ergebnisse: 129 (Publikation I und II), davon über 90% weiblich bzw. 94 Patienten (Publikation II), davon 87 % Frauen, wurden in die Studien eingeschlossen. Das mittlere Alter lag bei $59,1 \pm 13,8$ Jahren (Publikation I und II) bzw. bei $58,3 \pm 13,6$ Jahren (Publikation III). Die Prävalenz von Sarkopenie betrug 22,5 %; 10,9 % der Erkrankten waren mangelernährt und 22,3 % der Patienten wiesen depressive Symptome auf. Die Lebensqualität war bei all diesen Gruppen gegenüber der jeweiligen Vergleichsgruppe (nicht sarkopen; nicht mangelernährt; keine depressive Symptomatik) signifikant reduziert.

Schlussfolgerung: Mangelernährung, Sarkopenie und Depressivität bei Patienten mit SSc sind signifikant assoziiert mit reduzierter Lebensqualität. Demzufolge sind Standard-Screening-

Tools zur besseren Erfassung der genannten Parameter in möglichst frühen Stadien erforderlich, um die damit verbundenen negativen Auswirkungen gering zu halten und damit die Krankheitsprognose zu verbessern.

Abstract

Objectives: The aim of the studies described below was to evaluate the prevalence of sarcopenia, malnutrition and depressive symptoms and their impact on the quality of life in patients with systemic sclerosis (SSc).

Methods: One hundred and twenty-nine (94 in study III) SSc patients of the Department of Rheumatology and Clinical Immunology of Charité - Universitätsmedizin Berlin were subjected to clinical evaluation and investigation with standardized assessment tools. Sarcopenia was defined according to the criteria of the European Working Group on Sarcopenia in Older People(1); and muscle strength was measured by handgrip strength (using a Jamar dynamometer) and knee extension strength (Digimax dynamometer). Body composition was evaluated by means of bioelectrical impedance analysis. The prevalence of malnutrition was evaluated by means of the Malnutrition Universal Screening Tool(2);the occurrence of depressive symptoms was evaluated using the Major Depression Inventory(3). Physical activity and quality of life were assessed by using the Short-Form 36 Health Survey(6) and the Scleroderma Health Assessment Questionnaire(4, 5). To examine disease-related dysfunctionality in the activities of daily life, we used the International Physical Activity Questionnaire(8) and the Manual Ability Questionnaire(7). Statistical analyses were conducted using SPSS Version 23.0.0.2 (IBM USA) and employed the chi-square test, the Mann-Whitney U test, and correlation and linear regression analyses.

Results: One hundred and twenty-nine patients (ninety-four in study III) fulfilled the inclusion criteria. Their mean age was 59.1 ± 13.8 years ($58,3 \pm 13,6$ years in study III). Among the patients assessed, the prevalence of sarcopenia was 22.9%, malnutrition was found in 10.9% of them and 22.3% (all of them women) had depressive symptoms. Compared to their respective peer groups, quality of life was significantly lower for malnourished patients, sarcopenic patients, and patients with depressive symptoms.

Conclusions: Malnutrition, sarcopenia and depressiveness are significantly associated with decreased quality of life in patients with SSc. Considering these results, it is necessary to develop standardized screening tools in order to be able to diagnose and to treat malnutrition, sarcopenia and depression in their early stages to avoid a negative disease outcome.

1. Einleitung

Die Systemische Sklerose (SSc) ist eine chronische autoinflammatorische Bindegewebserkrankung mit bisher ungeklärter Ätiologie. Dabei kann die Entzündung alle Organe, u. a. die Haut, den Gastrointestinaltrakt und die Muskulatur betreffen, woraus diverse somatische Symptome wie Dysphagie, Malabsorption, Verlust der Muskelkraft und Schmerzen, aber auch damit einhergehende psychische Symptome wie Fatigue und Depressivität resultieren können (9) (10). Studien zufolge weist ein hoher Prozentsatz der Patienten mit SSc einen Entzündungsprozess und damit eine Krankheitsbeteiligung des Gastrointestinaltraktes auf(11), sodass aufgrund der daraus resultierenden Absorptions- und Verdauungsstörungen, der Ernährungsstatus der Betroffenen zunehmend in den Fokus der Forschung rückt. Murtaugh et al. untersuchten den Ernährungsstatus sowie die gastrointestinale Symptomatik von Patienten mit SSc und fanden heraus, dass 37,5 % der Erkrankten ein moderates bis hohes Risiko für Mangelernährung aufwiesen(12). Auch in der Studie von Baron et al. wurde der Ernährungsstatus von 586 Patienten der Canadian Scleroderma Research Group Registry mithilfe des MUST(2) untersucht. Hier zeigte sich eine Prävalenz der Mangelernährung von 18 % (11). Krause et al. ermittelten sogar eine Prävalenz von 55,7 % (13). Die Mangelernährung stand ebenfalls in der Studie von Cereda et al. im Vordergrund. Die Autoren fanden zusätzlich heraus, dass mangelernährte Patienten eine signifikant höhere Mortalität aufweisen(14). Mangelernährung, aber auch die primäre muskuläre Beteiligung, die bei über 90 % der Patienten mit SSc auftritt(15), können zudem zu Muskelschwund und damit allgemeinem Funktionalitätsverlust der Betroffenen führen. Laut der Studie von Reijniers et al. korreliert Mangelernährung mit dem erhöhten Auftreten von Sarkopenie und verminderter körperlicher Aktivität(16). Das Auftreten von Sarkopenie, definiert durch die EWGSOP-Kriterien(1), wurde daher auch in unserer Studie untersucht. Darüber hinaus wurde der Einfluss von Mangelernährung und Sarkopenie auf die körperliche Funktionsfähigkeit und die Lebensqualität von Erkrankten beleuchtet. Der Einfluss von Mangelernährung auf die Lebensqualität wurde bereits bei Patienten mit chronischen Erkrankungen wie Krebs(17) und bei Hämodialysepatienten(18) untersucht, es liegen jedoch bisher keine Daten zu Patienten mit rheumatischen Erkrankungen vor.

Durch alle oben genannten Organbeteiligungen und damit einhergehenden Symptome sind die Betroffenen körperlich in der Bewältigung alltäglicher Aktivitäten eingeschränkt, was auch die Entwicklung psychischer Erkrankungen wie einer Depression fördern kann (19, 20). Laut

vorhergehender Studien variiert die Prävalenz von depressiven Erkrankungen bei Patienten mit SSc; sie liegt im Bereich von 20 bis 68 % (19, 21–28) und ist damit deutlich höher als die der Allgemeinbevölkerung Deutschlands (8,1 %)(29). In unserer Studie wurde daher neben den somatischen Symptomen der Krankheit auch die Häufigkeit von Depressivität als Ausdruck psychischer Symptomatik der Patienten mit SSc untersucht und ebenfalls in den Zusammenhang mit der Lebensqualität der Patienten gesetzt.

2. Methoden

Im Rahmen dieser Studien wurden zwischen April 2013 und Oktober 2015 in der Abteilung für Rheumatologie und Immunologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, 129 Patienten mit SSc auf Prävalenz von Sarkopenie (30) und Mangelernährung (31) sowie 94 Patienten auf das Auftreten depressiver Symptomatik (32) untersucht, die den American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Kriterien (ACR/EULAR Kriterien) von 2013 (33) entsprachen. Die Patienten waren alle über 18 Jahre alt und damit in der Lage, eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an dieser Studie zu unterschreiben. Die Studie wurde vom Ethik-Komitee der Charité - Universitätsmedizin Berlin genehmigt.

Klinische Parameter

Es wurden demographische sowie klinische Parameter erhoben wie Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, Unterform der Erkrankung, Art und Anzahl der Organbeteiligungen, Anzahl der Medikamente sowie der Nebenerkrankungen. Zudem wurden laborchemische Parameter wie das Antikörperprofil, das Level des C-reaktiven-Proteins (CRP), der Hämoglobinspiegel sowie die Höhe des N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) bestimmt. Zur Erhebung der Schwere der Hautsklerose bei Patienten mit SSc wurde der Modified Rodnan Skin Score (MRSS) genutzt(34). Dabei wurde die Hautsklerose, die auf einer 4-Punkte-Skala gewichtet ist (0 = normal; 1 = leicht sklerosiert; 2 = mittelschwer sklerosiert; 3 = schwer sklerosiert), an 17 Körperregionen durch Palpation erhoben. Anschließend wurde die Summe der ermittelten Punkte in allen Körperregionen zum Gesamtscore verrechnet; dieser liegt bei maximal 51 Punkten und erlaubt eine Aussage über die Schwere der Hautbeteiligung.

Ernährungs-Assessments

Das aktuelle Gewicht der Patienten wurde mithilfe einer tragbaren elektronischen Waage (seca 910, seca, Hamburg) bestimmt, die Größe mittels eines Stadiometers (seca 220 telescopic measuring rod). Der Ernährungsstatus der Patienten wurde anhand des MUST ermittelt. Dieses besteht aus drei Kategorien, in denen der Body-Mass-Index (BMI), die Menge des ungewollten Gewichtsverlustes in kg in den letzten drei bis sechs Monaten sowie das Vorhandensein einer akuten Erkrankung mit Nahrungskarenz bestimmt und mit festgelegten Punktzahlen gewichtet werden. Die Summe der resultierenden Punkte in den Unterkategorien ergibt den Gesamtscore. Dabei bedeutet eine Summe von null Punkten ein niedriges Risiko für Mangelernährung, eine Summe von einem Punkt ein mittleres Risiko für Mangelernährung sowie eine Summe von zwei Punkten und größer ein hohes Risiko für Mangelernährung(2).

Sarkopenie

Sarkopenie definierten wir entsprechend den EWGSOP -Kriterien(1) nach Vorhandensein einer geringen fettfreien Masse (FFM) sowie einer geringen Muskelkraft. Die Bestimmung der Körperzusammensetzung erfolgte mittels Bioimpedanzanalyse (Nutriguard M, Data Input, Darmstadt, Deutschland) gemäß der standardisierten Vorgehensweise(35). Die Patienten wurden liegend untersucht, dabei wurde ein Wechselstrom mit einer Wellenlänge von 50 kHz und einer Stromstärke von 800 μ A verabreicht. Die Magermasse (Appendicular Lean Mass, ALM) als Indikator für die Gesamtmuskelmasse wurde nach der Gleichung von Sacafoglieri et al.(36) bestimmt. Als Grenzwert der Magermasse für Sarkopenie wurde der Wert aus der Gleichung $ALM/Größe$ (kg/m^2) berechnet. Die Muskelkraft wurde zum einen durch die Handgriffstärke der nicht dominanten Hand mithilfe eines Jamar Dynamometers (Sammons Preston Rolyan, Chicago, USA) erhoben. Die Patienten mussten dabei in sitzender aufrechter Position, den nicht dominanten Arm in Neutral- Null-Stellung und den Ellbogen in 90-Grad-Stellung gebeugt haltend, drei isometrische Kontraktionen der Handmuskulatur innerhalb von 30 Sekunden vollführen. Der höchste Wert der ermittelten Handgriffstärke wurde für die Datenanalysen genutzt. Zusätzlich wurde zur Erhebung der Muskelkraft die Knieextensionskraft mittels des Digimax Dynamometers (Mechatronic GmbH, Darmstadt, Deutschland) erhoben. Dabei mussten die Patienten in sitzender Position, ohne mit den Beinen den Boden zu berühren, das nicht dominante Bein im Kniegelenk strecken, das durch eine Kette an einem festen Gegenstand (einem Bett, einem Stuhl oder einer Wand) befestigt und mit einem Kraftsensor verknüpft war. Von insgesamt drei Versuchen wurde der höchste erhobene Wert in

die Datenanalyse einbezogen. Zudem wurde der expiratorische Spitzenfluss (Peak-Flow) mittels des ASSESS Peak Flow Meter (Respironics, HealthScan Inc., NJ, USA) bestimmt. Dabei mussten die Patienten so tief wie möglich einatmen und das gesamte eingeatmete Volumen so stark und so rasch wie möglich in das sich im Mund befindende Gerät wieder ausatmen. Auch hier wurde der höchste Wert von insgesamt drei Versuchen in die Berechnung einbezogen.

Körperliche Funktionalität und Lebensqualität

Die Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit wurden mithilfe des SF-36 ermittelt(6). Der Fragebogen besteht aus 36 Fragen in acht durch Skalen bewerteten Domänen. Die Skalen zur Ermittlung der physischen Gesundheit umfassen die körperliche Funktionsfähigkeit, die körperliche Rollenfunktion, den körperlichen Schmerz und die allgemeine Gesundheitswahrnehmung. Durch die Skalen zur seelischen Gesundheit werden die Vitalität, die emotionale Rollenfunktion, die soziale Funktionsfähigkeit und die psychische Gesundheit erhoben. Die Punktwerte der einzelnen Skalen werden anschließend gewichtet zu den zwei orthogonalen Hauptkomponenten, die als körperliche (Physical Health Summary) und psychische (Mental Health Summary) Komponente bezeichnet werden. Für diese beiden Hauptkomponenten gilt: Je geringer der Punktwert ist, desto geringer ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität nutzten wir den SHAQ(4, 5). Dieser besteht aus dem Health Assessment Score Questionnaire (HAQ), der ursprünglich durch Fries et al. (4) für Patienten mit Rheumatoider Arthritis entwickelt wurde, sowie den durch Steen und Medsger hinzugefügten, für Patienten mit SSc spezifischen visuellen Analogskalen (VAS)(5). Der Fragebogen umfasst acht Unterkategorien, die die Fähigkeit der Betroffenen beim Erledigen alltäglicher Aktivitäten wie Körperpflege oder Zubereiten von Mahlzeiten auf einer Drei-Punkte-Skala (0 = ohne Schwierigkeiten bis 3 = mit sehr großer Schwierigkeit) erfassen; die Summe der Punkte ergibt den SHAQ-DI-Score. In den VAS-Skalen wird die Beeinträchtigung im Alltag durch das Raynaud-Phänomen, gastrointestinale Symptome, Dyspnoe, digitale Ulcera, die Krankheit im Allgemeinen und die Schmerzintensität erfasst (Werte von 0 = keine Beeinträchtigung bis 100 = stärkste Beeinträchtigung). Der finale Wert setzt sich aus dem arithmetischen Mittel der SHAQ-DI- und der VAS-Werte zusammen. Je höher der Wert ausfällt, desto größer ist die krankheitsbezogene Beeinträchtigung.

Physische Aktivität

IPAQ

Mittels des IPAQ wird die Zeit erhoben, die in den letzten sieben Tagen in Bewegung bzw. im Sitzen während verschiedener Alltagssituationen wie im Beruf, in Transportmitteln, bei der Hausarbeit und in der Freizeit, verbracht wurde. Dabei mussten die Probanden die genaue Dauer der Aktivität in Minuten und die genaue Anzahl der Tage angeben, an denen die jeweilige Aktivität ausgeführt worden ist. Zur Gewichtung einer Aktivität wird das metabolische Äquivalent (MET) als Variable hinzugezogen, welches den Stoffwechselumsatz bezogen auf den Ruheumsatz in Verhältnis zum Körpergewicht beschreibt. Die Ergebnisse werden als Summe der metabolischen Äquivalente (METs) mal Minuten pro Woche angegeben. Je höher die Summe der MET-Minuten/Woche liegt, desto höher ist die physische Aktivität der Probanden.

ABILHAND

Der ABILHAND dient der Erfassung der Fähigkeit bei der Ausführung manueller Tätigkeiten bei Patienten mit Funktionseinschränkungen im Bereich der oberen Extremität(7). Er umfasst verschiedene Tätigkeiten, die mit beiden Händen ausgeführt werden. Die Fähigkeit der Ausführung wird in drei Graden durch Selbsteinschätzung der Patienten angegeben (0 = unmöglich, 1 = schwierig, 2 = einfach). Die Auswertung erfolgte mittels des Rasch-Measurement-Model(37).

Depressive Symptomatik

Zur Evaluation depressiver Symptomatik nutzten wir den MDI, der sowohl als diagnostisches Tool für eine Depression als auch als Messinstrument für die Schwere einer Depression dient. Der Fragebogen besteht aus zehn Fragen, die mit einer bestimmten Punktzahl gewichtet werden. Die Gesamtpunktzahl ergibt das Schwerestadium der depressiven Symptomatik (20–24 Punkte = geringe depressive Symptomatik; 25–29 Punkte = moderate depressive Symptomatik; > 30 Punkte = schwere depressive Symptomatik)(3).

Statistische Analyse

Die Analyse der vorliegenden Daten erfolgte mittels SPSS, Version 23.0.0.2 (IBM USA). Zur Charakterisierung der Studienpopulation wurden deskriptive Statistiken angewandt. Die Daten wurden mit dem Mittelwert und der Standardabweichung oder dem Median mit Interquartilsabstand (25.–75. Perzentile) angegeben. Zur Verhältnisanalyse wurde der Chi-

Quadrat-Test eingesetzt, zum Vergleich von Gruppen nutzten wir den Student-t-Test sowie den Mann-Whitney-U-Test für nichtparametrische Variablen. Die Bestimmung von Einflussfaktoren erfolgte mithilfe von Regressionsanalysen nach dem allgemeinen linearen Modell.

3. Ergebnisse

Publikation I

Preis E, Franz K, Siegert E, Makowka A, March C, Riemekasten G, Cereda E, Norman K. The impact of malnutrition on quality of life in patients with systemic sclerosis. *Eur J Clin Nutr.* 2018 Apr; 72(4): 504–510

In diese Studie wurden 129 Patienten mit SSc eingeschlossen, das mittlere Alter lag bei $59,1 \pm 13,8$ Jahren. Die Mehrheit der Teilnehmer war weiblich ($> 90\%$) und litt an einer limitierten SSc. Bei 62% der Population war der Gastrointestinaltrakt von der Entzündung betroffen und bei $61,2\%$ wurde eine entzündliche Lungenbeteiligung beschrieben. Die kardiale Beteiligung lag insgesamt bei $15,5\%$ und war bei den mangelernährten Patienten signifikant höher als bei den nicht mangelernährten ($35,7\%$ vs. 13% , $p = 0,027$). Die Prävalenz der Mangelernährung, definiert als MUST-Score ≥ 2 , betrug $10,6\%$. Der mittlere BMI lag bei $24,2 \pm 5,1$ kg/m² und war bei den mangelernährten Patienten signifikant niedriger als bei den nicht mangelernährten ($18,8 \pm 3,3$ kg/m² vs. $24,9 \pm 4,9$ kg/m²; $p < 0,001$). Ein mRSS > 40 trat ebenfalls signifikant häufiger bei Patienten mit einer Mangelernährung auf ($21,7\%$ vs. $1,7\%$; $p < 0,001$). Der ABILHAND-Score war bei den mangelernährten Studienteilnehmern signifikant erniedrigt ($p = 0,003$). Auffällig war zudem, dass mangelernährte Patienten signifikant niedrigere Hämoglobinspiegel aufwiesen als die nicht mangelernährten ($11,3 \pm 2,0$ vs. $12,8 \pm 1,5$ g/dl, $p < 0,001$) und damit häufiger an einer Anämie litten.

Von den 129 Teilnehmern vervollständigten 117 den SF-36-Fragebogen und 111 den SHAQ. Dabei zeigte sich ein deutlich erhöhter SHAQ-Score und somit eine signifikant beeinträchtigte krankheitsbezogene Lebensqualität bei den Patienten, die an einer Mangelernährung litten. Auch in der Auswertung des SF-36-Fragebogens stach heraus, dass alle Scores bis auf den Score ‚körperlicher Schmerz‘ bei den mangelernährten Patienten vermindert waren. (31)

Publikation II

Siegert E, March C, Otten L, Makowka A, **Preis E**, Buttgerit F, Riemekasten G, Müller-Werdan U, Norman K. Prevalence of sarcopenia in systemic sclerosis: assessing body composition and functional disability in patients with systemic sclerosis. *Nutrition*. 2018 Nov; 55–56: 51–55.

Auch in dieser Studie betrug die Populationsgröße 129 Patienten im Alter zwischen 28 und 83 Jahren, die Mehrheit war weiblich (> 90 %). 40,3 % der Erkrankten erhielten Prednisolon, 79 Patienten wurden mit nichtsteroidalen Immunsuppressiva behandelt. Die Prävalenz von Sarkopenie lag bei 22,5 %. Die Handgriff- sowie die Knieextensionskraft waren bei den sarkopenen Studienteilnehmern wie erwartet signifikant niedriger (Handgriffstärke 11,5 kgf vs. 18,0 kgf; $p=0,001$); (Knieextensionskraft 11,0 kgf vs. 17,5 kgf; $p=0,006$). Der expiratorische Spitzenfluss wies in den Vergleichsgruppen keinen signifikanten Unterschied auf. Mangelernährung war in der Gruppe der sarkopenen Patienten signifikant höher als in der Gruppe der nicht sarkopenen Patienten (24,1 % vs. 7,0 %; $p=0,009$). Das Vorhandensein von Sarkopenie ging mit deutlich erniedrigten Werten in der SF-36 Physical Health Summary (38,8 Punkte vs. 48,8 Punkte; $p=0,032$) einher sowie mit deutlich erhöhten Werten im SHAQ-Fragebogen (1,44 Punkte vs. 0,81 Punkte; $p=0,012$) und damit erhöhter krankheitsbezogener Beeinträchtigung im Vergleich zu den nicht sarkopenen Patienten. Auffällig war zudem, dass Patienten mit Sarkopenie eine signifikant höhere Anzahl von Immunsuppressiva erhielten als die Vergleichsgruppe (2 vs. 1, $p=0,009$). (30)

Publikation III

March C, Huscher D, **Preis E**, Makowka A, Hoepfner J, Buttgerit F, Riemekasten G, Norman K, Siegert E. Prevalence, Risk Factors and Assessment of Depressive Symptoms in Patients With Systemic Sclerosis. *Arch Rheumatol*. 2019 Jan 28; 34(3): 253–261.

Der Major Depression Inventory wurde von 94 Patienten (davon 87 % weiblich) ausgefüllt. Es zeigte sich eine Prävalenz depressiver Symptomatik von 22,3 %, davon waren 100 % weiblich. Fünf von diesen 21 Patientinnen mit depressiver Symptomatik waren untergewichtig, dagegen war in der Gruppe der nicht depressiven Patienten nur eine Person untergewichtig. Auffällig war, dass die Betroffenen mit depressiver Symptomatik eine signifikant eingeschränkte Lebensqualität laut dem SF-36-Fragebogen aufwiesen (38.7 ± 10.6 vs. 59.9 ± 14.4 , $p < 0,001$).

Auch die Scores im SHAQ-Fragebogen waren bei depressiven Patienten deutlich erhöht. Die physische Aktivität, ermittelt durch den IPAQ, war bei den Studienteilnehmern mit depressiver Symptomatik signifikant eingeschränkt ($p = 0,048$). Eine reduzierte Lebensqualität sowie mangelnde physische Aktivität stellten sich in der multivariablen Regressionsanalyse als unabhängige Risikofaktoren für eine Depression dar. Wir fanden heraus, dass die Mehrheit der Patienten (89,4 %) bisher nicht auf das Vorliegen einer depressiven Symptomatik untersucht worden ist, darunter 19 von den 21 Patientinnen, die laut dem MDI-Score eine depressive Symptomatik aufwiesen. (32)

4. Diskussion

In unseren Studien untersuchten wir 129 Patienten mit SSc auf das Vorliegen einer Mangelernährung und einer Sarkopenie sowie 94 Patienten auf das Vorliegen einer depressiven Symptomatik. Zudem wurde der Zusammenhang dieser Parameter und deren Einfluss auf die Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit der Patienten eruiert.

Die Prävalenz der Mangelernährung in unserer Population lag bei 10,9 % und war damit niedriger als in anderen Studien aufgezeigt(11, 38, 14). Dies kann daran liegen, dass wir zur Detektion einer Mangelernährung das MUST nutzten, das mehr für Patienten im akuten Krankheitszustand und den damit verbundenen Gewichtsverlust geeignet ist(39). Unsere Patienten wurden nicht nur in stationären Bedingungen, sondern auch im ambulanten und teilambulanten Bereich untersucht und wiesen damit möglicherweise eine geringere Krankheitsschwere auf als andere untersuchte Kohorten. Dennoch fanden wir heraus, dass die Lebensqualität bei den mangelernährten Patienten signifikant reduziert ist gegenüber den nicht mangelernährten, was, wie auch bereits in unserer ersten Publikation (31) erwähnt, eine neue Erkenntnis ist, da der Faktor der Mangelernährung als Einfluss auf die Lebensqualität bei Patienten mit SSc unseres Wissens nach noch nicht untersucht worden ist. Norman et al. erkannten, dass Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen eine verminderte Lebensqualität aufweisen, die noch geringer ausfällt, wenn diese mangelernährt sind(40). Die Beteiligung des Gastrointestinaltrakts ist eine der häufigsten Organbeteiligungen bei Patienten mit SSc und betrifft ca. 90 % der Erkrankten (41–43). Es ist daher schlüssig, dass auch die Patienten mit SSc eine passend zu den Ergebnissen von Norman et al. geringere Lebensqualität aufweisen. Auch Hudson et al. fanden heraus, dass die Anzahl der gastrointestinalen Beschwerden, aber auch die Höhe des mRSS signifikante klinische Prädiktoren für eine geringere Lebensqualität darstellen(44). Passend dazu waren die mRSS in unserer Kohorte bei den mangelernährten

Patienten deutlich höher als die der nicht mangelernährten. In einer im Jahre 2019 publizierten Studie von Matsuda et al. zeigte sich, dass ein hoher mRSS mit der Schwere der Organbeteiligung bei Patienten mit SSc korreliert und als unabhängiger Prädiktor für höhere Mortalität dient(45). Es gibt zudem Studien, in denen eine positive Korrelation zwischen der Schwere einer Hautfibrose und der Schwere einer kardialen Fibrose beschrieben wird(46). Hierzu fällt auf, dass die kardiale Krankheitsbeteiligung bei unseren mangelernährten Patienten, die insgesamt eine stärkere Hautfibrose aufweisen, auch höher ausfällt. Mangelernährung bei Patienten mit SSc scheint also im Allgemeinen nicht nur mit reduzierter Lebensqualität einherzugehen, sondern, wie u. a. Cereda et al. herausfanden, auch eine höhere Mortalität zu verursachen(14). In vielen Studien wurde zudem Mangelernährung als ein bedeutender Risikofaktor für das Entwickeln einer Sarkopenie beschrieben(47–49, 16). Bei Reijnierse et al. wird zusätzlich zu dem Faktor Mangelernährung auch eine verminderte körperliche Aktivität als Risikofaktor für Sarkopenie beschrieben(16), passend dazu wiesen unsere mangelernährten Patienten signifikant geringere Scores in der Kategorie ‚körperliche Funktionsfähigkeit‘ des SF-36 Fragebogens sowie auch geringere ABILHAND Scores als Ausdruck einer größeren Einschränkung im Erledigen alltäglicher Dinge auf. Daher war es für uns interessant, den Zusammenhang zwischen Mangelernährung und Sarkopenie in unserer Kohorte näher zu betrachten. Die Prävalenz von Sarkopenie lag bei 22,5 %. Das mittlere Alter der Patienten betrug 59 ± 13 Jahre, wobei auffällt, dass die Prävalenz für Sarkopenie höher ist als Studien zufolge für diese Altersgruppe erwartet wurde(50–52). Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten auch Corallo et al. in ihrer im Jahre 2019 publizierten Studie zur Prävalenz von Sarkopenie bei Patienten mit SSc(50). Mangelernährung trat wie erwartet bei unseren sarkopenen Patienten häufiger auf als bei den nicht sarkopenen. Auch dieses Ergebnis wird durch die Erkenntnisse von Corallo et al. bei der Untersuchung von Sarkopenie bei Patienten mit SSc unterstützt(50). Dies kann u. a. damit zusammenhängen, dass Nährstoffe wie u. a. lebenswichtige Eiweiße, Vitamin D und Calcium, die für eine muskuläre Gesundheit entscheidend sind(51), nicht ausreichend durch die Nahrung aufgenommen wurden. Passend zu den Resultaten der Studie von König et al., in der Polypharmazie als ein Risikofaktor für das Entwickeln einer Sarkopenie bei älteren Menschen identifiziert worden ist(55), zeigte sich in unserer Studie, dass sarkopene Patienten eine signifikant höhere Anzahl von Immunsuppressiva erhielten als die nicht sarkopenen. Polypharmazie geht außerdem Studien zufolge mit eingeschränkter Lebensqualität einher(52). Die Lebensqualität, vor allem im Bereich der physischen Komponente des SF-36 Fragebogens, war wie auch die krankheitsspezifische

körperliche Beeinträchtigung, gemessen mit dem SHAQ, bei den sarkopenen Patienten signifikant reduziert gegenüber der Vergleichsgruppe. Ähnliche Ergebnisse werden in Studien zum Zusammenhang von Lebensqualität und Sarkopenie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II (53) und Patienten mit Erkrankungen des Verdauungstraktes(54) beschrieben. In unserer Studie wurden sowohl die physischen als auch die psychischen Beeinträchtigungen im Alltag der Betroffenen betrachtet. Dabei fanden wir heraus, dass die Prävalenz depressiver Symptomatik bei Patienten mit SSc bei 22,3 % liegt und damit deutlich höher ist als die der allgemeinen deutschen Bevölkerung(29). Eine verminderte Lebensqualität und eine verminderte physische Aktivität stellten sich als unabhängige Risikofaktoren für das Entwickeln einer Depressivität dar. Darüber hinaus zeigte sich, dass die meisten unserer Studienteilnehmer im Vorfeld noch nie auf Depressivität untersucht worden sind. Dies betraf 19 von den 21 Patienten, die eindeutig depressive Symptome aufwiesen.

Zusammenfassend fanden wir heraus, dass die Prävalenz von Mangelernährung, Sarkopenie und depressiver Symptomatik bei Patienten mit SSc hoch ist und diese Parameter einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben. Dabei ist Mangelernährung signifikant mit dem Auftreten von Sarkopenie assoziiert und Untergewicht mit dem Auftreten depressiver Symptomatik. Die Mortalität bei unseren mangelernährten Patienten wurde in den Studien nicht explizit untersucht, es gibt jedoch bereits Studien, die nachweisen, dass sie bei mangelernährten Patienten mit SSc erhöht ist(14). Es ist daher unumgänglich standardisierte Screening-Verfahren zu entwickeln, um Mangelernährung möglichst früh erkennen und damit die negativen Krankheitsfolgen minimieren zu können. Auch die Erhebung einer Sarkopenie sollte standardmäßig etabliert werden. Wie in unserem Sarkopenie- Paper bereits beschrieben, ließen sich im Rahmen unserer Studie die Ursachen einer vorliegenden Sarkopenie nicht eindeutig evaluieren (30), da es Lücken in der Definition von sekundärer und primärer Sarkopenie gibt, die häufig bei Patienten mit SSc auftritt (15). Hierzu sind weitere Studien notwendig, um entsprechend SSc-spezifische Grenzwerte der Sarkopenie zu bestimmen. Weiterhin sollte in zukünftigen Studien untersucht werden, ob die Behandlung einer Mangelernährung auch die Inzidenz von Sarkopenie bei Patienten mit SSc reduziert und im Allgemeinen zur Verbesserung der Lebensqualität sowie der körperlichen Funktionalität der Betroffenen führt. Zuletzt sollten bei klinischen Verlaufskontrollen der Patienten auch die Testung auf Depressivität, als ebenfalls wichtiger Einflussfaktor auf die Lebensqualität etabliert werden, um diese möglichst frühzeitig (mit)behandeln zu können.

Literaturliste

1. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel J-P, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39(4):412–23.
2. Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, Dixon R, Price S, Stroud M, King C, Elia M. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults. *Br J Nutr* 2004; 92(5):799–808.
3. Olsen LR, Jensen DV, Noerholm V, Martiny K, Bech P. The internal and external validity of the Major Depression Inventory in measuring severity of depressive states. *Psychol Med* 2003; 33(2):351–6.
4. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23(2):137–45.
5. Steen VD, Medsger TA. The value of the Health Assessment Questionnaire and special patient-generated scales to demonstrate change in systemic sclerosis patients over time. *Arthritis Rheum* 1997; 40(11):1984–91.
6. Ware JE, Gandek B, Kosinski M, Aaronson NK, Apolone G, Brazier J, Bullinger M, Kaasa S, Leplège A, Prieto L, Sullivan M, Thunedborg K. The equivalence of SF-36 summary health scores estimated using standard and country-specific algorithms in 10 countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol* 1998; 51(11):1167–70.
7. Vanthuyne M, Smith V, Arat S, Westhovens R, Keyser F de, Houssiau FA, Thonnard J-L, Vandervelde L. Validation of a manual ability questionnaire in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009; 61(5):695–703.
8. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35(8):1381–95.
9. Schinke S, Riemekasten G. Systemische Sklerose. *Internist (Berl)* 2019; 60(12):1251–69.
10. Denton CP. Advances in pathogenesis and treatment of systemic sclerosis. *Clin Med (Lond)* 2016; 16(1):55–60.

11. Baron M, Hudson M, Steele R. Malnutrition is common in systemic sclerosis: results from the Canadian scleroderma research group database. *J Rheumatol* 2009; 36(12):2737–43.
12. Murtaugh MA, Frech TM. Nutritional status and gastrointestinal symptoms in systemic sclerosis patients. *Clin Nutr* 2013; 32(1):130–5.
13. Krause L, Becker MO, Brueckner CS, Bellinghausen C-J, Becker C, Schneider U, Haeupl T, Hanke K, Hensel-Wiegel K, Ebert H, Ziemer S, Ladner U-M, Pirlich M, Burmester GR, Riemekasten G. Nutritional status as marker for disease activity and severity predicting mortality in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(11):1951–7.
14. Cereda E, Codullo V, Klersy C, Breda S, Crippa A, Rava ML, Orlandi M, Bonardi C, Fiorentini ML, Caporali R, Caccialanza R. Disease-related nutritional risk and mortality in systemic sclerosis. *Clin Nutr* 2014; 33(3):558–61.
15. Ranque B, Authier F-J, Berezne A, Guillevin L, Mouthon L. Systemic sclerosis-associated myopathy. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1108:268–82.
16. Reijnierse EM, Trappenburg MC, Leter MJ, Blauw GJ, van der Schueren MAE de, Meskers CGM, Maier AB. The Association between Parameters of Malnutrition and Diagnostic Measures of Sarcopenia in Geriatric Outpatients. *PLoS ONE* 2015; 10(8):e0135933.
17. Lis CG, Gupta D, Lammersfeld CA, Markman M, Vashi PG. Role of nutritional status in predicting quality of life outcomes in cancer--a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 2012; 11:27.
18. Rambod M, Bross R, Zitterkoph J, Benner D, Pithia J, Colman S, Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association of Malnutrition-Inflammation Score with quality of life and mortality in hemodialysis patients: a 5-year prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2009; 53(2):298–309.
19. Matsuura E, Ohta A, Kanegae F, Haruda Y, Ushiyama O, Koarada S, Togashi R, Tada Y, Suzuki N, Nagasawa K. Frequency and analysis of factors closely associated with the development of depressive symptoms in patients with scleroderma. *J Rheumatol* 2003; 30(8):1782–7.
20. Danieli E, Airò P, Bettoni L, Cinquini M, Antonioli CM, Cavazzana I, Franceschini F, Cattaneo R. Health-related quality of life measured by the Short Form 36 (SF-36) in systemic sclerosis: correlations with indexes of disease activity and severity, disability, and depressive symptoms. *Clin Rheumatol* 2005; 24(1):48–54.

21. Roca RP, Wigley FM, White B. Depressive symptoms associated with scleroderma. *Arthritis Rheum* 1996; 39(6):1035–40.
22. Thombs BD, Hudson M, Taillefer SS, Baron M. Prevalence and clinical correlates of symptoms of depression in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008; 59(4):504–9.
23. Benrud-Larson LM, Haythornthwaite JA, Heinberg LJ, Boling C, Reed J, White B, Wigley FM. The impact of pain and symptoms of depression in scleroderma. *Pain* 2002; 95(3):267–75.
24. Beretta L, Astori S, Ferrario E, Caronni M, Raimondi M, Scorza R. Determinanti della depressione in 111 pazienti italiani con sclerosi sistemica. *Reumatismo* 2006; 58(3):219–25.
25. Legendre C, Allanore Y, Ferrand I, Kahan A. Evaluation of depression and anxiety in patients with systemic sclerosis. *Joint Bone Spine* 2005; 72(5):408–11.
26. Nietert PJ, Mitchell HC, Bolster MB, Curran MY, Tilley BC, Silver RM. Correlates of depression, including overall and gastrointestinal functional status, among patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2005; 32(1):51–7.
27. Richards HL, Herrick AL, Griffin K, Gwilliam PDH, Loukes J, Fortune DG. Systemic sclerosis: patients' perceptions of their condition. *Arthritis Rheum* 2003; 49(5):689–96.
28. Faezi ST, Paragomi P, Shahali A, Akhlaghkah M, Akbarian M, Akhlaghi M, Kheirandish M, Gharibdoost F. Prevalence and Severity of Depression and Anxiety in Patients With Systemic Sclerosis: An Epidemiologic Survey and Investigation of Clinical Correlates. *J Clin Rheumatol* 2017; 23(2):80–6.
29. Busch MA, Maske UE, Ryl L, Schlack R, Hapke U. Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6):733–9.
30. Siegert E, March C, Otten L, Makowka A, Preis E, Buttgereit F, Riemekasten G, Müller-Werdan U, Norman K. Prevalence of sarcopenia in systemic sclerosis: assessing body composition and functional disability in patients with systemic sclerosis. *Nutrition* 2018; 55-56:51–5.
31. Preis E, Franz K, Siegert E, Makowka A, March C, Riemekasten G, Cereda E, Norman K. The impact of malnutrition on quality of life in patients with systemic sclerosis. *Eur J Clin Nutr* 2018; 72(4):504–10.

32. March C, Huscher D, Preis E, Makowka A, Hoepfner J, Buttgereit F, Riemekasten G, Norman K, Siegert E. Prevalence, Risk Factors and Assessment of Depressive Symptoms in Patients With Systemic Sclerosis. *Arch Rheumatol* 2019; 34(3):253–61.
33. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Naden RP, Medsger TA, JR, Carreira PE, Riemekasten G, Clements PJ, Denton CP, Distler O, Allanore Y, Furst DE, Gabrielli A, Mayes MD, van Laar JM, Seibold JR, Czirjak L, Steen VD, Inanc M, Kowal-Bielecka O, Muller-Ladner U, Valentini G, Veale DJ, Vonk MC, Walker UA, Chung L, Collier DH, Csuka ME, Fessler BJ, Guiducci S, Herrick A, Hsu VM, Jimenez S, Kahaleh B, Merkel PA, Sierakowski S, Silver RM, Simms RW, Varga J, Pope JE. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65(11):2737–47.
34. Furst DE, Clements PJ, Steen VD, Medsger TA, Masi AT, D'Angelo WA, Lachenbruch PA, Grau RG, Seibold JR. The modified Rodnan skin score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1998; 25(1):84–8.
35. Kyle UG, Bosaeus I, Lorenzo AD de, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior J-C, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AMWJ, Pichard C. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004; 23(5):1226–43.
36. Scafoglieri A, Clarys JP, Bauer JM, Verlaan S, van Malderen L, Vantieghem S, Cederholm T, Sieber CC, Mets T, Bautmans I. Predicting appendicular lean and fat mass with bioelectrical impedance analysis in older adults with physical function decline - The PROVIDE study. *Clin Nutr* 2017; 36(3):869–75.
37. Fischer GH, editor. Rasch models: Foundations, recent developments, and applications. New York, Berlin, Heidelberg, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest: Springer; 1995.
38. Caporali R, Caccialanza R, Bonino C, Klersy C, Cereda E, Xoxi B, Crippa A, Rava ML, Orlandi M, Bonardi C, Cameletti B, Codullo V, Montecucco C. Disease-related malnutrition in outpatients with systemic sclerosis. *Clin Nutr* 2012; 31(5):666–71.
39. Harrison E, Herrick AL, McLaughlin JT, Lal S. Malnutrition in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(10):1747–56.
40. Norman K, Kirchner H, Lochs H, Pirlich M. Malnutrition affects quality of life in gastroenterology patients. *World J Gastroenterol* 2006; 12(21):3380–5.

41. Clements PJ, Becvar R, Drosos AA, Ghattas L, Gabrielli A. Assessment of gastrointestinal involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(3 Suppl 29):S15-8.
42. Sandmeier B, Jäger VK, Nagy G, Carreira PE, Tzankov A, Widuchowska M, Antic M, Distler O, Reichert H, Distler JHW, Walker UA, Hügler T. Autopsy versus clinical findings in patients with systemic sclerosis in a case series from patients of the EUSTAR database. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(4 Suppl 91):S75-9.
43. Schmeiser T, Saar P, Jin D, Noethe M, Müller A, Soydan N, Hardt PD, Jaeger C, Distler O, Roeb E, Bretzel RG, Müller-Ladner U. Profile of gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2012; 32(8):2471–8.
44. Hudson M, Thombs BD, Steele R, Watterson R, Taillefer S, Baron M. Clinical correlates of quality of life in systemic sclerosis measured with the World Health Organization Disability Assessment Schedule II. *Arthritis Rheum* 2008; 59(2):279–84.
45. Matsuda KM, Yoshizaki A, Kuzumi A, Fukasawa T, Ebata S, Miura S, Toyama T, Yoshizaki A, Sumida H, Asano Y, Oba K, Sato S. Skin thickness score as a surrogate marker of organ involvements in systemic sclerosis: a retrospective observational study.
46. Lee DC, Hinchcliff ME, Sarnari R, Stark MM, Lee J, Koloms K, Hoffmann A, Carns M, Thakrar A, Aren K, Varga J, Aquino A, Carr JC, Benefield BC, Shah SJ. Diffuse cardiac fibrosis quantification in early systemic sclerosis by magnetic resonance imaging and correlation with skin fibrosis. *J Scleroderma Relat Disord* 2018; 3(2):159–69.
47. Marco E, Sánchez-Rodríguez D, Dávalos-Yerovi VN, Duran X, Pascual EM, Muniesa JM, Rodríguez DA, Aguilera-Zubizarreta A, Escalada F, Duarte E. Malnutrition according to ESPEN consensus predicts hospitalizations and long-term mortality in rehabilitation patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr* 2019; 38(5):2180–6.
48. Sanchez-Rodriguez D, Marco E, Ronquillo-Moreno N, Miralles R, Vazquez-Ibar O, Escalada F, Muniesa JM. Prevalence of malnutrition and sarcopenia in a post-acute care geriatric unit: Applying the new ESPEN definition and EWGSOP criteria. *Clin Nutr* 2017; 36(5):1339–44.
49. Vettoretti S, Caldiroli L, Armelloni S, Ferrari C, Cesari M, Messa P. Sarcopenia is Associated with Malnutrition but Not with Systemic Inflammation in Older Persons with Advanced CKD. *Nutrients* 2019; 11(6).
50. Corallo C, Fioravanti A, Tenti S, Pecetti G, Nuti R, Giordano N. Sarcopenia in systemic sclerosis: the impact of nutritional, clinical, and laboratory features. *Rheumatol Int* 2019; 39(10):1767–75.

51. Mithal A, Bonjour J-P, Boonen S, Burckhardt P, Degens H, El Hajj Fuleihan G, Josse R, Lips P, Morales Torres J, Rizzoli R, Yoshimura N, Wahl DA, Cooper C, Dawson-Hughes B. Impact of nutrition on muscle mass, strength, and performance in older adults. *Osteoporos Int* 2013; 24(5):1555–66.
52. Acar Tek N, Karacil-Ermumcu MS. Determinants of Health Related Quality of Life in Home Dwelling Elderly Population: Appetite and Nutritional Status. *J Nutr Health Aging* 2018; 22(8):996–1002.
53. Casals-Vazquez C, Suarez-Cadenas E, Estebanez Carvajal FM, Aguilar Trujillo MP, Jimenez Arcos MM, Vazquez Schez MA. Relationship between quality of life, physical activity, nutrition, glycemic control and sarcopenia in older adults with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Hosp* 2017; 34(5):1198–204.
54. Onishi S, Shiraki M, Nishimura K, Hanai T, Moriwaki H, Shimizu M. Prevalence of Sarcopenia and Its Relationship with Nutritional State and Quality of Life in Patients with Digestive Diseases. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2018; 64(6):445–53.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Emelina Preis, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss von Mangelernährung, Sarkopenie und depressiver Symptomatik auf die Lebensqualität bei Patienten mit Systemischer Sklerose“ 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Emelina Preis hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation I*: Preis E*, Franz K*, Siegert E, Makowka A, March C, Riemekasten G, Cereda E, Norman K. The impact of malnutrition on quality of life in patients with systemic sclerosis. *Eur J Clin Nutr.* 2018 Apr;72(4):504-510;

Anteil Emelina Preis: Rekrutierung und Untersuchung der Patienten; Entwicklung der wissenschaftlichen Fragestellung; selbständige statistische Aufbereitung (Auswertung der Fragebögen, Dateneingabe aller Messungen bei SPSS) und statistische Auswertung der Daten, woraus Tabelle 1. und 2. sowie die Abbildung 1. hervorgingen; gemeinsame Regressionsanalyse und Erstellung der Tabelle 3.; selbständige Verfassung des Manuskripts; Durchführung der Korrekturarbeiten und der Revision mit Frau K. Franz.

* geteilte Erstautorenschaft

Publikation II : Siegert E, March C, Otten L, Makowka A, **Preis E**, Buttgerit F, Riemekasten G, Müller-Werdan U, Norman K. Prevalence of sarcopenia in systemic sclerosis: assessing body composition and functional disability in patients with systemic sclerosis. *Nutrition.* 2018 Nov;55-56:51-55

Anteil Emelina Preis: Rekrutierung und Untersuchung der Patienten, Erfassung der klinischen Daten, gemeinsames Datenmanagement, Mithilfe bei der Durchführung der Korrekturarbeiten.

Publikation III: March C, Huscher D, **Preis E**, Makowka A, Hoepfner J, Buttgerit F, Riemekasten G, Norman K, Siegert E. Prevalence, Risk Factors and Assessment of Depressive Symptoms in Patients With Systemic Sclerosis. *Arch Rheumatol.* 2019 Jan 28;34(3):253-261.

Anteil Emelina Preis: Rekrutierung und Untersuchung der Patienten sowie die Erfassung der klinischen Daten. Gemeinsames Datenmanagement, Mithilfe bei der Durchführung der Korrekturarbeiten, Einreichung beim Journal.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Publikation I

Preis E, Franz K, Siegert E, Makowka A, March C, Riemekasten G, Cereda E, Norman K. The impact of malnutrition on quality of life in patients with systemic sclerosis. *Eur J Clin Nutr.* 2018 Apr;72(4):504-10

<https://doi.org/10.1038/s41430-018-0116-z>

Publikation II

Siegert E, March C, Otten L, Makowka A, **Preis E**, Buttgereit F, Riemekasten G, Müller-Werdan U, Norman K. Prevalence of sarcopenia in systemic sclerosis: assessing body composition and functional disability in patients with systemic sclerosis. *Nutrition*. 2018 Nov;55-56:51-55.

<https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.03.046>

Publikation III

March C, Huscher D, Preis E, Makowka A, Hoepfner J, Buttgereit F, Riemekasten G, Norman K, Siegert E. Prevalence, Risk Factors and Assessment of Depressive Symptoms in Patients With Systemic Sclerosis. Arch Rheumatol. 2019 Jan 28;34(3):253-261.

DOI: [10.5606/ArchRheumatol.2019.7111](https://doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2019.7111)

Lebenslauf, eigenhändig unterschrieben

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

Komplette Publikationsliste

1. Preis E*, Franz K*, Siegert E, Makowka A, March C, Riemekasten G, Cereda E, Norman K.

The impact of malnutrition on quality of life in patients with systemic sclerosis.

Eur J Clin Nutr 2018; 72(4):504–510

*geteilte Erstautorenschaft

Journal: European Journal of Clinical Nutrition

Impact Factor: 3.114

2. Siegert E, March C, Otten L, Makowka A, Preis E, Buttgereit F, Riemekasten G, Müller-Werdan U, Norman K. **Prevalence of sarcopenia in systemic sclerosis: Assessing body composition and functional disability in patients with systemic sclerosis.** Nutrition 2018; 55-56:51-55.

Journal: Nutrition

Impact Factor: 3.591

3. March C, Huscher D, Makowka A, Preis E, Höppner J, Buttgereit F, Riemekasten G, Norman K, Siegert E. **Prevalence, Risk Factors and Assessment of Depressive Symptoms in Patients with Systemic Sclerosis.** Arch Rheumatol.

Journal: Archives of Rheumatology

Impact Factor: 0.22

Danksagung

Der größte Dank geht an meine Doktormutter Frau Prof. Dr. Kristina Norman, die mich in höchstem Maße unterstützt und motiviert hat. Mit ihrer fachlichen Expertise, ihrem Verständnis und vor allem ihrer Geduld hat sie mich durch diese Doktorarbeit begleitet und die Fertigstellung dieser Arbeit möglich gemacht.

Weiterhin möchte ich Frau Prof. Dr. Gabriela Riemekasten danken, die diese Studie gemeinsam mit Frau PD Dr. Kristina Norman ins Leben gerufen, mir die Teilnahme daran ermöglicht und mir dadurch den Weg zu meinem Traumfach Rheumatologie geebnet hat. Großer Dank geht auch an Frau Dr. Elise Siegert, die mir stets bei allen rheumatologischen Fragestellungen zur Seite gestanden hat. Auch bei allen weiteren Koautoren bedanke ich mich ganz herzlich für ihre Hilfe und großartige Mitarbeit.

Großer Respekt und tiefster Dank geht an alle Patienten, die an diesen Studien teilgenommen haben.

Zuletzt möchte ich meinen Freunden, meinem Partner und meiner Familie für ihre großartige Unterstützung danken. Ganz besonderer Dank geht an meine Eltern, die mir in jeder Lebenslage zur Seite stehen, mir alles Wichtige in diesem Leben beigebracht haben und mich damit zu der Person gemacht haben, die ich heute bin.