

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Schlafstörungen, assoziierte Faktoren und
einhergehende Krankheitslast bei Hauterkrankungen mit
chronischem Juckreiz**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Max Spindler

aus Gera

Datum der Promotion: 04.03.2022

Die meisten Menschen legen ihre Kindheit ab wie einen alten Hut. Sie vergessen sie wie eine Telefonnummer, die nicht mehr gilt. Früher waren sie Kinder, dann wurden sie Erwachsene, aber was sind sie nun? Nur wer erwachsen wird und ein Kind bleibt, ist ein Mensch.

- Erich Kästner

Vorbemerkung

Der überwiegende Anteil der vorliegenden Arbeit wurde veröffentlicht in:

Spindler M, Przybylowicz K, Hawro M, Weller K, Reidel U, Metz M, Maurer M, Hawro T. *Sleep disturbance in adult dermatologic patients: A cross-sectional study on prevalence, burden, and associated factors*. Journal of the American Academy of Dermatology 2021;85:910-22.¹ doi: 10.1016/j.jaad.2021.04.015.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Abstracts	7
1.1 Abstract (Deutsch).....	7
1.2 Abstract (English)	9
2 Manteltext	11
2.1 Darstellung des Forschungsstands	11
2.2 Vertiefte Schilderung der Methodik.....	14
2.3 Wesentliche neue Ergebnisse	21
3 Literaturverzeichnis	26
4 Eidesstattliche Versicherung.....	33
5 Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen	34
6 Auszug aus der Journal Summary List.....	35
7 Druckexemplar der erfolgten Publikation	36
8 Supplement der Publikation	50
9 Lebenslauf	59
10 Publikationsliste	60
11 Danksagung.....	61

Abkürzungsverzeichnis

AE	histaminerges Angioödem
AD	atopische Dermatitis
BP	bullöses Pemphigoid
CBCL	kutanes B-Zell Lymphom
CIIndU	chronisch induzierbare Urtikaria
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CP	chronischer Juckreiz auf primär unveränderter Haut
CPG	Chronische Prurigo
CSU	chronisch spontane Urtikaria
CTCL	kutanes T-Zell Lymphom
GERD	gastroösophageale Refluxkrankheit
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HADS-A	HADS Angst-Subskala
HADS-D	HADS Depression-Subskala
HADS-total	HADS summierter Gesamtscore
HR-QoL	gesundheitsbezogene Lebensqualität
LP	Lichen planus
P _M	Mediation Proportion
PeP	Parapsoriasis en plaque
PSQI	Pittsburgh Schlafqualitätsindex
PSQI-total	PSQI Gesamtscore
PCS	Physical Component Summary (SF-12)
MCS	Mental Component Summary (SF-12)

SF-12	Short Form 12 Gesundheitsfragebogen
UV	Urtikaria-Vaskulitis
VAS	visuelle Analogskala
WPAI:P	Work Productivity and Activity Index: Pruritus

1 Abstracts

1.1 Abstract (Deutsch)

Hintergrund: Dermatologische Patienten berichten häufig über Schlafprobleme aufgrund ihrer Erkrankung. Obwohl dieses Problem bekannt ist, gibt es derzeit nur wenige Studien, die Schlaf bei Patienten mit chronischen Hauterkrankungen mittels validierter Fragebögen untersucht haben. Die Prävalenz und das Ausmaß von Schlafstörungen sind bei vielen Hauterkrankungen nur unzureichend erforscht.

Methoden: In dieser prospektiven Querschnittstudie zur Untersuchung der Prävalenz, Krankheitslast und assoziierter Faktoren von Schlafstörungen bei chronischen Hauterkrankungen wurden 864 Patienten mit folgenden Erkrankungen eingeschlossen: Chronisch spontane Urtikaria (n=143), Psoriasis (n=138), atopische Dermatitis (n=129), chronische induzierbare Urtikaria (n=76), chronische Prurigo (n=75), kutanes T-Zell (n=68) und B-Zell Lymphom (n=26), Mastozytose (n=54), chronischer Pruritus auf primär unveränderter Haut (n=30), Parapsoriasis en plaque (n=29), bullöses Pemphigoid (n=15), Lichen planus (n=11), Urtikaria Vaskulitis (n=6) sowie histaminerges Angioödem (n=64) als Kontrollgruppe ohne Juckreiz. Wir erfassten Juckreiz-Charakteristika, soziodemografische und klinische Parameter. Die Erfassung von Schlafqualität, psychischer Belastung, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Arbeitsproduktivität erfolgte mittels validierter Fragebögen.

Ergebnisse: Zwei Drittel der Patienten erfüllten die Kriterien für signifikant gestörten Schlaf. Unter den untersuchten Hauterkrankungen reichten die Prävalenzen von 93% (bullöses Pemphigoid) bis 40% (B-Zell Lymphom). Patienten zeigten eine signifikant reduzierte Schlafqualität im Vergleich zur Angioödem-Kontrollgruppe und auch zu den Referenzwerten der Allgemeinbevölkerung. Gestörter Schlaf war assoziiert mit Juckreiz, weiblichem Geschlecht, Adipositas, Multimorbidität, Arbeitslosigkeit, Alleinleben, psychischer Belastung sowie Verminderung der Lebensqualität und Arbeitsproduktivität. Eine durchschnittliche Juckreizstärke von mehr als 5 und eine maximale Juckreizstärke von mehr als 6,5 Punkten auf der visuellen Analogskala sagten juckreizbedingte Schlafprobleme voraus. Juckreizstärke und nächtliche Juckreiz-Zunahme trugen unabhängig voneinander zu Schlafstörungen bei. Psychische Belastung erklärte mehr Varianz in der Schlafqualität als Juckreiz und war

ein signifikanter Mediator der Assoziation zwischen Juckreizstärke und Schlafstörungen.

Schlussfolgerung: Schlafstörungen treten bei vielen chronischen Hautkrankheiten häufig auf. Gestörter Schlaf hat einen negativen Einfluss auf viele Lebensbereiche betroffener Patienten und stellt durch indirekte Gesundheitskosten auch eine sozioökonomische Belastung für die Gesellschaft dar. Dermatologen sollten Patienten mit starkem Juckreiz und psychischer Belastung auf manifeste Schlafstörungen untersuchen. Eine adäquate juckreizstillende Therapie und eine ergänzende Psychotherapie sollten als therapeutische Optionen in Betracht gezogen werden, um den Schlaf dermatologischer Patienten zu verbessern.

1.2 Abstract (English)

Background: Dermatologic patients frequently report sleep problems due to their condition. Although this problem is well known, there are currently limited studies investigating sleep in patients with chronic skin diseases using validated questionnaires. The prevalence and extent of sleep disturbance remain in many dermatoses poorly studied.

Methods: In this prospective cross-sectional study to investigate the prevalence, disease burden and associated factors of sleep disturbance in chronic skin diseases, 864 patients with the following conditions were included: Chronic spontaneous urticaria (n=143), psoriasis (n=138), atopic dermatitis (n=129), chronic inducible urticaria (n=76), chronic prurigo (n=75), cutaneous T-cell (n=68) and B-cell lymphomas (n=26), mastocytosis (n=54), chronic pruritus on primary unaltered skin (n=30), parapsoriasis en plaque (n=29), bullous pemphigoid (n=15), lichen planus (n=11), urticarial vasculitis (n=6), and histaminergic angioedema (n=64) as a control group without pruritus. We recorded pruritus characteristics, sociodemographic and clinical parameters. Sleep quality, psychological distress, health-related quality of life, and work productivity were assessed using validated questionnaires.

Results: Two thirds of the patients met the criteria for significantly disturbed sleep. Among the skin diseases studied, prevalences ranged from 93% (bullous pemphigoid) to 40% (B-cell lymphoma). Patients showed significantly reduced sleep quality compared to the angioedema control group and general population reference values. Poor sleep was associated with pruritus, female sex, obesity, multimorbidity, unemployment, living alone, psychological distress, reduced quality of life, and work productivity loss. An average pruritus intensity exceeding 5 and a maximum pruritus intensity exceeding 6.5 points on visual analog scale predicted pruritus-related sleep problems. Pruritus intensity and pruritus exacerbation at night were independent predictors of sleep quality. Psychological distress explained more variance in sleep quality than pruritus and was a significant mediator of the association between pruritus intensity and sleep disturbance.

Conclusion: Sleep disturbances are common in many chronic skin diseases. Disturbed sleep has a negative impact on many areas of patients' lives and represents a socioeconomic burden to the society through indirect health costs. Dermatologists

should screen patients with severe pruritus and psychological distress for manifest sleep disorders. Adequate antipruritic therapy and complementary psychotherapy should be considered as therapeutic options to improve sleep in dermatologic patients.

2 Manteltext

2.1 Darstellung des Forschungsstands

2.1.1 Schlafstörungen und assoziierte Faktoren

Schlaf ist ein aktiver biologischer Prozess, der rund ein Drittel eines menschlichen Lebens einnimmt. Ausreichender und erholsamer Schlaf ist essenziell für die Aufrechterhaltung neurokognitiver, metabolischer und endokriner Funktionen.^{2,3} Dauerhafte Schlafstörungen können mit erheblichen gesundheitlichen Beeinträchtigungen einhergehen. Der Zusammenhang zwischen Gesundheit und Schlaf scheint dabei wechselseitig zu sein. So zeigten zahlreiche experimentelle und Längsschnittstudien, dass Schlafstörungen zu einem erhöhtem Risiko für psychische,⁴ neurologische,⁵ metabolische⁶ und kardiovaskuläre⁷ Erkrankungen führen. Umgekehrt sind manifeste chronische Erkrankungen wie z. B. Herzinsuffizienz,⁸ Diabetes mellitus,⁹ Schlaganfall,¹⁰ chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD),¹¹ terminale Niereninsuffizienz¹² und gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)¹³ mit Schlafstörungen assoziiert. Im Fall der Depression stellen Schlafprobleme sogar ein krankheitstypisches Kernsymptom dar.¹⁴ Auch bei somatischen Erkrankungen wie z. B. Lungenkrebs,¹⁵ rheumatoide Arthritis¹⁶ und Herzinsuffizienz¹⁷ konnten starke Assoziationen zwischen psychischer Belastung und gestörtem Schlaf nachgewiesen werden. Ebenso konnte dieser Zusammenhang auch für die Allgemeinbevölkerung gezeigt werden.¹⁸⁻²² Als weitere schlafstörende Faktoren wurden chronische Schmerzen^{16,23} und chronischer Juckreiz²⁴ identifiziert. Darüber hinaus wurden in einer aktuellen Bevölkerungsstudie aus Deutschland weitere Parameter wie weibliches Geschlecht, hohes Alter, Rauchen, Übergewicht sowie niedriger Bildungsgrad und sozioökonomischer Status mit Schlafstörungen in Verbindung gebracht.²¹

2.1.2 Schlafstörungen bei chronischen Hauterkrankungen

Chronische Hauterkrankungen wie atopische Dermatitis (AD), Psoriasis und chronische spontane Urtikaria (CSU) sind in der Allgemeinbevölkerung mit einer kumulativen Prävalenz von etwa 10% weit verbreitet²⁵⁻²⁷ und stellen für betroffene Patienten eine erhebliche Belastung dar, vergleichbar mit derer von Depressionen, Krebs-, Herz- oder auch Lungenerkrankungen.²⁸ Einige spezifische Hauterkrankungen wie AD,²⁹⁻³⁴ Psoriasis,³⁴⁻⁴⁸ CSU,^{32,49-52} und chronische Prurigo (CPG)⁵³ konnten mittels

validierter Messinstrumente in Zusammenhang mit Schlafstörungen gebracht werden. Für viele andere Hauterkrankungen liegen derzeit keine entsprechenden Daten vor. Chronische Hauterkrankungen wie Lichen planus (LP),⁵⁴ kutanes T-Zell Lymphom (CTCL),⁵⁵ chronischer Pruritus auf primär unveränderter Haut (CP),⁵⁶ Mastozytose^{57,58} und bullöses Pemphigoid (BP)^{59,60} lassen sich nur auf Grundlage nicht-validierter Fragebögen in Verbindung mit Schlafproblemen bringen.

Juckreiz ist das Hauptsymptom zahlreicher Hauterkrankungen und wurde als relevanter schlafstörender Faktor in AD,^{29,30,33,34} Psoriasis,^{34,37,40,42,46} und CSU^{49,52} identifiziert. Etwa jeder zweite ambulante dermatologische Patient leidet an akutem Juckreiz, jeder dritte sogar über einen längeren Zeitraum als sechs Wochen.⁶¹ Juckreiz wird von Patienten häufig nachts intensiver wahrgenommen, und kann auf diesem Weg zu Schlafproblemen führen.⁶²

Neben Juckreiz konnten auch psychische Faktoren wie Depressions- und Angstsymptome in einen starken Zusammenhang mit Schlafstörungen bei Patienten mit chronischen Hauterkrankungen gebracht werden.^{33,35,36,39,40,42,47} Psychosoziale Probleme sind unter Patienten mit chronischen Hauterkrankungen weit verbreitet – schätzungsweise jeder dritte dermatologische Patient leidet unter relevanten psychiatrischen Beschwerden.⁶³ Als Auslöser wurden unter anderem chronischer Juckreiz und auch Stigmatisierung aufgrund sichtbarer Hautläsionen identifiziert.⁶³

Als weitere schlafstörende Faktoren konnten Alter^{31,32,36,42,45} und weibliches Geschlecht^{36,39,42,45,47} identifiziert werden, jedoch gibt es auch widersprechende Studien,^{31,38-40,46,47} die einen solchen Zusammenhang nicht finden konnten.

2.1.3 Problemstellung

Schlafstörungen wurden bei vielen Hauterkrankungen bisher gar nicht oder nur unzureichend untersucht. Unter den bisher veröffentlichten Studien, die validierte Messinstrumente verwendeten,²⁹⁻⁵³ gibt es deutliche Unterschiede in Studiendesign und Methodik. Lediglich zwei Studien untersuchten Schlafstörungen bei mehr als nur einer Hauterkrankung: AD und CSU³² bzw. AD und Psoriasis.³⁴ Infolgedessen ist es derzeit nicht bekannt, wie unterschiedlich sich spezifische Hauterkrankungen auf den Schlaf auswirken. Die aktuelle Datenlage lässt nur bedingt verallgemeinernde

Rückschlüsse bezüglich Schlafstörungen und assoziierten Faktoren bei Patienten mit chronischen Hauterkrankungen zu.

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, Schlafstörungen, assoziierte Faktoren und einhergehende Krankheitslast bei verschiedenen chronischen Hauterkrankungen mittels validierter Messinstrumente zu charakterisieren.

2.2 Vertiefte Schilderung der Methodik

2.2.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist Teil des I²DEAL-Projekts CLATCH (**C**linical **A**spects of **I**tch). Mit dem Ziel der Charakterisierung und des Vergleichs von Juckreiz-Prävalenz, - Merkmalen sowie -Belastung wurde eine prospektive Querschnittserhebung bei Patienten mit unterschiedlichen durch chronischen Juckreiz gekennzeichneten Hauterkrankungen durchgeführt.

Die Bewilligung des CLATCH Projekts erfolgte durch die lokale Ethikkommission der Charité (EA1/007/14) in Übereinstimmung mit der gegenwärtig zutreffenden Version der Deklaration von Helsinki.

2.2.2 Patienten und Rekrutierung

Im Zeitraum zwischen 2014 und 2016 wurden konsekutiv 1239 ambulante und stationäre Patienten der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin angefragt, an der Querschnittserhebung teilzunehmen. Einschlusskriterien waren Volljährigkeit sowie das Vorliegen einer der folgenden Hauterkrankungen:

- chronische spontane Urtikaria (CSU),
- chronische induzierbare Urtikaria (CIndU),
- Urtikaria Vaskulitis (UV),
- atopische Dermatitis (AD),
- Psoriasis,
- chronische Prurigo (CPG),
- chronischer Pruritus auf primär unveränderter Haut (CP),
- primäre kutane T-Zell und B-Zell Lymphome (CTCL bzw. CBCL),
- Mastozytose,
- Parapsoriasis en plaque (PeP),
- bullöses Pemphigoid (BP),
- Lichen ruber (LP), sowie
- histaminerges Angioödem als Kontrollgruppe ohne Juckreiz (AE).

Nach Aufklärung über Zweck, Nutzen, Risiken der Studie und Datenschutz sowie nach schriftlichem Einverständnis erhielten 1168 Patienten den Fragebogen (94,3%), 71 lehnten ab (5,7%). Insgesamt wurden 880 Fragebögen ausgefüllt zurückgegeben (75,3%). Nach Prüfung der Einschlusskriterien durch einen Facharzt für Dermatologie, Venerologie und Allergologie wurden 9 Patienten wegen unklarer und weitere 7 Patienten wegen unpassender Diagnose ausgeschlossen. 864 Patienten (69,7%) wurden in die Studie eingeschlossen. Die Studienpopulation setzte sich schließlich wie folgt zusammen: CSU (n=143), Psoriasis (n=138), AD (n=129), ClndU (n=76), CPG (n=75), CTCL (n=68), Mastozytose (n=54), CP (n=30), PeP (n=29), CBCL (n=26), BP (n=15), LP (n=11), UV (n=6) und AE (n=64).

2.2.3 Messinstrumente

2.2.3.1 Schlaf

Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI)

Der PSQI ist ein validierter 19-Item Fragebogen zur Erfassung von Schlafqualität und Schlafstörungen.⁶⁴ Die deutsche Version wurde 1996 validiert.⁶⁵ Der Fragebogen besteht aus 19 retrospektiven Fragen zu den Komponenten: Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlafeffizienz, Schlafstörungen, Schlafmittelkonsum, sowie Tagesmüdigkeit in den letzten 4 Wochen. In der quantitativen Auswertung werden 18 Items herangezogen und den sieben Komponenten zugeordnet. Jede Komponente kann einen Wertebereich zwischen 0 und 3 annehmen, sodass sich in der Summation aller Komponentenwerte ein Gesamtscore (PSQI-total) zwischen 0 und 21 ergibt. Ein höherer Wert entspricht hier einer verringerten Schlafqualität. Ab einem Wert >5 liegt empirisch ein gestörter Schlaf vor.⁶⁴ Wenn eine einzelne Komponente aufgrund fehlender Angaben nicht berechnet werden konnte, wurde diese Komponente durch das gerundete Mittel der übrigen Komponenten ersetzt.²¹ Mit diesem Verfahren konnten PSQI-Werte für insgesamt 830 Patienten, davon 61 Kontroll-Patienten mit AE, bestimmt werden. PSQI-Werte einer aktuellen Bevölkerungsstudie aus Deutschland wurde als zusätzliche Referenz verwendet.²¹

Schlafprobleme wegen Juckreiz

Zwei nicht-validierte Items erfragten mittels 5-Punkte-Antwortskala („nie“, „manchmal“, „oft“, „meisten“, „immer“), inwiefern Patienten „wegen Juckreiz Schwierigkeiten haben einzuschlafen“ bzw. „wegen Juckreiz nachts aufzuwachen“.

2.2.3.2 Juckreiz-Charakteristika

Juckreizstärke

Die Erfassung der durchschnittlichen und maximalen Juckreizstärke (letzte Woche) erfolgte mittels einer 10 cm visuellen Analogskala (VAS) mit den Grenzen „0 – Kein Juckreiz“ und „10 – Stärkster vorstellbarer Juckreiz“.

Juckreiz-Zunahme im Tagesverlauf

Es wurde erfragt, ob „Juckreiz zu bestimmten Tageszeiten besonders stark“ sei, „falls ja, zu welcher Tageszeit: vormittags, nachmittags, abends, nachts“.

2.2.3.3 Psychische Belastung

Hospital Anxiety And Depression Scale (HADS)

Die HADS ist ein validierter 14-Item Fragenbogen zum Screening von Depressions- und Angstsymptomen im Kontext somatischer Erkrankungen.⁶⁶ Validierung und Veröffentlichung der deutschen Version erfolgte 1994.⁶⁷ In der HADS sind Depression und Angst mit jeweils 7 Items vertreten. Die insgesamt 14 Fragen enthalten jeweils vier abgestufte Item-spezifisch formulierte Antwortoptionen mit einem Punktwert zwischen 0 und 3. Depressions- und Angst-Items finden sich in alternierender Reihenfolge. Die entsprechenden Subskalen, HADS-D (Depression) und HADS-A (Angst), können Werte zwischen 0 und 21 annehmen, wobei höhere Werte eine stärkere Ausprägung der Symptome bedeuten. Für beide Subskalen gelten Werte ≤ 7 als unauffällig, bei Werten zwischen 8 und 10 ist eine Angst bzw. Depression möglicherweise vorhanden, Werte ≥ 11 sind sicher auffällig.⁶⁸ Aufgrund der hohen Interkorrelation zwischen beiden Subskalen wird die Verwendung des Summen-Scores aller Items (HADS-total) als Maß für psychische Belastung empfohlen.⁶⁹

2.2.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Short Form 12 Gesundheitsfragebogen (SF-12)

Im Rahmen der Medical Outcomes Study (MOS) wurde 1989 der Short Form Gesundheitsfragebogen 36 (SF-36) als ein validierter krankheitsübergreifender 36-Item Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HR-QoL) entwickelt.⁷⁰ Die deutsche Übersetzung und Entwicklung des SF-36 erfolgte 1995.⁷¹ Der SF-36 besteht aus 36 Fragen und bildet 4 physische und 4 mentale Dimensionen des Gesundheitszustandes des Patienten ab: allgemeine Gesundheitswahrnehmung, physische Gesundheit, eingeschränkte physisch-bedingte Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, Vitalität, mentale Gesundheit, eingeschränkte emotional-bedingte Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit. Der SF-12 enthält 12 ausgewählte Items des SF-36, und zeigt bei deutlich geringerem Zeitaufwand annähernd gleiche Aussagekraft wie der SF-36.⁷² Für die Auswertung steht ein computergestütztes Auswertungsprogramm zur Verfügung. In mehrschrittigen Arbeitsfolgen wird jedem Item ein Wert anhand einer Rekodierungstabelle zugeordnet. Zudem erfolgt die Berücksichtigung diverser Faktoren z. B. inverse Antwortenreihenfolge, nicht lineare Item-Skala-Beziehung und die Gewichtung der Fragen. Das Ergebnis sind zwei transformierte Summenskalen mit Werten von 0 bis 100 Punkten, jeweils für die physische (physical component summary, PCS) bzw. mentale Gesundheit (mental component summary, MCS). Ein Wert von 0 Punkten stellt die größtmögliche Einschränkung der Gesundheit dar, wohingegen 100 Punkte die Abwesenheit von Gesundheitseinschränkungen bedeutet.⁷³

ItchyQoI

Der ItchyQoI ist ein validierter 22-Item Fragebogen zur Erfassung der HR-QoL bei Juckreiz.⁷⁴ In der vorliegenden Arbeit wurde die deutsche Version (GerlthyQoI) verwendet.⁷⁵ Die 22 Fragen werden vier Subskalen zugeordnet: Symptome (Fragen 1-6), Funktionale Einschränkungen (Fragen 7-13), Gefühle (Fragen 14, 16-18, 20) und Selbstwahrnehmung (Fragen 15, 19, 21-22). Entsprechend der 5-Punkte-Antwortskala „nie“, „selten“, „manchmal“, „oft“ und „immer“ wird jeder der 22 Fragen ein Punktwert zwischen 1 und 5 zugeordnet. Für jede Subskala wird jeweils der Durchschnittswert berechnet. Der Gesamtscore bestimmt sich aus dem Durchschnitt aller Subskalen. Die so bestimmten Werte können zwischen 1 und 5 liegen, wobei höhere Werte eine schlechtere HR-QoL widerspiegeln.⁷⁵

2.2.3.5 Arbeitsproduktivität

Work Productivity And Activity Impairment: Pruritus (WPAI:P)

Der Work Productivity And Activity Impairment (WPAI) Fragenbogen ist ein validiertes 6-Item Messinstrument zur Feststellung des krankheitsbedingten Arbeitsproduktivitäts- und Aktivitätsverlusts⁷⁶ und wurde für die internationale Anwendung in über 20 Sprachen übersetzt und angepasst.⁷⁷ Der WPAI wurde entworfen, um bezüglich Absentismus, Presentismus und täglicher Aktivitätseinschränkungen aufgrund allgemeiner Gesundheitsprobleme (WPAI:GH) oder spezifischer Gesundheitsprobleme (WPAI:SHP) quantitative Aussagen treffen zu können. Die Fragebögen WPAI:GH und WPAI:SHP sind grundsätzlich gleich aufgebaut, jedoch beziehen sich die Antworten im WPAI:GH auf den allgemeinen Gesundheitszustand (General Health), wohingegen im WPAI:SHP der Bezug auf ein spezifisches Symptom oder Krankheit (Specified Health Problem) besteht. In der vorliegenden Arbeit wurde der WPAI:SHP mit Juckreiz als spezifisches Gesundheitsproblem verwendet. Die deutsche Vorlage wurde entsprechend angepasst. Der Fragebogen gliedert sich in sechs Fragen zu Berufstätigkeit (F1), verpassten Arbeitsstunden aufgrund Juckreizes (F2), verpassten Arbeitsstunden aus anderen Gründen (F3), tatsächlicher Arbeitszeit (F4), Grad der Einschränkung der Arbeitsproduktivität (F5) sowie der täglichen Aktivitäten (F6) aufgrund von Juckreiz. Bei Frage 5 und 6 werden die Einschränkungen mittels einer numerischen Analogskala von 0 bis 10 erfasst. Mit den gemachten Angaben (F1-F6) werden vier Scores berechnet, jeweils in Prozent:

- Verpasste Arbeitszeit aufgrund von Juckreiz: $F2/(F2+F4)*100$
- Einschränkung der Arbeitsproduktivität aufgrund von Juckreiz: $F5/10*100$
- Einfluss von Juckreiz auf Arbeit insgesamt: $F2/(F2+F4)+[(1-(F2/(F2+F4)))*(F5/10)]*100$
- Einschränkung der täglichen Aktivität: $F6/10*100$.⁷⁶

2.2.3.6 Soziodemographische Parameter und Begleiterkrankungen

Es wurden klinische und soziodemographische Angaben zu Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Begleiterkrankungen und -medikation, Wohnort, Bildung,

Beschäftigungsverhältnis, Familienstand, Staatsangehörigkeit und Muttersprache erhoben.

2.2.4 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen erfolgten unter Nutzung von IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 (IBM Corp., NY, Armonk, USA). Statistische Signifikanz wurde bei $p < 0.05$ angenommen.

Zur Überprüfung der Normalverteilungsannahme wurde der Kolmogorow-Smirnow-Test gerechnet. Verteilungsunterschiede nominaler Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test bzw. Exakter Fisher-Test untersucht. Paartestungen von ordinal- und intervallskalierten Variablen wurden mit Mann-Whitney-Test (nicht-normalverteilt) bzw. t-Test (normalverteilt) durchgeführt.

Die Berechnung linearer Zusammenhänge zweier Variablen wurde mithilfe einer verteilungsfreien Spearman-Rangkorrelation realisiert. Korrelationen wurden als vernachlässigbar ($\rho < 0,3$), schwach ($0,3-0,5$) bzw. moderat ($0,5-0,7$) kategorisiert.⁷⁸

ROC-Kurven wurden verwendet, um durchschnittliche und maximale Juckreizstärke (VAS) auf ihre Detektionsgenauigkeit zu testen, Patienten mit juckreizbedingten Schlafproblemen zu identifizieren. Optimale Trennwerte wurden entsprechend mittels Youden-Index bestimmt. Juckreizbedingte Schlafprobleme wurden definiert bei Vorliegen eines PSQI-total > 5 in Kombination mit der Antwort mindestens „oft“ wegen Juckreiz Schwierigkeiten zu haben einzuschlafen oder nachts aufzuwachen (siehe 2.2.3.1).

Zur Untersuchung des komplexen Zusammenhangs zwischen Schlafqualität (PSQI-total), Juckreiz-Charakteristika (Juckreizstärke, Juckreiz-Zunahme im Tagesverlauf), psychischer Belastung (HADS-total) und weiteren Variablen (Body-Mass-Index, Alter, Geschlecht, Anzahl Begleiterkrankungen) wurden Vorhersage-Modelle mit schrittweise durchgeführter (Vorwärtsauswahl-Methode) multipler linearer Regression berechnet.

Psychische Belastung wurde als Mediator der Assoziation zwischen durchschnittlicher Juckreizstärke und Schlafstörungen getestet. Im ersten Schritt wurden jeweils bivariater Regressionsmodelle berechnet, um signifikante Zusammenhänge zwischen

Juckreiz, und psychischer Belastung und Schlafstörungen nachzuweisen. Bei Vorliegen einer partiellen Mediation durch psychische Belastung entsprechend der Kriterien von Baron und Kenny⁷⁹ erfolgte im zweiten Schritt die Testung des mediierenden Effekts auf Signifikanz. Die Mediationsanalyse basierte auf dem Bootstrap-Verfahren und wurde mit dem PROCESS Makro für SPSS (Version 3.4; Modell 4) durchgeführt.⁸⁰ Die Anzahl der Bootstrap-Stichproben wurde auf 10000 gesetzt. Vertrauensintervalle (95%), die Null nicht durchschreiten, zeigen eine signifikante Mediation an. Die Effektstärke der Mediation wurde als Mediation Proportion (P_M) angegeben, definiert als Verhältnis des indirekten Effekts zum Gesamteffekt.⁸¹

2.3 Wesentliche neue Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse zusammenfassend dargestellt und in den Kontext des Forschungsstandes gesetzt. Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse, einschließlich Tabellen und Grafiken, findet sich in der veröffentlichten Arbeit „Sleep disturbance in adult dermatologic patients: A cross-sectional study on prevalence, burden and associated factors“. Journal of the American Academy of Dermatology 2021;85:910-22.¹ doi: 10.1016/j.jaad.2021.04.015.

2.3.1 Prävalenz und Ausmaß von Schlafstörungen

Etwa zwei Drittel der Studienpopulation erfüllten das PSQI-Kriterium für gestörten Schlaf (PSQI-total>5). Dies entspricht einer doppelt so hohen Prävalenz im Vergleich zu repräsentativen Bevölkerungsstudien aus Deutschland (35,9%)²¹ und Österreich (32,1%).⁸² Innerhalb der untersuchten Hauterkrankungen reichten die Prävalenzen von gestörten Schlaf von besonders hohen Werten bei Patienten mit BP (93%), UV (83%) und CPG (82%) bis kaum höher als in der Allgemeinbevölkerung bei Patienten mit CIndU (49%), PeP (48%) und CBCL (40%).

Patienten mit chronischen Hauterkrankungen berichteten signifikant schlechtere Schlafqualität (durchschnittlicher PSQI-total: 8,0) als die Kontroll-Patienten mit AE ohne Juckreiz (7,0) und auch als die deutsche Allgemeinbevölkerung²¹ (5,0). Die erhobenen PSQI-Werte für AD^{29-31,34} und Psoriasis^{34,36,40-42,44,45} waren vergleichbar mit denen aus bisherigen Studien; PSQI-Werte für CSU^{49,50} und CPG⁵³ waren dagegen deutlich höher als bisher berichtete. Eine mögliche Erklärung für CSU könnte im deutlich höheren Alter der hier untersuchten Studienpopulation liegen (49 vs. 32 Jahre⁴⁹ bzw. 35 Jahre).⁵⁰

Die vorliegende Arbeit ist die erste Studie, die Schlafstörungen bei LP, CTCL, CP, Mastozytose, BP, PeP, CIndU, CBCL und UV mit einem validierten Fragebogen untersucht hat; für AD und CSU stellt sie die bislang umfassendste Untersuchung dar.

2.3.2 Juckreiz

Mehr als drei Viertel der Patienten mit Juckreiz gaben an, wegen Juckreiz Probleme beim Einschlafen zu haben oder nachts aufzuwachen. Zudem berichteten 56% der

Patienten, dass ihr Juckreiz im Tagesverlauf schwankt und dabei insbesondere abends (42%) und nachts (32%) zunimmt. Dieses Muster zeigte sich bei allen untersuchten Hauterkrankungen. Juckreiz-Zunahmen abends, nachts und morgens waren mit gestörtem Schlaf assoziiert.

Patienten mit gestörtem Schlaf berichteten stärkeren Juckreiz als Patienten mit gutem Schlaf (durchschnittliche Juckreizstärke VAS 5,2 vs. 2,0 bzw. maximale Juckreizstärke VAS 6,7 vs. 2,5). Der lineare Zusammenhang zwischen Juckreizstärke und Schlafstörungen war jedoch nur schwach. Bisherige Studien zeigten bei spezifischen Hauterkrankungen keine (AD,^{32,34} CSU³²), vernachlässigbare (AD,³³ Psoriasis³⁷), schwache (Psoriasis),^{40,46} oder moderate Korrelationen (Psoriasis,³⁴ AD³⁰) zwischen Juckreiz und Schlafstörungen. In explorativen Subanalysen fanden sich bei allen untersuchten Hauterkrankungen mit mehr als 50 eingeschlossenen Patienten (CSU, Psoriasis, AD, CIndU, CPG, CTCL und Mastozytose) signifikante Korrelationen, auch wenn diese nur vernachlässigbar bis schwach waren.

Juckreiz, der 5 VAS-Punkte (durchschnittliche Juckreizstärke) bzw. 6,5 Punkte (maximale Juckreizstärke) überschritt, ging bei betroffenen Patienten, mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils über 70%, mit juckreizbedingten Schlafproblemen einher. Dieses Ergebnis hat klinische Bedeutung. Patienten mit starkem Juckreiz, der diese kritischen Schwellenwerte übersteigt, sollten auf manifeste Schlafstörungen untersucht werden. Eine adäquate juckreizlindernde Therapie kann dabei einen wichtigen Behandlungsansatz darstellen.

In der multivariaten Analyse konnte nicht nur die Juckreizstärke, sondern auch die nächtliche Juckreiz-Zunahme, als unabhängiger Prädiktor für Schlafstörungen identifiziert werden. Die Bedeutung der Juckreizstärke wurde bisher in zahlreichen Studien untersucht und nachgewiesen,^{29,30,33,34,37,40,42,46,49,52} wohingegen nächtlicher Juckreiz bisher lediglich in einer Studie mit 160 Patienten ohne Verwendung validierter Messinstrumente als relevanter schlafstörender Faktor identifiziert wurde.

2.3.3 Psychische Belastung

Sowohl bei Patienten mit chronischen Hauterkrankungen als auch bei Kontroll-Patienten mit AE ohne Juckreiz zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen gestörtem Schlaf und den HADS-Skalen (HADS-A, HADS-D, HADS-total). Psychische

Belastung konnte einen höheren Anteil der Varianz als Juckreiz im Regressionsmodell erklären. Stress-bezogene Variablen (gemessenen mit HADS, Pre-Sleep Arousal Scale,⁴⁰ Beck Depression Inventory⁴² und EQ-5D⁴⁷) zusammen mit Juckreiz wurden auch bei Psoriasis als wichtigste Prädiktoren für Schlafstörungen identifiziert.

Zwischen durchschnittlicher Juckreizstärke und psychischer Belastung zeigte sich ein starker Zusammenhang im bivariaten Regressionsmodell. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in einer Studie bei Patienten mit Psoriasis berichtet.³⁵ In der daraufhin durchgeführten Mediationsanalyse zeigte sich, dass der Zusammenhang zwischen Juckreiz und Schlafstörungen zum Teil indirekt ist und zu etwa ein Drittel über psychische Belastung vermittelt wird. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zeigten Depressionssymptome vergleichbare Mediationseffekte zwischen Schmerzen und Schlafstörungen.¹⁶

2.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gestörter Schlaf ging mit signifikant beeinträchtigter HR-QoL einher, in Übereinstimmung mit Ergebnissen bisherigen Studien zu Psoriasis,^{35,42,45-47} AD,³⁰⁻³² und CSU.³²

2.3.5 Arbeitsproduktivität

Patienten mit gestörtem Schlaf zeigten signifikante Einschränkungen ihrer Arbeitsproduktivität aufgrund von Juckreiz. Lediglich eine Untersuchung mit Patienten mit Psoriasis zeigte bisher eine Assoziation zwischen Schlafstörungen und Arbeitsproduktivitätsverlust bei chronischen Hauterkrankungen.³⁵ In der Allgemeinbevölkerung wurde dieser Zusammenhang in großen Kohortenstudien demonstriert und als Folge von Tagesschläfrigkeit interpretiert.⁸³ Die jährlichen Kosten im Zusammenhang mit Schlafstörungen wurden in der kanadischen Provinz Quebec auf 6,6 Milliarden Dollar geschätzt, wobei der größte Anteil auf Fehlzeiten am Arbeitsplatz und Präsentismus zurückzuführen wurde.⁸³ Hauterkrankungen können in Anbetracht ihrer kumulativen Prävalenz weltweit sowie der einhergehenden Schlafstörungen und des Arbeitsproduktivitätsverlusts eine ernsthafte volkswirtschaftliche Belastung darstellen. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer adäquaten Therapie von Juckreiz und der zu Grunde liegenden Hauterkrankungen,

einschließlich der Identifizierung und Therapie der damit verbundenen Schlafprobleme.

2.3.6 Soziodemographische Parameter und Begleiterkrankungen

Gestörter Schlaf zeigte eine erhöhte Prävalenz bei Patienten mit weiblichem Geschlecht, Adipositas, Arbeitslosigkeit sowie bei Verwitweten, Geschiedenen bzw. Singles. Diese Ergebnisse decken sich mit denen aus einer aktuellen Bevölkerungsstudie aus Deutschland.²¹

Patienten mit gestörtem Schlaf berichteten eine höhere Anzahl an Begleiterkrankungen und nahmen auch mehr Medikamente ein. In explorativen Analysen zeigten spezifische Begleiterkrankungen bzw. dessen typische medikamentöse Therapien Assoziationen mit gestörtem Schlaf. Darunter fanden sich Depressionen,¹⁴ chronische Schmerzen,²³ Diabetes mellitus,⁹ COPD¹¹ und GERD,¹³ für die ein solcher Zusammenhang mit Schlafstörung auch außerhalb der Dermatologie bekannt ist.

Im Regressionsmodell konnte neben weiblichem Geschlecht auch die Anzahl an Begleiterkrankungen als unabhängiger Prädiktor für Schlafstörungen identifiziert werden. In einer großen Bevölkerungsstudie aus Japan führte jede zusätzliche Begleiterkrankung zu einer Erhöhung des PSQI-total um 0,374 Punkte.⁸⁴

Die in der vorliegenden Arbeit identifizierten soziodemographischen Parameter und Begleiterkrankungen wurden auch in zahlreichen Untersuchungen außerhalb der Dermatologie mit Schlafstörungen in Verbindung gebracht. Der Zusammenhang zwischen diesen Faktoren und Schlafstörungen scheint daher von allgemeiner Natur zu sein und nicht spezifisch für Patienten mit Hauterkrankungen.

2.3.7 Schlussfolgerung

Schlafstörungen sind ein häufiges Problem bei chronischen Hauterkrankungen und gehen bei betroffenen Patienten mit relevanten Einschränkungen in mehreren Bereichen ihres Lebens einher. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstreichen die Notwendigkeit eines zunehmenden Bewusstseins für sekundäre Schlafstörungen bei Patienten mit chronischen Hauterkrankungen, insbesondere bei denen mit starkem

Juckreiz und psychischer Belastung. Die zielgerichtete Behandlung von chronischem Juckreiz und der zugrunde liegenden Hauterkrankung, zusammen mit einer ergänzenden Psychotherapie, stellen einen naheliegenden Behandlungsansatz dar, um den Schlaf betroffener Patienten spürbar zu verbessern.

3 Literaturverzeichnis

1. Spindler M, Przybylowicz K, Hawro M, Weller K, Reidel U, Metz M, Maurer M, Hawro T. Sleep disturbance in adult dermatologic patients: A cross-sectional study on prevalence, burden, and associated factors. *J Am Acad Dermatol* 2021;85:910-22.
2. Durmer JS, Dinges DF. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Seminars in neurology* 2005;25:117-29.
3. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354:1435-9.
4. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry* 1996;39:411-8.
5. Palma JA, Urrestarazu E, Iriarte J. Sleep loss as risk factor for neurologic disorders: a review. *Sleep Med* 2013;14:229-36.
6. Reutrakul S, Van Cauter E. Sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes. *Metabolism: clinical and experimental* 2018;84:56-66.
7. Lao XQ, Liu X, Deng HB, Chan TC, Ho KF, Wang F, Vermeulen R, Tam T, Wong MCS, Tse LA, Chang LY, Yeoh EK. Sleep Quality, Sleep Duration, and the Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study With 60,586 Adults. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2018;14:109-17.
8. Redeker NS, Jeon S, Muench U, Campbell D, Walsleben J, Rapoport DM. Insomnia symptoms and daytime function in stable heart failure. *Sleep* 2010;33:1210-6.
9. Lou P, Qin Y, Zhang P, Chen P, Zhang L, Chang G, Li T, Qiao C, Zhang N. Association of sleep quality and quality of life in type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study in China. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;107:69-76.
10. Baylan S, Griffiths S, Grant N, Broomfield NM, Evans JJ, Gardani M. Incidence and prevalence of post-stroke insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2020;49:101222.
11. Agusti A, Hedner J, Marin JM, Barbe F, Cazzola M, Rennard S. Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 2011;20:183-94.
12. Pisoni RL, Wikstrom B, Elder SJ, Akizawa T, Asano Y, Keen ML, Saran R, Mendelssohn DC, Young EW, Port FK. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2006;21:3495-505.

13. Kim JY, Kim N, Seo PJ, Lee JW, Kim MS, Kim SE, Jo SY, Lee DH, Jung HC. Association of sleep dysfunction and emotional status with gastroesophageal reflux disease in Korea. *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19:344-54.
14. Nutt D, Wilson S, Paterson L. Sleep disorders as core symptoms of depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10:329-36.
15. Nishiura M, Tamura A, Nagai H, Matsushima E. Assessment of sleep disturbance in lung cancer patients: relationship between sleep disturbance and pain, fatigue, quality of life, and psychological distress. *Palliat Support Care* 2015;13:575-81.
16. Nicassio PM, Ormseth SR, Kay M, Custodio M, Irwin MR, Olmstead R, Weisman MH. The contribution of pain and depression to self-reported sleep disturbance in patients with rheumatoid arthritis. *Pain* 2012;153:107-12.
17. Gaffey AE, Jeon S, Conley S, Jacoby D, Ash GI, Yaggi HK, O'Connell M, Linsky SJ, Redeker NS. Perceived Stress, Subjective, and Objective Symptoms of Disturbed Sleep in Men and Women with Stable Heart Failure. *Behav Sleep Med* 2020:1-15.
18. Cunningham TJ, Wheaton AG, Giles WH. The Association between Psychological Distress and Self-Reported Sleep Duration in a Population-Based Sample of Women and Men. *Sleep Disord* 2015;2015:172064-.
19. Liang W, Chikritzhs T. Sleep Duration and Its Links to Psychological Distress, Health Status, Physical Activity and Body Mass Index among a Large Representative General Population Sample. *International Journal of Clinical Medicine* 2013;Vol. 4 No. 1:45-51.
20. Johnson DA, Lisabeth L, Lewis TT, Sims M, Hickson DA, Samdarshi T, Taylor H, Diez Roux AV. The Contribution of Psychosocial Stressors to Sleep among African Americans in the Jackson Heart Study. *Sleep* 2016;39:1411-9.
21. Hinz A, Glaesmer H, Braehler E, Loffler M, Engel C, Enzenbach C, Hegerl U, Sander C. Sleep quality in the general population: psychometric properties of the Pittsburgh Sleep Quality Index, derived from a German community sample of 9284 people. *Sleep Med* 2017;30:57-63.
22. Seixas AA, Nunes JV, Airhihenbuwa CO, Williams NJ, Pandi-Perumal SR, James CC, Jean-Louis G. Linking emotional distress to unhealthy sleep duration: analysis of the 2009 National Health Interview Survey. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:2425-30.
23. Mathias JL, Cant ML, Burke ALJ. Sleep disturbances and sleep disorders in adults living with chronic pain: a meta-analysis. *Sleep Med* 2018;52:198-210.
24. Rehman IU, Munib S, Ramadas A, Khan TM. Prevalence of chronic kidney disease-associated pruritus, and association with sleep quality among hemodialysis patients in Pakistan. *PLoS One* 2018;13:e0207758.

25. Radtke MA, Schafer I, Glaeske G, Jacobi A, Augustin M. Prevalence and comorbidities in adults with psoriasis compared to atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:151-7.
26. Svensson A, Ofenloch RF, Bruze M, Naldi L, Cazzaniga S, Elsner P, Goncalo M, Schuttelaar MA, Diepgen TL. Prevalence of skin disease in a population-based sample of adults from five European countries. *Br J Dermatol* 2018;178:1111-8.
27. Wolkenstein P, Grob JJ, Bastuji-Garin S, Ruszczynski S, Roujeau JC, Revuz J, Societe Francaise de D. French people and skin diseases: results of a survey using a representative sample. *Arch Dermatol* 2003;139:1614-9; discussion 9.
28. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr., Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:401-7.
29. Bender BG, Leung SB, Leung DY. Actigraphy assessment of sleep disturbance in patients with atopic dermatitis: an objective life quality measure. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2003;111:598-602.
30. Kong TS, Han TY, Lee JH, Son SJ. Correlation between Severity of Atopic Dermatitis and Sleep Quality in Children and Adults. *Annals of dermatology* 2016;28:321-6.
31. Yano C, Saeki H, Ishiji T, Ishiui Y, Sato J, Tofuku Y, Nakagawa H. Impact of disease severity on sleep quality in Japanese patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2013;72:195-7.
32. Mann C, Dreher M, Weess HG, Staubach P. Sleep Disturbance in Patients with Urticaria and Atopic Dermatitis: An Underestimated Burden. *Acta Derm Venereol* 2020;100:adv00073.
33. Li JC, Fishbein A, Singam V, Patel KR, Zee PC, Attarian H, Cella D, Silverberg JI. Sleep Disturbance and Sleep-Related Impairment in Adults With Atopic Dermatitis: A Cross-sectional Study. *Dermatitis : contact, atopic, occupational, drug* 2018;29:270-7.
34. Kaaz K, Szepietowski JC, Matusiak L. Influence of Itch and Pain on Sleep Quality in Atopic Dermatitis and Psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2019;99:175-80.
35. Strober BE, Sobell JM, Duffin KC, Bao Y, Guerin A, Yang H, Goldblum O, Okun MM, Mulani PM. Sleep quality and other patient-reported outcomes improve after patients with psoriasis with suboptimal response to other systemic therapies are switched to adalimumab: results from PROGRESS, an open-label Phase IIIB trial. *Br J Dermatol* 2012;167:1374-81.
36. Shutty BG, West C, Huang KE, Landis E, Dabade T, Browder B, O'Neill J, Kinney MA, Feneran AN, Taylor S, Yentzer B, McCall WV, Fleischer AB, Jr., Feldman SR. Sleep disturbances in psoriasis. *Dermatol Online J* 2013;19:1.
37. Mrowietz U, Chouela EN, Mallbris L, Stefanidis D, Marino V, Pedersen R, Boggs RL. Pruritus and quality of life in moderate-to-severe plaque psoriasis: post hoc

explorative analysis from the PRISTINE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1114-20.

38. Balta I, Karadag AS, Selek S, Onder S, Kanbay A, Burakgazi-Yilmaz H. General psychiatric symptoms, quality of sleep, and coping strategies in patients with psoriasis vulgaris. *Int J Dermatol* 2016;55:60-4.

39. Luca M, Luca A, Musumeci ML, Fiorentini F, Micali G, Calandra C. Psychopathological Variables and Sleep Quality in Psoriatic Patients. *Int J Mol Sci* 2016;17.

40. Henry AL, Kyle SD, Chisholm A, Griffiths CEM, Bundy C. A cross-sectional survey of the nature and correlates of sleep disturbance in people with psoriasis. *The British journal of dermatology* 2017;177:1052-9.

41. Melikoglu M. Sleep Quality and its Association with Disease Severity in Psoriasis. *The Eurasian journal of medicine* 2017;49:124-7.

42. Jensen P, Zachariae C, Skov L, Zachariae R. Sleep disturbance in psoriasis: a case-controlled study. *The British journal of dermatology* 2018;179:1376-84.

43. Ljosaa TM, Mork C, Stubhaug A, Moum T, Wahl AK. Skin pain and skin discomfort is associated with quality of life in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:29-35.

44. Sandikci SC, Colak S, Aydogan Baykara R, Oktem A, Cure E, Omma A, Kucuk A. Evaluation of restless legs syndrome and sleep disorders in patients with psoriatic arthritis. *Zeitschrift fur Rheumatologie* 2019;78:987-95.

45. Krajewska-Wlodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Sleep disorders in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. *Reumatologia* 2018;56:301-6.

46. Tas B, Kabeloglu V, Soysal A, Atakli D. Sleep Quality in Psoriasis Patients and its Relations with Possible Affecting Factors. *Sisli Etfal Hastanesi tip bulteni* 2020;54:181-7.

47. Wong ITY, Chandran V, Li S, Gladman DD. Sleep Disturbance in Psoriatic Disease: Prevalence and Associated Factors. *J Rheumatol* 2017;44:1369-74.

48. Luca M, Musumeci ML, D'Agata E, Micali G. Depression and sleep quality in psoriatic patients: impact of psoriasis severity. *International journal of psychiatry in clinical practice* 2020;24:102-4.

49. Abdel Latif OM. Impact of severity of CSU on sleep, anxiety and depressive symptoms in adults. *Eur Acad Res* 2017;2:1145-57.

50. Alatas ET, Unal Y, Demir Pektas S, Kutlu G. Obstructive sleep apnea syndrome in patients with chronic idiopathic urticaria. *Dermatol Ther* 2020;33:e14060.

51. Hoskin B, Ortiz B, Paknis B, Kavati A. Humanistic Burden of Refractory and Nonrefractory Chronic Idiopathic Urticaria: A Real-world Study in the United States. *Clin Ther* 2019;41:205-20.

52. Gimenez-Arnau AM, Spector S, Antonova E, Trzaskoma B, Rosen K, Omachi TA, Stull D, Balp MM, Murphy T. Improvement of sleep in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria treated with omalizumab: results of three randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Transl Allergy* 2016;6:32.
53. Todberg T, Zachariae C, Skov L. Treatment and Burden of Disease in a Cohort of Patients with Prurigo Nodularis: A Survey-based Study. *Acta Derm Venereol* 2020;100:adv00119.
54. Welz-Kubiak K, Reich A, Szepietowski JC. Clinical Aspects of Itch in Lichen Planus. *Acta Derm Venereol* 2017;97:505-8.
55. Demierre MF, Gan S, Jones J, Miller DR. Significant impact of cutaneous T-cell lymphoma on patients' quality of life: results of a 2005 National Cutaneous Lymphoma Foundation Survey. *Cancer* 2006;107:2504-11.
56. A TJJ, Yosipovitch G, Chan YH, Goh CL. Clinical characteristics of generalized idiopathic pruritus in patients from a tertiary referral center in Singapore. *Int J Dermatol* 2007;46:1023-6.
57. Siebenhaar F, von Tschirnhaus E, Hartmann K, Rabenhorst A, Staubach P, Peveling-Oberhag A, Wagner N, Martus P, Carter MC, Metcalfe DD, Church MK, Maurer M, Weller K. Development and validation of the mastocytosis quality of life questionnaire: MC-QoL. *Allergy* 2016;71:869-77.
58. Vermeiren MR, Kranenburg LW, van Daele PLA, Gerth van Wijk R, Hermans MAW. Psychological functioning and quality of life in patients with mastocytosis: A cross-sectional study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124:373-8 e2.
59. Schroder L, Hertl M, Chatzigeorgakidis E, Phan NQ, Stander S. [Chronic pruritus in autoimmune dermatoses : results of a comparative survey]. *Hautarzt* 2012;63:558-66.
60. Kalinska-Bienias A, Piotrowski T, Kowalczyk E, Lesniewska A, Kaminska M, Jagielski P, Kowalewski C, Wozniak K. Actigraphy-measured nocturnal wrist movements and assessment of sleep quality in patients with bullous pemphigoid: a pilot case-control study. *Clin Exp Dermatol* 2019;44:759-65.
61. Schut C, Dalgard FJ, Halvorsen JA, Gieler U, Lien L, Aragones LT, Poot F, Jemec GBE, Misery L, Kemeny L, Sampogna F, van Middendorp H, Balieva F, Linder D, Szepietowski JC, Lvov A, Marron SE, Altunay IK, Finlay AY, Salek S, Kupfer J. Occurrence, Chronicity and Intensity of Itch in a Clinical Consecutive Sample of Patients with Skin Diseases: A Multi-centre Study in 13 European Countries. *Acta Derm Venereol* 2019;99:146-51.
62. Lavery MJ, Stull C, Kinney MO, Yosipovitch G. Nocturnal Pruritus: The Battle for a Peaceful Night's Sleep. *Int J Mol Sci* 2016;17:425.
63. Fried RG, Gupta MA, Gupta AK. Depression and skin disease. *Dermatologic clinics* 2005;23:657-64.

64. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193-213.
65. Riemann DeB, J. Behandlung von Schlafstörungen. Ein psychologisches Gruppenprogramm (Materialien für die psychosoziale Praxis). Weinheim: Beltz Psychologie Verlags Union.; 1996.
66. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70.
67. Stein JM. The effect of adrenaline and of alpha- and beta-adrenergic blocking agents on ATP concentration and on incorporation of ^{32}P into ATP in rat fat cells. *Biochem Pharmacol* 1975;24:1659-62.
68. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res* 1997;42:17-41.
69. Burns A, Hofer S, Curry P, Sexton E, Doyle F. Revisiting the dimensionality of the Hospital Anxiety and Depression Scale in an international sample of patients with ischaemic heart disease. *J Psychosom Res* 2014;77:116-21.
70. Tarlov AR, Ware JE, Jr., Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M. The Medical Outcomes Study. An application of methods for monitoring the results of medical care. *Jama* 1989;262:925-30.
71. Bullinger M. German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *Soc Sci Med* 1995;41:1359-66.
72. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996;34:220-33.
73. Stieglitz RD. Bullinger, M. & Kirchberger, I. (1998). SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. Göttingen: Hogrefe. Preis DM 298. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie* 1999;28:143-5.
74. Desai NS, Poindexter GB, Monthrope YM, Bendeck SE, Swerlick RA, Chen SC. A pilot quality-of-life instrument for pruritus. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:234-44.
75. Krause K, Kessler B, Weller K, Veidt J, Chen SC, Martus P, Church MK, Metz M, Maurer M. German version of ItchyQoL: validation and initial clinical findings. *Acta Derm Venereol* 2013;93:562-8.
76. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* 1993;4:353-65.
77. Lambert J, Hansen BB, Arnould B, Grataloup G, Guillemin I, Hojbjerg L, Strandberg-Larsen M, Reilly MC. Linguistic validation into 20 languages and content validity of the rheumatoid arthritis-specific Work Productivity and Activity Impairment questionnaire. *Patient* 2014;7:171-6.

78. Mukaka MM. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J* 2012;24:69-71.
79. Baron RM, Kenny DA. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *Journal of personality and social psychology* 1986;51:1173-82.
80. Hayes AF. Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach: Guilford Publications; 2017.
81. Ditlevsen S, Christensen U, Lynch J, Damsgaard MT, Keiding N. The mediation proportion: a structural equation approach for estimating the proportion of exposure effect on outcome explained by an intermediate variable. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2005;16:114-20.
82. Zeitlhofer J, Schmeiser-Rieder A, Tribl G, Rosenberger A, Bolitschek J, Kapfhammer G, Saletu B, Katschnig H, Holzinger B, Popovic R, Kunze M. Sleep and quality of life in the Austrian population. *Acta neurologica Scandinavica* 2000;102:249-57.
83. Espie CA, Pawlecki B, Waterfield D, Fitton K, Radocchia M, Luik AI. Insomnia symptoms and their association with workplace productivity: cross-sectional and pre-post intervention analyses from a large multinational manufacturing company. *Sleep Health* 2018;4:307-12.
84. Hayashino Y, Yamazaki S, Takegami M, Nakayama T, Sokejima S, Fukuhara S. Association between number of comorbid conditions, depression, and sleep quality using the Pittsburgh Sleep Quality Index: results from a population-based survey. *Sleep Med* 2010;11:366-71.

4 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Max Spindler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Schlafstörungen, assoziierte Faktoren und einhergehende Krankheitslast bei Hauterkrankungen mit chronischem Juckreiz“ 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.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

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

5 Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Publikation Top-Journal:

Spindler M, Przybylowicz K, Hawro M, Weller K, Reidel U, Metz M, Maurer M, Hawro T. *Sleep disturbance in adult dermatologic patients: A cross-sectional study on prevalence, burden, and associated factors*. Journal of the American Academy of Dermatology 2021;85:910-22.¹ doi: 10.1016/j.jaad.2021.04.015.

Beitrag im Einzelnen:

- Mitwirkung bei der Studienplanung
- Mitwirkung bei der Patientenrekrutierung
- Mitwirkung bei der Datenverwaltung und -aufbereitung
- umfassende Literaturrecherche
- eigenständige statistische Auswertung
- eigenständige Erstellung der Graphiken und Tabellen für die Publikation mittels Excel und GraphPad Prism
- Konzeption, Erstellung und Überarbeitung des Manuskripts unter Supervision von Dr. med. Tomasz Hawro und den kritischen Beiträgen der Koautoren

Datum, Unterschrift Doktorand

Datum, Unterschrift und Stempel
erstbetreuender Hochschullehrer

6 Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"DERMATOLOGY"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 68 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY	30,658	8.277	0.034840
2	JAMA Dermatology	5,680	7.738	0.018120
3	JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY	30,375	7.143	0.034150
4	BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY	28,429	7.000	0.030250
5	JOURNAL OF THE EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY	12,492	5.248	0.020170
6	AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL DERMATOLOGY	2,994	5.056	0.004680
7	ACTA DERMATO-VENEREOLOGICA	6,694	4.016	0.008160
8	Dermatitis	1,427	3.988	0.002330
9	CONTACT DERMATITIS	6,326	3.952	0.003550
10	DERMATOLOGY	5,372	3.695	0.003850
11	Pigment Cell & Melanoma Research	4,674	3.683	0.005900
12	JOURNAL OF DERMATOLOGICAL SCIENCE	5,287	3.681	0.006810
13	JOURNAL DER DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT	2,626	3.664	0.003210
14	MYCOSES	4,188	3.575	0.005910
15	EXPERIMENTAL DERMATOLOGY	6,936	3.368	0.010370
16	SKIN PHARMACOLOGY AND PHYSIOLOGY	1,829	3.314	0.001240
17	DERMATOLOGIC CLINICS	2,369	3.164	0.003370
18	Burns & Trauma	538	3.088	0.001320
19	JOURNAL OF DERMATOLOGY	5,229	3.072	0.007870

7 Druckexemplar der erfolgten Publikation

Spindler M, Przybylowicz K, Hawro M, Weller K, Reidel U, Metz M, Maurer M, Hawro T. *Sleep disturbance in adult dermatologic patients: A cross-sectional study on prevalence, burden, and associated factors*. Journal of the American Academy of Dermatology 2021;85:910-22.¹ doi: 10.1016/j.jaad.2021.04.015.

doi: 10.1016/j.jaad.2021.04.015

8 Supplement der Publikation

Spindler M, Przybyłowicz K, Hawro M, Weller K, Reidel U, Metz M, Maurer M, Hawro T. (2021), "Supplemental material: Spindler et al., Sleep disturbance in adult dermatological patients: A cross-sectional study on prevalence, burden and associated factors, J Am. Acad Dermatol", Mendeley Data, V2, doi: 10.17632/rrw7kfct27.2

9 Lebenslauf

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

10 Publikationsliste

1. **Spindler M**, Przybyłowicz K, Hawro M, Weller K, Reidel U, Metz M, Maurer M, Hawro T. Sleep disturbance in adult dermatologic patients: A cross-sectional study on prevalence, burden and associated factors, J Am Acad Dermatol 2021;85:910-22. doi: 10.1016/j.jaad.2021.04.015.
2. Hawro T, Przybylowicz K, **Spindler M**, Hawro M, Steć M, Altrichter S, Weller K, Magerl M, Reidel U, Alarbeed E, Araboni O, Maurer M, Metz M. The characteristics and impact of pruritus in adult dermatologic patients: A prospective, cross-sectional study. J Am Acad Dermatol 2021;84:691-700. doi: 10.1016/j.jaad.2020.08.035.
3. Hawro T, Przybylowicz K, Ellrich A, **Spindler M**, Weller K, Altrichter S, Reidel U, Maurer M, Metz M. 041 Prevalence, characteristics and burden of pruritus in chronic dermatoses. Journal of Investigative Dermatology 2017;137:S199. doi: 10.1016/j.jid.2017.07.137.

11 Danksagung

Ich möchte mich ganz besonders bei Herrn Dr. med. Tomasz Hawro für seine hervorragende Betreuung und Unterstützung bedanken. Durch seine Erfahrung und hilfreichen Ratschläge hat er maßgeblich zu meinem wissenschaftlichen Werdegang beigetragen.

Zudem danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Martin Metz für die Überlassung des Promotionsthemas und für die Möglichkeit, die vorliegende Arbeit angefertigt haben zu können.

Ich bin Herrn Prof. Dr. Marcus Maurer dankbar, dass ich in seiner Arbeitsgruppe, zunächst als studentischer Mitarbeiter und schließlich als Doktorand, vertiefende Einblicke in die dermatologische und allergologische Forschung erhalten durfte.

Ich danke allen Koautoren für die konstruktive Kritik am Manuskript und den Revisionen während des Review-Prozesses.

Außerdem gilt mein Dank allen Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, die an der Umsetzung dieses Forschungsprojekts mitgewirkt haben.

Ein weiteres Dankeschön gilt Mia für den sprachlichen Feinschliff.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, meinen Freunden und meiner Partnerin bedanken, die mir während dieses langen Weges stets Kraft und Rückhalt gegeben haben.