

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

DISSERTATION

Zusammenhang von Ernährungszustand und  
physischer Funktionalität bei Systemischer Sklerose unter  
Berücksichtigung klinischer Parameter

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alexander Makowka

aus Berlin

Datum der Promotion: 08.12.2017

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
1. Zusammenfassung.....	6
2. Einleitung.....	9
2.1 Systemische Sklerose.....	9
2.1.1 Definition.....	9
2.1.2 Epidemiologie.....	10
2.1.3 Pathogenese.....	10
2.1.4 Klinik.....	11
2.1.5 Diagnostik.....	13
2.1.6 Differentialdiagnose.....	16
2.1.7 Therapie.....	16
2.1.8 Prognose.....	18
2.2 Ernährungszustand bei Systemischer Sklerose.....	18
2.3 Physische Funktionalität bei Systemischer Sklerose.....	20
2.4 Ernährungszustand und Physische Funktionalität.....	21
2.5 Zielstellung.....	22
3. Methodik.....	23
3.1 Studiendesign.....	23
3.2 StudienteilnehmerInnen.....	24
3.3 Basisdokumentation.....	24
3.3.1 Labor.....	25
3.3.2 24-h-Recall.....	25
3.4 Krankheitsspezifische Erhebung.....	26
3.4.1 Krankheitsformen.....	26
3.4.2 Modified Rodnan Skin Score.....	26
3.4.3 Autoantikörper.....	27
3.4.4 ACR/EULAR-Klassifikationskriterien / Organbeteiligungen.....	27
3.4.5 Krankheitsspezifische Therapeutika.....	28
3.4.6 Scleroderma Health Assessment Questionnaire.....	29
3.5 Beurteilung des Ernährungszustandes.....	30
3.5.1 Anthropometrie.....	31

3.5.2	Malnutrition Universal Screening Tool.....	32
3.5.3	Bioelektrische Impedanzanalyse.....	32
3.6	Beurteilung der physischen Funktionalität.....	34
3.6.1	Handkraft.....	34
3.6.2	Knieextensionskraft.....	35
3.6.3	Peak Expiratory Flow.....	36
3.6.4	International Physical Activity Questionnaire.....	36
3.6.5	ABILHAND-Questionnaire.....	39
3.7	Statistische Auswertung.....	40
4.	Ergebnisse.....	41
4.1	StudienteilnehmerInnen.....	41
4.2	Basisdokumentation.....	42
4.2.1	Labor.....	42
4.2.2	24-h-Recall.....	43
4.3	Krankheitsspezifische Erhebung.....	44
4.3.1	Krankheitsformen.....	44
4.3.2	Modified Rodnan Skin Score.....	45
4.3.3	Autoantikörper.....	46
4.3.4	ACR/EULAR-Klassifikationskriterien / Organbeteiligungen.....	46
4.3.5	Krankheitsspezifische Therapeutika.....	48
4.3.6	Scleroderma Health Assessment Questionnaire.....	48
4.4	Ernährungszustand.....	49
4.4.1	Anthropometrie.....	49
4.4.2	Malnutrition Universal Screening Tool.....	50
4.4.3	Bioelektrische Impedanzanalyse.....	51
4.5	Physische Funktionalität.....	53
4.5.1	Handkraft.....	53
4.5.2	Knieextensionskraft.....	53
4.5.3	Peak Expiratory Flow.....	53
4.5.4	International Physical Activity Questionnaire.....	54
4.5.5	ABILHAND-Questionnaire.....	55
4.6	Zusammenhang von Ernährungszustand und physischer Funktionalität.....	56

4.7 Zusammenhang von Ernährungszustand und physischer Funktionalität mit klinischen Parametern.....	63
4.8 Einflussfaktoren auf physische Funktionalität.....	66
5. Diskussion.....	71
6. Literaturverzeichnis.....	90
Tabellenverzeichnis.....	100
Abbildungsverzeichnis.....	101
Eidesstattliche Erklärung.....	102
Lebenslauf.....	103
Anteilerklärung an der Bearbeitung des Forschungsthemas.....	105
Anteilerklärung an erfolgten Publikationen.....	106
Danksagung.....	108

## Abkürzungsverzeichnis

ACA	Anti-Centromer-Autoantikörper	JÜR	Jahres-Überlebensrate
ACD	Anämie der chronischen Entzündung	KI	Konfidenzintervall
ACR	American College of Rheumatology	lcSSc	limitiert-kutane Systemische Sklerose
ANA	Anti-nukleäre Autoantikörper	Max	Maximum
ARA	American Rheumatism Association	MCTD	Mixed connective tissue disease
Auto-Ak	Autoantikörper	MCV	Mittleres Erythrozytenvolumen
BAPEN	British Association for Parenteral and Enteral Nutrition	Med	Median
BGA	Blutgasanalyse	MET	Metabolisches Äquivalent
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse	Min	Minimum
BMI	Body-Mass-Index	MMF	Mykophenolat-Mofetil
BNP	Brain natriuretic peptide	mRSS	modified Rodnan Skin Score
BSG	Blutkörperchen-Senkungs- geschwindigkeit	MTX	Methotrexat
CCM	Charité Campus Mitte	MUST	Malnutrition Universal Screening Tool
CRP	C-reaktives Protein	n. s.	nicht signifikant
CVK	Campus Virchow Klinikum	NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
dcSSc	diffus-kutane Systemische Sklerose	NT-proBNP	N-terminal pro-Brain natriuretic peptide
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung	PAH	pulmonal-arterielle Hypertonie
DLCO	Kohlenstoffmonoxid-Diffusions- kapazität	PEF	Peak Expiratory Flow
DNS	Desoxyribonukleinsäure	PhA	Phasenwinkel $\alpha$
EKG	Elektrokardiogramm	PPI	Protonenpumpeninhibitoren
engl.	englisch	RNA	Ribonukleinsäure
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism	RNP	Ribonukleoprotein
EULAR	European League Against Rheumatism	S.	Seite
FVC	forcierte Vitalkapazität	SSc	Systemische Sklerose
GFR	glomeruläre Filtrationsrate	SHAQ	Scleroderma Health Assessment Questionnaire
HAQ	Health Assessment Questionnaire	SHAQ-DI	SHAQ-Disability Index
HRCT	High-resolution Computer- tomographie	SGA	Subjective Global Assessment
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire	UCTD	Undifferentiated connective tissue disease
IQR	Interquartilsabstand	VAS	visuelle Analogskala
IVIG	intravenöse Immunglobuline	VEDOSS	Very early diagnosis of Systemic sclerosis
		vs.	versus
		WHO	Weltgesundheitsorganisation

## 1. Zusammenfassung

**Einleitung:** PatientInnen mit Systemischer Sklerose (SSc) zeigen aufgrund krankheitsspezifischer Mechanismen häufig einen reduzierten Ernährungszustand. Dieser hat Auswirkungen auf Krankheitsverlauf und Überleben. Aus anderen Populationen ist ein Zusammenhang zwischen Ernährungszustand und funktionellen Parametern bekannt. Dieser Zusammenhang wurde bei PatientInnen mit SSc untersucht.

**Methodik:** Stationäre, teilstationäre und ambulante PatientInnen mit SSc gemäß ACR/EULAR-Klassifikationskriterien wurden in der rheumatologischen Klinik der Charité Berlin rekrutiert. Klinische und krankheitsspezifische Parameter wurden nach standardisierten Protokollen erhoben. Zur Beurteilung des Ernährungszustandes wurden verwendet: Body-Mass-Index (BMI), *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST) und Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) bzw. deren Rohparameter Phasenwinkel  $\alpha$  (PhA). Die Muskelkraft wurde in Form von maximaler Handkraft, maximaler Knieextensionskraft und *Peak Expiratory Flow* (PEF) erfasst. Mittels *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) wurde die körperliche Aktivität beurteilt, mittels *ABILHAND-Questionnaire* die Handfunktionalität.

**Ergebnisse:** Es wurden 130 PatientInnen eingeschlossen, 90,8 % waren weiblich, das mittlere Alter lag bei 60,0 (50,8 – 72,0) Jahren. Der mittlere *modified Rodnan Skin Score* (mRSS) betrug 6,0 (2,5 – 10,5), der mittlere *Scleroderma Health Assessment Questionnaire* (SHAQ) – Score 0,97 (0,44 – 1,56). Es zeigten sich gehäuft Entzündungszeichen (28,0 % erhöhtes CRP), Herzinsuffizienz (54,8 % erhöhtes NT-proBNP) und Anämie (31,1 %). 8,5 % der TeilnehmerInnen waren laut BMI-Klasse untergewichtig, 26,2 % wiesen laut MUST-Score ein erhöhtes Risiko für Mangelernährung auf und 37,5 % zeigten einen PhA unterhalb der fünften Referenzperzentile. Die mittlere Handkraft lag bei 16,0 (10,0 – 21,0) kgF, laut Referenzwerten zeigten 52,9 % definiert schwache Werte. Die mittlere Knieextensionskraft lag bei 16,5 (11,0 – 25,0) kgF. Der mittlere PEF betrug 320,0 (270,0 – 400,0) l/min, laut Referenzwerten zeigten 48,8 % definiert niedrige Werte. Dem IPAQ zufolge zeigten 20,8 % eine niedrige körperliche Aktivität. Der im Mittel erreichte ABILHAND-Logit-Wert betrug 1,70 (0,31 – 2,94), laut Referenzwerten konnten 24,6 % nicht alle erfragten Tätigkeiten ausführen.

Der PhA korrelierte mit allen Parametern der physischen Funktionalität. In Bezug auf BMI-Klasse und MUST-Score gebildete Gruppen zeigten signifikante Unterschiede bei Handkraft,

Knieextensionskraft, körperlicher Gesamtaktivität und ABILHAND-Logit-Wert. Die Einteilung des PhA gemäß Referenzperzentilen zeigte nur Unterschiede in Bezug auf Handkraft und Gesamtaktivität. An klinischen Parametern zeigten v.a. SHAQ-Score, NT-proBNP-Wert und die Anzahl eingenommener Medikamente signifikante Korrelationen mit Ernährungszustand und physischer Funktionalität. Als unabhängige Einflussfaktoren auf physische Funktionalitätsparameter fanden sich u.a. PhA und/oder MUST-Score.

**Schlussfolgerung:** Reduzierter Ernährungszustand und reduzierte physische Funktionalität sind häufig bei PatientInnen mit SSc. Entsprechend den Ergebnissen von BMI, MUST und BIA gebildete Gruppen waren geeignet, um Unterschiede in Bezug auf Handkraft, Knieextensionskraft, körperliche Gesamtaktivität sowie Handfunktionalität darzustellen, wobei jeweils PatientInnen mit reduzierterem Ernährungszustand niedrigere Werte der physischen Funktionalität erreichten.

## **Abstract**

**Introduction:** Patients with Systemic sclerosis (SSc) often show a reduced nutritional status due to disease-specific mechanisms. It affects the course of the disease and survival. The relation between nutritional status and functional parameters, known from other populations, was investigated in SSc in this study.

**Methods:** Residential, semi-residential and ambulatory patients with SSc according to ACR/EULAR-classification criteria were recruited at rheumatological department, Charité Berlin. Clinical and disease-specific data was collected according to standardised protocols. Nutritional status was assessed by: body mass index (BMI), Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) and bioelectrical impedance analysis (BIA) respectively its raw parameter phase angle  $\alpha$  (PhA). Physical function was assessed by: maximum grip strength, maximum knee extension strength and peak expiratory flow (PEF), International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) and ABILHAND questionnaire.

**Results:** 130 patients were included with 90.8 % women, median age of 60.0 (50.8 – 72.0) years. Median modified Rodnan Skin Score (mRSS) was 6.0 (2.5 – 10.5), median Scleroderma Health

Assessment Questionnaire (SHAQ) – score 0.97 (0.44 – 1.56). High prevalence of inflammation (28.0 % elevated CRP), heart failure (54.8 % elevated NT-proBNP) and anemia (31.1 %) was found. 8.5 % of the participants were underweight according to BMI-class, 26.2 % showed high risk of malnutrition according to MUST-score and 37.5 % showed PhA-values below the fifth reference percentile. Median grip strength was 16.0 (10.0 – 21.0) kgF with 52.9 % definedly weak results. Median knee extension strength was 16.5 (11.0 – 25.0) kgF. Median PEF was 320.0 (270.0 – 400.0) l/min with 48.8 % definedly low results. According to IPAQ 20.8 % of participants exhibited low physical activity. Median ABILHAND-logit-value was 1.70 (0.31 – 2.94), whereas 24.6 % of participants could not perform all requested activities.

PhA correlated with all parameters of physical function. Groups formed according to BMI-class and MUST-score displayed significant differences for grip strength, knee extension strength, total physical activity and ABILHAND-logit-value. Classification of PhA according to reference percentiles only displayed differences for grip strength and total physical activity. Of clinical parameters especially SHAQ-score, NT-proBNP and number of drugs taken correlated significantly with nutritional status and physical function. An independent influence of PhA and/or MUST-score on functional parameters was shown.

**Conclusion:** Reduced nutritional status and reduced physical activity are common in patients with SSc. Groups formed according to BMI, MUST and BIA were suitable to display differences for grip strength, knee extension strength, total physical activity and hand function, whereas patients with further reduced nutritional status reached lower values of physical function.

## **2. Einleitung**

Die Systemische Sklerose (SSc, von engl. *Systemic sclerosis*) als seltene rheumatologische Erkrankung ist in den letzten Jahren vermehrt Gegenstand klinischer Studien geworden. Dieses gesteigerte Interesse hat zum Wissenszuwachs in Bezug auf eine Krankheit geführt, die bei äußerst variablem Verlauf mit schwersten Einschränkungen der Lebensqualität und stark erhöhter Mortalität einhergehen kann. (1, 2) Neben der kennzeichnenden Verhärtung bzw. Verdickung der Haut sind verschiedene innere Organe wie Herz, Lunge und Gastrointestinaltrakt regelhaft von Funktionseinbußen betroffen. Durch erhöhten Energiebedarf und verringerte Resorption von Energieträgern liegt das gesteigerte Risiko eines reduzierten Ernährungszustandes, welcher seinerseits den Krankheitsverlauf negativ beeinflusst, als Konsequenz nahe. (3, 4) Andersherum haben ernährungstherapeutische Interventionen eine positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufs gezeigt. (5) An Erkenntnisse dieser Art soll angeknüpft werden, wenn sich die vorliegende Arbeit dem Ernährungszustand von PatientInnen mit SSc und im Speziellen dessen Zusammenhang mit physischer Funktionalität widmet. Ein solcher Zusammenhang ist in anderen Populationen bereits aufgezeigt worden. (6, 7) Verbessertes Verständnis und gezielte Interventionen sollen auch beim vorliegenden Kollektiv Lebensqualität und Überleben steigern. Hierbei wird sich auf die Erkenntnis gestützt, dass die Fähigkeit, den eigenen Körper praktisch zu gebrauchen, eng zusammenhängt mit der Bewältigung von SSc als schwerwiegender Grunderkrankung. (8) Zunächst wird das Krankheitsbild näher beschrieben.

### **2.1 Systemische Sklerose**

#### **2.1.1 Definition**

Die Systemische Sklerose (SSc) ist eine Autoimmunerkrankung, geprägt durch Vaskulopathie, inflammatorische Prozesse und Kollagenanhäufung in Haut und inneren Organen. (9) Sie ist Teil des rheumatologischen Formenkreises der Kollagenosen, einer Gruppe von Erkrankungen, die das Bindegewebe des Körpers betreffen. Zusammen mit dem Systemischen Lupus erythematodes stellte sie die grundlegende Krankheit dar, welche 1942 zur Formulierung dieser Gruppe durch Klemperer et al. führte. (10) Auch wenn dem historischen Begriff nach heutigen pathogenetischen Erkenntnissen Uneinheitlichkeit vorgeworfen wird, findet er in akuter Literatur weiterhin Verwendung. (11) Als weitere Vertreter des Formenkreises sind zu nennen die Polymyositis und Dermatomyositis sowie das Sjögren-Syndrom. Bei seiner Erstbeschreibung im 19. Jahrhundert wurde das Krankheitsbild der SSc mit seinem ursprünglichen Namen

Sklerodermie bezeichnet und bis vor wenigen Jahren fanden beide Begriffe weitestgehend synonym Verwendung. [12 (S. 3-6)] Die griechischen Wortbestandteile „*sklēros*“ (σκληρός) und „*derma*“ (δέρμα) bedeuten respektive „hart“ und „Haut“. Erst in den letzten Jahren hat jener Wandel im Gebrauch der Nomenklatur eingesetzt, der dem Umstand Rechnung trägt, dass sich mit dem Begriff der Sklerodermie mindestens ein weiteres Krankheitsbild bezeichnen lässt: die Morphea, auch zirkumskripte Sklerodermie genannt, bei welcher eine lokale Verhärtung der Haut auftritt. (13) Außerdem gibt es phänotypisch ähnliche Krankheitsbilder, bei denen die Hautsklerose ein prägnantes Symptom darstellt. Beispielhaft sind hier zu nennen die Eosinophile Fasziitis und chronische Graft-versus-Host-Krankheit. (14) Wiederum gibt es einen geringen Anteil der SSc-Fälle, bei dem die Ausbildung einer Hautverdickung ausbleibt, entsprechend Systemische Sklerose *sine scleroderma* genannt. Schließlich bringt der Begriff Sklerodermie die regelhafte und prognosebestimmende Beteiligung innerer Organe ungenügend zum Ausdruck.

### **2.1.2 Epidemiologie**

Nach dem heutigen Erkenntnisstand handelt es sich bei der Systemischen Sklerose (SSc) um eine seltene systemische Autoimmunerkrankung. Sie kommt weltweit und in allen Ethnien vor. (11) Die Inzidenz beträgt etwa 1,8 neue Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr, bei einer Prävalenz von 1 – 25 Fällen pro 100.000 Einwohner. [9, 15 (S. 686-688)] Frauen sind im Vergleich zu Männern in einem Verhältnis von 5 : 1 deutlich öfter betroffen. Eine Altersprädisposition findet sich im 3. - 5. Lebensjahrzehnt. [15 (S. 686-688)]

### **2.1.3 Pathogenese**

Die Ursachen der Systemischen Sklerose (SSc) sind trotz Wissenszuwachs in den letzten Jahrzehnten noch unbekannt. Eine gehäufte Assoziation mit verschiedenen Genloki wie HLA-DR1 oder -DR5 wird beschrieben. Umweltfaktoren wie Virusinfektionen oder bestimmte organische Chemikalien sollen bei entsprechender genetischer Prädisposition zum vermehrten Ausbruch der Erkrankung beitragen. (11) Mögliche pathogenetische Prozesse werden folgendermaßen formuliert: Als Reaktion auf eine Reizung des Gefäßendothels werden vasoaktive Stoffe freigesetzt, die zu Umbauprozessen an den Gefäßen führen. Eine Extravasation von Leukozyten erfolgt und resultiert in deren Akkumulation im perivaskulären Gewebe. Dort werden Entzündungsmediatoren freigesetzt und die lokale Homöostase beeinträchtigt, worauf Bindegewebszellen mit der Bildung der Grundsubstanz Kollagen reagieren. Der Zusammenfall

von Gefäßläsionen und atypisch angehäuften Leukozyten könnte schließlich zur Ausbildung autoimmunologischer Phänomene führen. (9) Eine weitere pathogenetische Hypothese bezieht das Phänomen des Mikrochimärismus mit ein. Dieses bezeichnet das Vorhandensein kleiner Quantitäten genetisch fremder Zellen oder Desoxyribonukleinsäure (DNS) in einem Individuum. Nach heutigem Verständnis finden derartige Übertragungen v.a. im Rahmen von Schwangerschaft und Geburt statt und lassen sich demzufolge in praktisch allen Individuen nachweisen. Der Verdacht, dass dieses Phänomen zur Pathogenese der SSc beitragen könnte, rührt von der teilweise großen Ähnlichkeit der Phänotypen von SSc und chronischer Graft-versus-Host-Krankheit her. (16) Bei Letzterer liegt eine iatrogene Form von Mikrochimärismus vor und transplantierte Spenderzellen schädigen den Körper des Empfängers. Studien lieferten bisher uneinheitliche Ergebnisse, was eine erhöhte Prävalenz von Mikrochimärismus bei PatientInnen mit SSc angeht. (17) Als mögliche Gründe werden divergierende Bestimmungsmethoden angegeben sowie abweichende Angaben darüber, inwiefern die verschiedenen Krankheitsformen der SSc berücksichtigt wurden. Wenn sich Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Prävalenz von Mikrochimärismus und SSc-Form fanden, geschah dies bisher nur vereinzelt.

#### **2.1.4 Klinik**

Der Krankheitsverlauf der Systemischen Sklerose (SSc) erstreckt sich meist über viele Jahre. Wie andere Systemerkrankungen auch geht sie zunächst mit Allgemeinsymptomen einher, zu denen u.a. Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust zählen. Der weitere klinische Verlauf ist äußerst variabel, weist aber in den ersten Ausprägungen auch eine typische Einheitlichkeit auf. So stellt in über 90 % der Fälle das Raynaud-Phänomen ein Früh- oder Erstsymptom der Krankheit dar. (11) Es ist gekennzeichnet durch eine charakteristische Farbveränderung von Fingern oder Zehen, in seiner Maximalvariante von weiß über blau bis rot verlaufend. Dem zugrunde liegt eine meist durch Kälte oder Stress ausgelöste arterielle Vasokonstriktion, gefolgt von einer Zyanose im minderdurchbluteten Gewebe und schließlich einer reaktiven Hyperämie verbunden mit pochenden Schmerzen. (11) Die bereits erwähnte Verhärtung und Verdickung der Haut, die dem Krankheitsbild seinen ursprünglichen Namen gab, ist in etwa 99 % der Fälle vorhanden und tritt zunächst ebenfalls v.a. an den Fingern beider Hände auf. (11) Sie verläuft in Phasen wie Ödembildung, Induration, Atrophie und zunehmender Fibrosierung, bis sich das Bild der sogenannten Sklerodaktylie ergibt. Sie

verursacht bei der PatientIn u.a. Juckreiz und Spannungsgefühl bis hin zu Bewegungseinschränkungen. (9, 11) Der Grad, den diese Gewebsumwandlung erreicht, variiert stark und auch der weitere Befall folgt unterschiedlichen Mustern. Um dem Rechnung zu tragen, wird die SSc seit Langem in Formen eingeteilt, wobei hauptsächlich zwei das PatientInnengut unter sich aufteilen. (18)

Diese beiden häufigsten Formen werden inzwischen als limitiert-kutane SSc (lcSSc, von engl. *limited cutaneous*) und diffus-kutane SSc (dcSSc) bezeichnet. Der Begriff des CREST-Syndroms, welches eine Verlaufsvariante der limitierten Form beschrieb, wird nicht mehr verwendet. Das namentliche Unterscheidungsmerkmal der beiden häufigsten Formen stellt jeweils die Ausdehnung des Hautbefalls dar. Dieser begrenzt sich bei der lcSSc auf die Extremitäten distal von Ellenbogen- bzw. Kniegelenk, kann jedoch auch Gesicht und Hals miteinbeziehen. Dort kann er im Speziellen zu Mikrostomie und einer Verkürzung des Zungenbändchens sowie zu einem eher ausdrucksarmen, maskenähnlichen Gesichtsausdruck führen. (11, 13) Bei der dcSSc können zusätzlich Bereiche proximal von Ellenbogen- und Kniegelenk betroffen sein, faktisch die Haut am ganzen Körper. Es wurde zusätzlich eine limitierte Krankheitsform ganz ohne notwendige Hautbeteiligung beschrieben, in ihrer Bezeichnung leicht mit jener limitiert-kutanen Form zu verwechseln und als Begriff auch seltener verwendet. (19)

Den beiden häufigsten Formen ordnet man sich überschneidende spezifisch-organische Manifestationen zu. So kommt es bei der dcSSc häufig schon früh zu einer rasch progredienten interstitiellen Lungenerkrankung, die sich morphologisch als fibrosierende Alveolitis zeigt und zu Belastungs- bzw. Ruhedyspnoe führt. Bei der lcSSc tritt hingegen häufig erst spät eine isolierte pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) mit der Folge der Rechtsherzinsuffizienz auf, wiederum symptomatisch durch Luftnot, Schwindel oder Synkopen. (9) Insgesamt sind bis zu 90 % der PatientInnen mit SSc von einer pulmonalen Beteiligung betroffen, für welche sie zudem die Haupttodesursache darstellt. (20, 21) Eine weitere Organbeteiligung, die sogar in über 90 % der Fälle auftreten kann, ist wie eingangs erwähnt jene des Gastrointestinaltrakts. Dieser kann in seinem gesamten Verlauf betroffen sein: z.B. an der Speiseröhre durch Motilitätsstörungen, am Magen durch Cardiainsuffizienz, an sämtlichen Darmabschnitten durch Fibrose. Entsprechend vielfältig sind die resultierenden Symptome: Schluckstörung, Sodbrennen, Diarrhoe, Obstipation, Blähungen, krampfartige Schmerzen bei (Pseudo-) Ileus, Massenstühle bei Malabsorption, Inkontinenz. (11, 22) Ferner können Ösophagitis und gastrale Gefäßektasien

zu akuten bis chronischen Blutungen mit Eisenmangel führen. (9) Dass eine Form der SSc von gastrointestinaler Beteiligung häufiger betroffen wäre, ist nicht bekannt. (22) Als weitere Organe können häufig Herz und Nieren betroffen sein. Die kardiale Beteiligung tritt überwiegend sekundär als Folge von arterieller Hypertonie oder PAH auf. Aber auch primäre Manifestationen wie Myokardfibrose, Erregungsleitungsstörungen oder Perikarditis sind möglich, wobei Letztere bei etwa 10 – 15 % der PatientInnen symptomatisch wird. Die primäre kardiale Beteiligung ist mit einer besonders schlechten Prognose assoziiert. (9) Die renale Beteiligung wird zumeist durch Proteinurie, verminderte glomeruläre Filtrationsrate oder Hypertonie auffällig. Eine renale Krise mit akutem Nierenversagen und maligner Hypertonie entwickeln etwa 10 – 15 % der PatientInnen und vermehrt solche mit dcSSc, womit es sich um eine weitere häufige Todesursache handelt. (9)

Schließlich gibt es weitere Symptome, die nicht organspezifisch, aber deutlich gehäuft im Rahmen der SSc auftreten. So können durch Vaskulopathie und folgende Ischämie im Verbund mit der beschriebenen Sklerodaktylie an den Fingern schmerzhaft und schlecht heilende Ulzerationen mit hohem Leidensdruck entstehen. Ebenfalls v.a. an Händen und Fingern finden sich in etwa 40 % der Fälle mit lcSSc subkutane Kalkablagerungen (Calcinosis cutis), welche ulzerieren können. (9) Am gesamten Körper können sichtbar erweiterte Kapillaren, sogenannte Teleangiektasien auftreten. Das muskuloskeletale System, Hauptmanifestationsort vieler anderer rheumatologischer Erkrankungen, kann durch Atrophie und Kontrakturen an Muskeln sowie Schmerzen und Schwellungen an Gelenken betroffen sein. Polyarthritiden und Synovitis sind hingegen relativ selten und im Falle des Auftretens flüchtig. Eine Myositis kann bei bis zu 15 % der PatientInnen nachgewiesen werden. (9) An Finger- und Zehenknochen können sich Akroosteolysen ausbilden. Symptome eines sekundären Sjögren-Syndroms werden in 20 – 30 % der Fälle beschrieben. Dabei handelt es sich wie erwähnt um ein weiteres Krankheitsbild aus dem Formenkreis der Kollagenosen, gekennzeichnet durch Dysfunktionalität von Speichel- und Tränendrüsen. Hieraus ergeben sich als vordergründige Beschwerden Mundtrockenheit (Xerostomie), isoliert auch noch häufiger auftretend, und Augentrockenheit (Xerophthalmie) bzw. Keratokonjunktivitis sicca, auch Syndrom des trockenen Auges genannt. [11, 12 (S. 559-568)]

### **2.1.5 Diagnostik**

Die inzwischen gut beschriebenen, typischen Ausprägungen bei SSc lassen in vielen Fällen

eindeutige und immer frühere Diagnosestellungen zu. Validierte Diagnosekriterien existieren nicht, dafür im Laufe der Jahre mehrfach überarbeitete und vielfach angewendete Klassifikationskriterien. (23) Der Unterschied zwischen beiden Arten von Kriterien ist Folgender: Solche zur Diagnose müssen eine hohe Sensitivität gegenüber der einzelnen PatientIn aufweisen, um die Erkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit zu erkennen; solche zur Klassifikation müssen zur Zusammenstellung homogener Kollektive für wissenschaftliche Fragestellungen eine hohe Spezifität aufweisen. 1980 entwickelte die *American Rheumatism Association* (ARA) ein erstes Set an Klassifikationskriterien. In diesen wurden berücksichtigt: Hautveränderungen proximal oder distal der Fingergrundgelenke, digitale Ulzerationen bzw. resultierende Narben und bilaterale basale Lungenfibrose. (24) 1988 schlug eine amerikanische Forschergruppe um LeRoy modifizierte Klassifikationskriterien vor, welche 2001 von LeRoy und Medsger noch weiterentwickelt wurden. (18, 19) Darin sollten v.a. Erkenntnisse zu Vaskulopathie und Immunologie bei SSc Berücksichtigung finden, um bei gesteigerter Sensitivität mehr frühe Fälle zu identifizieren. Hier fand erstmals die Unterscheidung in Krankheitsformen statt. Jene nur als limitiert bezeichnete Form sollte durch das Vorliegen von Raynaud-Phänomen, pathologischer Kapillarmikroskopie und/oder SSc-typischen Autoantikörpern (Auto-Ak) gekennzeichnet sein.

LcSSc und dcSSc sollten jeweils den oben beschriebenen typischen Hautbefall aufweisen. Diese Klassifikationskriterien fanden solange Anwendung, bis im Jahr 2013 in einer Zusammenarbeit von *American College of Rheumatology* (ACR, Folgeinstitution der ARA) und *European League Against Rheumatism* (EULAR) ein neues und vorerst letztes Set eingeführt wurde. (23) Wieder bestand der Vorsatz, mehr frühe bzw. milde Formen der SSc einzuschließen. Diese Kriterien bildeten auch bei der vorliegenden Arbeit die Grundlage zur Zusammenstellung des Studienkollektivs und werden im entsprechenden Unterkapitel des Methodenteils detailliert erläutert. Nach bisherigen Erkenntnissen konnte das Ziel der gesteigerten Sensitivität erreicht werden, wenngleich noch immer Fälle verbleiben, die laut Expertenmeinung eine frühe bzw. milde Form der SSc aufweisen, aber von den Kriterien nicht erfasst würden. (25) Um dem zu begegnen, wurde bereits im Jahr 2010 ein Konzept mit Namen VEDOSS (*Very early diagnosis of Systemic sclerosis*) eingeführt. (26, 27) Dieses berücksichtigt folgende vier Symptome: Raynaud-Phänomen, geschwollene Finger (*puffy swollen digits*) bzw. Sklerodaktylie, SSc-typische Auto-Ak und pathologische Kapillarmikroskopie.

Im Folgenden werden konkrete Untersuchungstechniken beschrieben, welche sich in der

klinischen Praxis bewehrt haben: Um die Hautverdickung als ein primäres Symptom im Krankheitsverlauf zu erfassen, wird als spezielle Hautpalpation der *modified Rodnan Skin Score* (mRSS) erhoben. (28) Im entsprechenden Unterkapitel des Methodenteils wird dieser näher beschrieben. Das Raynaud-Phänomen kann durch kontrollierte Provokationstests objektiv beurteilt werden. Die Kapillarmikroskopie stellt ein inzwischen weit verbreitetes Verfahren zum Nachweis von Mikroangiopathien an der Nagelfalz dar. In SSc-typischen Befunden zeigen sich geschlungene Megakapillaren, Hämorrhagien oder avaskuläre Felder und die Anzahl nicht pathologisch veränderter Kapillaren ist reduziert. Bei der Auskultation der Lunge weisen trockene basale Rasselgeräusche auf fibrotisch verändertes Parenchym hin. Eine Lungenfunktionsuntersuchung durch Bodyplethysmographie und Bestimmung der Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid (DLCO) gibt Aufschluss über den Grad der Betroffenheit dieses Organs. Mittels Röntgenuntersuchung bzw. (High-resolution) Computertomographie (HRCT) kann nach fibrotischen Gewebsveränderungen gesucht werden. Im Falle einer aktiven Alveolitis ließen sich damit Milchglasinfiltrate nachweisen. Mittels Rechtsherzkatheter kann eine eventuell bestehende PAH diagnostiziert werden. Elektrokardiogramm (EKG) und Doppler-Echokardiographie beurteilen zunächst nicht-invasiv die Funktionsfähigkeit des Herzens. Kontrastmittelbreischluck, Manometrie und pH-Metrie kontrollieren hingegen die Funktionsfähigkeit des Ösophagus. Die Magenschleimhaut kann zum Ausschluss von Gefäßektasien gastrokopisch betrachtet werden, der Dünndarm in seinem Verlauf mithilfe der Dünndarmpassagetechnik. Sonographisch lassen sich verschiedene Strukturen wie Speicheldrüsen, Sehnenscheiden oder Gelenke beurteilen. Bei Verdacht auf Myositis sollte eine Muskelbiopsie erfolgen. (9)

Eine gesteigerte Entzündungsaktivität lässt sich häufig an einer erhöhten Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit (BSG) ablesen. Laborchemisch zeigt sich entsprechend häufig eine Erhöhung der Akute-Phase-Proteine, u.a. des C-reaktiven Proteins (CRP). (29) Eine Anämie der chronischen Entzündung (ACD, von engl. *Anemia of chronic disease*) geht häufig mit verringerten Serumeisenwerten einher, weshalb sie sich ebenso wie Anämien durch die erwähnten chronischen Blutungen in Speiseröhre oder Magen als mikrozytär darstellt. Als möglicher Marker einer Herzinsuffizienz, etwa als Folge von pulmonal-arterieller Hypertonie, wird das *N-terminal pro-Brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) eingesetzt. (30) Dieses wird bei vermehrter Belastung gleichzeitig mit dem *Brain natriuretic peptide* (BNP) von ventrikulären Myozyten sezerniert. (31) Im Falle der Nierenbeteiligung ist im Serum mit erhöhten

Nierenfunktionsparametern wie Kreatinin zu rechnen. Mittels Protein/Kreatinin-Quotient werden Eiweißausscheidung und glomeruläre Filtrationsrate (GFR) untersucht. In der Blutgasanalyse (BGA) kann eine respiratorische Insuffizienz als Ausdruck von pulmonaler Beteiligung erkannt werden. Die Erhöhung der Kreatinkinase im Serum kann auf eine vorliegende Myositis hinweisen. Ebenfalls im Serum werden SSc-spezifische Auto-Ak bestimmt. Diese spielen wie erwähnt eine wichtige Rolle bei der Klassifikation der Krankheit und werden im entsprechenden Unterkapitel näher erläutert. (9) Nach erfolgter Diagnosestellung sollen PatientInnen jährliche Basisuntersuchungen mit Lungenfunktionsmessung, Röntgenuntersuchung oder HRCT des Thorax und Echokardiographie erhalten. Aufgrund der hohen Relevanz frühzeitigen Auffindens von Beteiligungen für die Prognose bedarf es mitunter Verlaufsuntersuchungen in kürzeren zeitlichen Abständen.

### **2.1.6 Differentialdiagnose**

Krankheitsbilder, von denen die Systemische Sklerose (SSc) differentialdiagnostisch abgegrenzt werden muss, sind zunächst solche, die ebenfalls mit einer Verhärtung der Haut einhergehen. Hierzu zählen neben den Erwähnten (Eosinophile Fasziitis, chronische Graft-versus-Host-Krankheit) auch Seltenerer wie die Vinylchlorid-Krankheit oder das Toxische Speiseölsyndrom. Übergänge zwischen verschiedenen rheumatologischen Erkrankungen und somit Schwierigkeiten bei der Abgrenzung können sogenannte Overlap-Syndrome oder Mischkollagenosen bereiten. Das Sharp-Syndrom, auch als *Mixed connective tissue disease* (MCTD) bezeichnet, ist hierfür ein Beispiel. Es kann Züge von Rheumatoider Arthritis, Systemischem Lupus erythematodes, Polymyositis oder SSc annehmen und es können auch die Züge eines bestimmten Krankheitsbildes im Vordergrund stehen. Noch nach Jahren ist es möglich, dass eine undifferenzierte Kollagenose in eine definierte übergeht. (11)

### **2.1.7 Therapie**

Nach heutigem Erkenntnisstand stellt sich die Systemische Sklerose (SSc) wie viele andere Autoimmunerkrankungen weiterhin als unheilbar dar. Auch eine Remission kann mit den zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen nicht herbeigeführt werden. Dennoch haben sich aufgrund der zunehmend besser verstandenen Symptomatik bestimmte Therapien etabliert. Diese umfassen v.a. die beiden Gruppen der vasoaktiven und immunsuppressiven Therapeutika. Erstere richten sich in ihrer Wirksamkeit besonders gegen Raynaud-Phänomen und Folgeerscheinungen

der Vaskulopathie wie digitale Ulzerationen oder pulmonal-arterielle Hypertonie. Zum Einsatz kommen Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ wie Nifedipin, Prostacyclin-Analoga wie Iloprost, Inhibitoren der Phosphodiesterase-5 wie Sildenafil oder Endothelinrezeptor-Antagonisten wie Bosentan. Letzteres dient u.a. auch der Prophylaxe bei wiederkehrenden digitalen Ulzerationen. (32) Zur lokalen Anwendung an Händen und Fingern können Nitroglycerin-haltige Salben kommen. Bei infizierten digitalen Ulzerationen muss der Rückgriff auf Antibiotika erfolgen. An immunsuppressiven Therapeutika steht in der Rheumatologie eine größere Auswahl zur Verfügung. Viele haben schon bei PatientInnen mit SSc Verwendung gefunden, aber nur wenige erwiesenermaßen Wirkung gezeigt. Zu ihnen gehören Methotrexat (MTX), Cyclophosphamid, Mykophenolat-Mofetil (MMF) und Azathioprin, z.B. im Einsatz gegen floride Alveolitis. Auch Kortikosteroide wie Prednisolon finden bei SSc häufig Verwendung und führen u.a. bei Arthritis oder Myositis zu Besserung. Allerdings sind Kortikosteroide nur in geringen Dosen empfohlen, da sie das Auftreten renaler Krisen befördern können. Bei solchen wiederum kann der Einsatz von Nierenersatztherapien wie Hämodialyse notwendig werden. (9)

Ferner gibt es eine Reihe von Medikamenten, die bestimmte SSc-spezifische Symptome lindern können. Dazu gehören ACE-Hemmer wie Captopril, um einen zu hohen renalen Blutdruck im Rahmen einer renalen Krise zu senken. Diuretika wie Hydrochlorothiazid vermindern die Vorlast bei Rechtsherzinsuffizienz infolge von PAH. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) haben sich bei Arthralgien bewährt. Besteht eine gastrointestinale Beteiligung, können Protonenpumpeninhibitoren (PPI) wie Pantoprazol bei Refluxösophagitis und Metoclopramid bzw. Erythromycin als Prokinetika bei Dysmotilität eingesetzt werden. Insgesamt reichen die bisher aufgezählten immunsuppressiven Therapeutika jedoch zu wenig Besserung der gastrointestinalen Beteiligung. Noch in der Erprobung befindliche Verfahren wie die Gabe intravenöser Immunglobuline (IVIG) zeigen vereinzelt bessere Wirksamkeit. (33) Wie bereits erwähnt, kann auf die Folgen einer gastrointestinalen Beteiligung mit ernährungstherapeutischen Interventionen reagiert werden. Deren Umfang reicht von Beratungen bzw. Anleitungen zu Zubereitung und Einnahme bestimmter Mahlzeiten bis zu kontrollierter parenteraler Verabreichung von Nährlösungen. (5, 34) Gegen das wesentliche Symptom der Hautverdickung und -verhärtung werden wiederum zumeist immunsuppressive Substanzen wie MTX oder Cyclophosphamid eingesetzt. Es gibt ferner Anzeichen dafür, dass der gegen CD-20 gerichtete monoklonale Antikörper Rituximab zu einem Rückgang der Hautsklerose führt. (35) Weitere

Präparate werden neu erprobt, so z.B. Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase wie Riociguat. (36)

Die bisher praktizierten Ansätze zur Linderung der Hautbeteiligung umfassen v.a. physikalische Therapien wie vorsichtige Wärmeapplikationen oder Paraffinbäder. Mittels Dehnungsübungen kann verdickte Gesichtshaut an Elastizität zurückgewinnen. [12 (S. 559-568)] Körperliche Trainingseinheiten haben Wirkung darin gezeigt, Aktivitätsvermögen und Muskelkraft zu verbessern, ohne dabei pathologische Muskelschäden zu verursachen. (37, 38) PatientInnen mit pulmonaler Beteiligung wurden hierbei ausgeschlossen, da die kardiorespiratorische Belastung des Trainings nicht sicher abschätzbar war. Für solche PatientInnen wird hingegen Atemgymnastik und spezieller Kardiosport empfohlen. Gegen Sicca-Symptomatik im Rahmen eines sekundären Sjögren-Syndroms helfen Speichel und Tränenflüssigkeit aus künstlicher Herstellung. Eine besonders gründliche Zahnhygiene dient der Kariesprophylaxe. Und schließlich müssen bei hohem Leidensdruck auch Maßnahmen zu psychologischer Betreuung veranlasst werden. (11)

### **2.1.8 Prognose**

Auf den extrem variablen Verlauf der Systemischen Sklerose (SSc) wurde bereits hingewiesen. So ist mitunter erst nach mehreren Jahren der Beobachtung überhaupt eine Prognosestellung möglich. Die Mortalität aber ist in jedem Fall deutlich erhöht. Wird nur die dcSSc betrachtet, weist sie die höchste Mortalität aller Kollagenosen auf: Bis zu 30 % der Betroffenen versterben innerhalb von fünf Jahren nach Diagnosestellung. (13, 39) Für alle Krankheitsformen zusammen ergibt sich eine 10-Jahres-Überlebensrate (JÜR) nach Diagnosestellung von 70 – 80 %. (9) Männer sind zwar seltener betroffen, entwickeln aber im Vergleich zu Frauen schwerwiegendere Verläufe und haben somit eine schlechtere Prognose. (11) Aufgrund dieser Aussichten ist es von besonderer Wichtigkeit, dass SSc-PatientInnen frühzeitig an zugelassene Zentren mit ausreichender Erfahrung im Umgang mit der Erkrankung angebunden werden.

## **2.2 Ernährungszustand bei Systemischer Sklerose**

Der Aspekt des Ernährungszustandes bei PatientInnen mit Systemischer Sklerose (SSc) hat in den letzten Jahren gesteigerte Aufmerksamkeit erhalten. (3, 4) Ein reduzierter Ernährungszustand wird dabei häufig mit dem englischen Begriff *malnutrition* beschrieben, worunter im Deutschen i.d.R. Mangelernährung verstanden wird. Die Definitionen beider

Begriffe stimmen jedoch nicht genau überein. *Malnutrition* meint eine inadäquate Nährstoffaufnahme, wobei ein Mangel oder Überangebot negative gesundheitliche Folgen hat. (40) Mangelernährung umfasst hingegen konkret einen krankheitsassoziierten Gewichtsverlust, Eiweißmangel bzw. spezifischen Nährstoffmangel. (41) Aufgrund dieser Abweichungen sowie der Verschiedenartigkeit der verwendeten Instrumente zur Beurteilung des Ernährungszustandes soll in der vorliegenden Arbeit einheitlich von einem reduzierten Ernährungszustand im Sinne einer Mangelernährung gesprochen werden. Wo es der Wortlaut von Instrumenten allerdings vorgibt, soll entsprechend von *malnutrition* bzw. im Deutschen von Mangelernährung gesprochen werden.

Die sehr häufige gastrointestinale Organmanifestation bei PatientInnen mit SSc als eine der Hauptursachen für die Beeinträchtigung des Ernährungszustandes ist schon länger bekannt. (42) Doch auch andere krankheitsspezifische Folgen führen zu reduzierter Nahrungsaufnahme, so die erwähnte Verkleinerung von Mundöffnung und -höhle sowie die mangelhafte Fähigkeit zu kauen. [12 S. (559-568)]

Für die Beurteilung des Ernährungszustandes bei SSc existiert kein Goldstandard, jedoch wurden mit teilweise übereinstimmenden Instrumenten einander ergänzende Ergebnisse ermittelt. Der Body-Mass-Index (BMI) als Relation von Körpergewicht und -größe ist ein besonders einfach handhabbares Instrument, wird zuweilen aber nicht einheitlich interpretiert: In einer Studie mit SSc-PatientInnen wurden Werte  $< 20 \text{ kg/m}^2$  in Zusammenhang mit einem bestimmten Gewichtsverlust als Mangelernährung definiert, was für 15 % der TeilnehmerInnen zutraf. (43) In der anderen Studie waren es Werte  $< 19 \text{ kg/m}^2$  ohne Berücksichtigung weiterer Parameter, wovon diesmal 13,7 % der TeilnehmerInnen betroffen waren. (5) Als weiteres Instrument ist das *Subjective Global Assessment* (SGA) eingesetzt worden. Es fragt nach Gewichtsveränderungen, Nahrungszufuhr, gastrointestinalen Beschwerden und Leistungsfähigkeit. Außerdem werden über eine körperliche Untersuchung Fettgewebsverlust, Muskelschwund, Ödeme und Aszites berücksichtigt. Das SGA ergab für 50 % der StudienteilnehmerInnen eine moderate bis schwere Mangelernährung. (44) Das bisher am häufigsten eingesetzte Instrument zur Beurteilung des Ernährungszustandes bei PatientInnen mit SSc ist das *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST). Darin werden an Parametern erhoben: BMI, unbeabsichtigter Gewichtsverlust und krankheitsbedingte Nahrungskarenz. Da es auch in der vorliegenden Arbeit zum Einsatz kam, erfolgt die genaue Erläuterung im entsprechenden Unterkapitel. In verschiedenen Studien wurde mittels MUST bei 12,5 – 37,5 % der TeilnehmerInnen ein mittleres bis hohes Risiko für

Mangelernährung festgestellt. (3, 4, 44 – 47)

In einer Studie von Krause et al. kam zudem die Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) zur Beurteilung des Ernährungszustandes zum Einsatz. (5) Auch dieses Messverfahren fand in der vorliegenden Arbeit Verwendung, weshalb die genaue Erläuterung im entsprechenden Unterkapitel erfolgt. Es sei vorweggenommen, dass in jener Studie die Festlegung erfolgte, von einer Mangelernährung bei Werten des Phasenwinkels  $\alpha$  (PhA) unterhalb einer fixen Gradzahl auszugehen. Beim PhA handelt es sich um einen der wesentlichen Rohparameter dieses Messverfahrens. Entsprechend wiesen laut BIA 55,6 % der StudienteilnehmerInnen einen pathologischen Ernährungszustand auf, deutlich mehr als laut BMI. Zudem korrelierte im Gegensatz zu diesem der PhA mit der Krankheitsschwere und ließ Vorhersagen zur Mortalität der PatientInnen zu. Mit den Symptomen einer gastrointestinalen Organbeteiligung zeigte sich kein Zusammenhang. Da Krause et al. zum Zeitpunkt der Erstellung der vorliegenden Arbeit die größte Studie zum Thema Ernährungszustand bei SSc-PatientInnen unter Verwendung des PhA durchgeführt haben, soll sich an dieser im Besonderen orientiert werden. In einer weiteren Studie mit Einsatz der BIA bei SSc-PatientInnen wurde der PhA nicht berücksichtigt. (48) Stattdessen wurden Körperkompartimente wie Fettmasse und Magermasse berechnet. Aus einem Defizit an Magermasse kann auf bestehende Sarkopenie als Mangel an Skelettmuskel und damit einhergehend reduzierter Körperkraft geschlossen werden.

In Bezug auf die Zusammensetzung der von SSc-PatientInnen aufgenommenen Nahrung finden sich nur wenige Veröffentlichungen. Es wurden Ernährungsprotokolle geführt und die Nahrung hinsichtlich ihrer Hauptbestandteile untersucht. Es fanden sich keine Unterschiede zwischen PatientInnen und Kontrollen bei der aufgenommenen Energiemenge sowie deren Verteilung auf Nährstoffgruppen. (49, 50) Dafür zeigte sich eine verringerte Aufnahme von Ballaststoffen, Obst und Gemüse.

### **2.3 Physische Funktionalität bei Systemischer Sklerose**

An Komponenten physischer Funktionalität werden in der vorliegenden Arbeit die Folgenden untersucht: Muskelkraft, körperliche Aktivität und Gebrauchsfähigkeit der Hände im Alltag. Den Händen kommt besondere Beachtung zu, da sie wie beschrieben den Hauptmanifestationsort der Systemischen Sklerose (SSc) darstellen. Wenn bisher in Studien die physische Funktionalität bei PatientInnen mit SSc untersucht wurde, lag der Fokus häufig ausschließlich auf den Händen. Eine Einschränkung der Handfunktion konnte durch Messungen von Griff- und Kneifstärke, von

Bewegungsumfang der Finger- und Handgelenke sowie von einhergehenden Schmerzen festgestellt werden. (51, 52) Ferner ergab sich die Griffstärke als Einflussfaktor auf das Zurechtkommen im Alltag, welches mittels Fragebögen erhoben wurde. (53, 54) In einer Studie wurde die Handfunktion von PatientInnen mit vier verschiedenen chronischen Erkrankungen verglichen. (55) Dabei ergab sich u.a. eine stärkere Eingeschränktheit von PatientInnen mit SSc gegenüber solchen mit Arthrose bzw. Diabetes mellitus Typ II. Auch die Funktion von Muskeln des Oberarms, der Flexoren und Extensoren im Ellenbogengelenk, fand sich eingeschränkt. (48) Schließlich zeigten SSc-PatientInnen gegenüber gesunden Kontrollen verringerte körperliche Aktivität sowie insgesamt ein reduziertes Aktivitätsvermögen (engl. *Exercise capacity*). (56, 57)

## **2.4 Ernährungszustand und Physische Funktionalität**

Ein reduzierter Ernährungszustand im Sinne einer Mangelernährung hat direkte pathophysiologische Folgen für die Skelettmuskulatur des Körpers und somit auf die physische Leistungsfähigkeit. Durch verstärkten Proteinabbau vorzugsweise aus Skelettmuskulatur, gestörte Proteinsynthese sowie ultrastrukturelle Veränderungen kommt es zu Dysfunktionalität. (58) Die genaue Pathogenese dieser Veränderungen ist noch nicht geklärt. Die drei oben genannten Komponenten physischer Funktionalität sind bisher in unterschiedlichem Maß mit dem Ernährungszustand in Zusammenhang gebracht worden. Für die körperliche Aktivität ist ein solcher enger Zusammenhang allgemein anerkannt: Regelmäßige Bewegung reduziert Übergewicht und beeinflusst Fettstoffwechselstörungen positiv, wodurch u.a. Herz-Kreislauf-Erkrankungen vorgebeugt wird. (59) Im Zuge andauernder körperlicher Belastung findet neben der Glykolyse zunehmend auch der oxidative Abbau von Fettsäuren statt, woraus eine Reduktion dieses Anteils der Körpermasse folgt. (60) Die wechselseitigen Auswirkungen sind für konkrete PatientInnenkollektive aufgezeigt worden: Bei Überlebenden gastrointestinaler Karzinome gingen ein besserer Ernährungszustand mit höherer physischer Aktivität einher. (61) Für PatientInnen mit viraler Leberzirrhose wurde geschlussfolgert, dass eine suffiziente Nahrungsaufnahme nötig sei, um höhere Level physischer Aktivität zu erreichen. (62) In einer jüngeren Studie wurden Ernährungszustand und körperliche Aktivität auch bei PatientInnen mit Systemischer Sklerose (SSc) untersucht, wobei sich allerdings kein Zusammenhang fand. (56) Die Gebrauchsfähigkeit des Körpers soll sich an physischen Anforderungen im alltäglichen Leben orientieren. Sie vereint mehrere Aspekte physischer Funktionalität und lässt sich verschiedentlich untersuchen. Unter gesunden älteren ProbandInnen erzielten solche mit

Mangelernährung in folgenden Kategorien motorischer Gebrauchsfähigkeit schlechtere Ergebnisse als Nicht-Mangelernährte: Ganggeschwindigkeit, Agilität, Flexibilität, Muskelkraft der oberen und unteren Extremität sowie respiratorische Muskelkraft. (7) Bei pflegebedürftigen älteren ProbandInnen fand sich hingegen kein signifikanter Einfluss des Ernährungszustandes auf physische Parameter wie Ganggeschwindigkeit, statische Balance und Muskelkraft der unteren Extremität. (63) Jedoch ließen die Ergebnisse der Studie die Annahme zu, dass ein besserer Ernährungszustand dem Verfall physischer Funktionalität entgegenwirke. So sei über längere Zeit das selbstständige Ausüben physisch fordernder Alltagsaktivitäten wie Waschen, An- und Ausziehen oder Treppensteigen möglich.

Die Muskelkraft als weitere Komponente physischer Funktionalität ist im vorherigen Abschnitt bereits vereinzelt mit dem Ernährungszustand in Zusammenhang gebracht worden. Im Hinblick sowohl auf die SSc als Grunderkrankung des vorliegenden PatientInnenkollektivs als auch die generelle Studienlage erscheint es sinnvoll, der Handkraft besondere Aufmerksamkeit zu widmen. Zeitlich gesehen wurde der Griffstärke als üblichster Messvariante von Handkraft schon früh ein Aussagewert über den Ernährungszustand zugesprochen und auch in Reviewform bestätigt. (58, 64) Sie erwies sich zudem als Prädiktor für Mortalität. (65, 66) In der zitierten Studie von Gale et al. konnte jedoch kein Zusammenhang mit Anthropometrie bzw. Körperzusammensetzung in Form von folgenden Variablen gefunden werden: Körpergröße, Körpergewicht, BMI und Körperfettanteil. In einer Studie von Norman et al. kam die BIA zur Beurteilung von Körperzusammensetzung bzw. Ernährungszustand bei KrebspatientInnen zum Einsatz. (67) Der Phasenwinkel  $\alpha$  (PhA) erwies sich dabei als unabhängiger Prädiktor für Mangelernährung, Funktionalität und Überleben. Die physische Funktionalität wurde durch Messungen von Handkraft und *Peak Expiratory Flow* umgrenzt. Im Gegensatz zum weiter oben beschriebenen Vorgehen von Krause et al. wurde ein PhA mit geringerem Wert als eine fünfte Referenzperzentile als aussagekräftig herangezogen. (68)

## **2.5 Zielstellung**

In der vorliegenden Arbeit soll der Zusammenhang zwischen Ernährungszustand und physischer Funktionalität bei PatientInnen mit SSc untersucht werden. In anderen PatientInnenkollektiven ist dieser Zusammenhang bereits auf unterschiedliche Art untersucht worden, für PatientInnen mit SSc hingegen liegen bisher nur wenige Daten vor. Da zur Beurteilung von Ernährungszustand und physischer Funktionalität keine Goldstandards existieren, wurden explorativ verschiedene

Messinstrumente eingesetzt und dahingehend verglichen, ob sie den Zusammenhang zwischen beiden Komplexen auch im vorliegenden PatientInnenkollektiv darzustellen vermögen. Der Ernährungszustand wurde mittels Body-Mass-Index, *Malnutrition Universal Screening Tool* und Bioelektrischer Impedanzanalyse beurteilt. Diese Techniken weichen in ihrer Verbreitung voneinander ab und haben sich auch in bisherigen Studien unterschiedlich bewährt. Die physische Funktionalität wurde mittels maximaler Handkraft, maximaler Knieextensionskraft, *Peak Expiratory Flow*, *International Physical Activity Questionnaire* und *ABILHAND-Questionnaire* beurteilt. Hieraus soll sich ein differenziertes Bild der körperlichen Leistungsfähigkeit von SSc-PatientInnen ergeben, im Gegensatz zur sonst häufig erfolgten Reduktion auf die Handfunktion. Zusätzlich soll durch die Erhebung klinischer Parameter der unterliegende Einfluss der Grunderkrankung ansatzweise berücksichtigt werden. Sämtliche Messtechniken und Parameter werden im Methodenteil eingehend erläutert. Somit werden folgende Fragestellungen für die vorliegende Arbeit formuliert:

- Wie sind Ernährungszustand und physische Funktionalität bei dem vorliegenden PatientInnenkollektiv mit Systemischer Sklerose ausgeprägt?
- Lässt sich ein Zusammenhang zwischen den Parametern beider Komplexe zeigen?
- Erweisen sich hierfür bestimmte verwendete Instrumente als besser geeignet?
- Lässt sich ein Zusammenhang für bestimmte Teilaspekte von Ernährungszustand und/oder physischer Funktionalität im Besonderen zeigen?
- Hängen Ernährungszustand und/oder physische Funktionalität mit klinischen Parametern zusammen?

### **3. Methodik**

#### **3.1 Studiendesign**

Grundlage der vorliegenden Arbeit bildet eine monozentrische Querschnittsstudie, durchgeführt an der Charité Berlin, Campus Mitte (CCM). Initiatoren der Studie sind die Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie sowie die Klinik für Gastroenterologie einschließlich des Arbeitsbereichs Ernährungsmedizin am CCM bzw. Campus Virchow Klinikum (CVK). Im Zeitraum 11.04.2013 bis 25.06.2014 wurden TeilnehmerInnen für die Studie rekrutiert. In einmaligen Sitzungen von etwa einer Stunde Dauer wurden die Messungen einzeln durch eine von zwei beteiligten UntersucherInnen durchgeführt. Diese wurden gemeinsam in die

Durchführung der Messungen eingewiesen. Die ersten Messungen wurden in Gegenwart beider UntersucherInnen durchgeführt und anschließend ausgewertet. Es wurde weiterhin darauf geachtet, dass beide jeweils ähnlich viele Messungen durchführten. Dem Antrag an die Ethikkommission der Charité Berlin wurde am 18.03.2013 stattgegeben.

### **3.2 StudienteilnehmerInnen**

Bezüglich der angestrebten Zahl zu rekrutierender TeilnehmerInnen wurde sich an vorangegangenen Studien orientiert. (5, 43, 46) Die Rekrutierung erfolgte fast ausschließlich im Rahmen von Aufenthalten auf Bettenstation oder Tagesklinik bzw. im Anschluss an Sprechstundentermine. Auf ähnliche TeilnehmerInnenzahlen aus diesen verschiedenen klinischen Umfeldern wurde geachtet. Eine Aufklärung zum Inhalt der Studie erfolgte nach Möglichkeit mit zeitlichem Vorlauf zu Einwilligung und Durchführung, indem ein Informationsblatt ausgehändigt oder PatientInnen mit Sprechstundentermin vorab telefonisch kontaktiert wurden. Auf der Bettenstation hielten sich PatientInnen entweder geplant zu diagnostischen bzw. therapeutischen Maßnahmen auf oder ungeplant bei akuten Beschwerden. Auf der Tagesklinik verbrachten PatientInnen i.d.R. lange im Voraus geplante Aufenthalte von etwa zweiwöchiger Dauer, um in dieser Zeit intensiv von diagnostischen bzw. therapeutischen Maßnahmen zu profitieren. Sprechstundentermine hatten die meisten PatientInnen in halb- oder ganzjährlichem Rhythmus, um von einer auf Systemische Sklerose (SSc) spezialisierten RheumatologIn verlaufsbegleitend untersucht zu werden. Als Einschlusskriterien wurden festgelegt: Volljährigkeit, Erfüllen der ACR/EULAR-Klassifikationskriterien im Sinne einer bestehenden SSc sowie Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung, Einverständnisfähigkeit vorausgesetzt. Als Ausschlusskriterien galten: Bestehende Schwangerschaft und Tragen eines Herzschrittmachers, da hierbei jeweils die Durchführung einer Bioelektrischen Impedanzanalyse nicht möglich wäre.

### **3.3 Basisdokumentation**

Von allen StudienteilnehmerInnen wurden anamnestisch und unter Zuhilfenahme der klinischen Dokumentation folgende Daten erhoben: Geschlecht, Alter, Jahr der Erstdiagnose der Systemischen Sklerose, Anzahl und Art der Begleiterkrankungen sowie Anzahl und Art der aktuell eingenommenen Medikamente.

### **3.3.1 Labor**

Von allen TeilnehmerInnen sollten zeitnah erhobene Laborparameter in die Auswertung einfließen. Es wurden jedoch keine zusätzlichen Blutentnahmen im Rahmen der Studie durchgeführt. Solche erfolgten zumeist im jeweiligen klinischen Umfeld. Die zum Messdatum zeitnächsten Laborparameter wurden verwendet. Der zeitliche Abstand der Blutentnahme zum Messdatum wurde vermerkt.

### **3.3.2 24-h-Recall**

Das Ernährungsverhalten der StudienteilnehmerInnen wurde mithilfe eines 24-h-Ernährungsprotokolls untersucht. Der Untersucher erfragte strukturiert die Aufnahme von Essen und Trinken am Vortag. Dabei wurde kein spezifischer Vordruck verwendet. Es wurde sich an den drei Hauptmahlzeiten orientiert, aber auch auf Zwischenmahlzeiten oder individuell abweichende Essgewohnheiten eingegangen. Soweit möglich, wurden genaue Gewichts- bzw. Volumenangaben auch von Einzelzutaten erfasst. Es wurde sich hierfür an haushaltsüblichen Maßeinheiten wie Tee- oder Esslöffel orientiert. Bei Flüssigkeiten wurde die aufgenommene Menge in Form üblicher Behältnisse wie Tasse oder Glas erfragt. Bei im klinischen Umfeld zubereiteten Gerichten wurden Einheitsgrößen der Portionen angenommen und es wurde nur erfasst, ob deren Aufnahme vollständig oder unvollständig war.

Die Dauer der Erhebung eines Protokolls betrug fünf bis zehn Minuten. Die erhobenen Mengenangaben wurden mithilfe der Software EBISpro<sup>®</sup> (für Windows 2001) analysiert, basierend auf dem Deutschen Bundeslebensmittelschlüssel V3. An Parametern für die Auswertung ergaben sich hieraus die Energiemenge in Kilokalorien und die Mengen an enthaltenem Wasser, Eiweiß, Fett sowie an enthaltenen Kohlenhydraten und Ballaststoffen in Gramm. Außer Energie- und Ballaststoffmenge wurden diese jeweils auf das Körpergewicht der TeilnehmerInnen bezogen. Ausgehend von den absoluten Werten wurde die Verteilung der Energiemenge auf die drei Nährstoffgruppen Eiweiß, Fett und Kohlenhydrate berechnet. Diese wird von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) für Erwachsene wie folgt empfohlen: 10 – 15 % Eiweiß, 25 – 30 % Fett und 55 – 60 % Kohlenhydrate. (69) Ferner wurden die individuell aufgenommenen absoluten Mengen mit empfohlenen Mengen verglichen. Für Ballaststoffe lautet eine solche für Erwachsene 30 g pro Tag. Die Empfehlungen entstammen ebenfalls der DGE, sind ausgegeben für 21 Personengruppen und differenzieren nach Alter und Geschlecht. Sie sind Bestandteil der Datenbank der verwendeten Software.

### 3.4 Krankheitsspezifische Erhebung

#### 3.4.1 Krankheitsformen

Das Vorliegen einer bestimmten Form der Systemischen Sklerose (SSc) wurde der klinischen Dokumentation entnommen. Hierbei kamen die erwähnten Formen limitiert-kutane und diffus-kutane SSc (lcSSc bzw. dcSSc) in Betracht. *Mixed* bzw. *Undifferentiated connective tissue disease* (MCTD bzw. UCTD) stellen zwar keine Formen der SSc dar, doch wurden PatientInnen mit dieser Diagnose mit vordergründigen Merkmalen der SSc ebenfalls in die Studie eingeschlossen, vorausgesetzt sie erfüllten die ACR/EULAR-Klassifikationskriterien.

#### 3.4.2 Modified Rodnan Skin Score

Der *modified Rodnan Skin Score* (mRSS) stellt ein verbreitetes Instrument dar, die Hautverdickung bei PatientInnen mit Systemischer Sklerose (SSc) verlässlich und reproduzierbar zu beurteilen. (70) Im Vergleich zu zahlreichen anderen Methoden wird er weiterhin vorrangig eingesetzt. (28, 71) Die Haut wird in folgenden Arealen auf Verdickung hin palpiert: an beiden oberen Extremitäten in je vier Arealen (Ober- und Unterarme, Hände, Finger), an beiden unteren Extremitäten in je drei Arealen (Ober- und Unterschenkel, Füße) sowie an Gesicht, ventralem Thorax und Abdomen, insgesamt also in 17 Arealen. In jedem davon wird ein Punktwert vergeben: null Punkte bei normaler Dicke, ein bis drei Punkte bei schwacher, mäßiger oder schwerwiegender Hautverdickung. Insgesamt kann der Score so Werte von 0 bis 51 annehmen. In Schweregrade wird wie folgt eingeteilt (72):

**Tabelle 1: Einteilung der mRSS-Schweregrade**

Schweregrad	mRSS
0 – Normal	0
1 – Gering	1 – 14
2 – Mäßig	15 – 29
3 – Schwerwiegend	30 – 39
4 – Finalstadium	40 – 51

**Legende zu Tabelle 1:** mRSS, modified Rodnan Skin Score

Eine Einweisung in die Erhebung des mRSS erhielten beide ausführenden UntersucherInnen durch eine erfahrene Rheumatologin. Die ersten Erhebungen wurden parallel von beiden UntersucherInnen durchgeführt und deren Ergebnisse miteinander verglichen.

### 3.4.3 Autoantikörper

Bei diesen Proteinen handelt es sich um humorale Bestandteile des Immunsystems, welche sich in ihrer Wirksamkeit gegen körpereigene Strukturen wenden. Bei Autoimmunerkrankungen findet sich häufig eine Assoziation mit spezifischen Autoantikörpern (Auto-Ak), so auch bei der Systemischen Sklerose (SSc). Von den ACR/EULAR-Klassifikationskriterien werden folgende drei explizit berücksichtigt: Anti-Topoisomerase I-Auto-Ak, synonym auch Anti-Scl-70-Auto-Ak, gemeinhin mit diffus-kutaner SSc (dcSSc) und v.a. mit pulmonaler Beteiligung im Sinne einer Lungenfibrose assoziiert; (73, 74) Anti-RNA-Polymerase III-Auto-Ak, ebenfalls mit der dcSSc assoziiert, allerdings mit erhöhtem Risiko für eine renale Krise; (75) Anti-Centromer-Auto-Ak (ACA) ihrerseits mit der limitiert-kutanen SSc in Verbindung gebracht. (76) Darüber hinaus kommen verschiedene weitere Auto-Ak bei PatientInnen mit dieser Erkrankung vor, allerdings weniger spezifisch. Von Anti-Th/To- und Anti-U3 RNP-Auto-Ak heißt es beispielhaft, dass sie eventuell zukünftig in den ACR/EULAR-Klassifikationskriterien Berücksichtigung fänden. (23) Anti-PM-Scl-Auto-Ak fanden in diesem Zusammenhang noch keine Erwähnung, sind jedoch spezifisch gehäuft nachweisbar bei Overlap-Syndromen zwischen SSc und Polymyositis. (9) Die Bestimmung der Auto-Ak war zumeist im Rahmen der Diagnosefindung erfolgt und in der klinischen Dokumentation einsehbar. Es wurden keine zusätzlichen Bestimmungen für die vorliegende Studie vorgenommen.

### 3.4.4 ACR/EULAR-Klassifikationskriterien / Organbeteiligungen

Die aktuellen ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für Systemische Sklerose (SSc) dienen dazu, die TeilnehmerInnen über eine bestehende SSc-Diagnose hinaus als SSc-PatientInnen zu klassifizieren. (23) Eine solche Klassifizierung ist als Voraussetzung gedacht, um PatientInnen für eine Studie zum Thema SSc einzuschließen. Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien sowie deren Gewichtung zur Berechnung des Scores:

**Tabelle 2: Einteilung der ACR/EULAR-Klassifikationskriterien**

<b>Kriterium</b>	<b>Gewichtung</b>
Hautverdickung am Finger, distal bis MCP	4
Ulzerationen an Fingerspitzen	2
Teleangiektasien	2
Abnorme Nagelfalz-Kapillaren	2
Interstitielle Lungenerkrankung und/oder pulmonal-arterielle Hypertonie	2

Raynaud-Phänomen	3
SSc-assoziierte Autoantikörper	3

**Legende zu Tabelle 2:** MCP, Metacarpophalangealgelenk; SSc, Systemische Sklerose

Zu den ersten beiden Kriterien gehört jeweils noch ein Subkriterium mit abweichender Gewichtung: Stellt sich eine Hautverdickung nur als sogenannte „*puffy fingers*“ dar, werden zwei Punkte vergeben. Finden sich alternativ zu aktuellen Ulzerationen an den Fingerspitzen Narben, die auf vorangegangene schwere Läsionen dieser Art hinweisen, werden drei Punkte vergeben. Innerhalb eines Kriteriums wird nur die jeweils höhere Punktzahl gezählt. Die maximal zu erreichende Punktzahl beträgt 19. Bei einer Summe von mindestens neun Punkten liegt den Kriterien zufolge eine SSc vor. Wenn eine Hautverdickung der Finger sowie proximal der Metacarpophalangealgelenke an beiden Händen besteht, wird dies als suffizientes Kriterium betrachtet und es liegt unabhängig von den übrigen Kriterien eine SSc vor. Liegt hingegen bei einer PatientIn eine Hautverdickung vor, welche die Finger ausspart, wird dies als Ausschlusskriterium für die Klassifizierung von SSc betrachtet. Ein zweites Ausschlusskriterium ist bei PatientInnen mit gesicherter Diagnose einer bestimmten von SSc abweichenden Krankheit anzuwenden, welche ihre jeweiligen Krankheitsmanifestationen besser erklärt. Zu diesen Krankheiten werden u.a. die Nephrogene sklerosierende Fibrose, Scleroedema diabeticum oder Scleromyxoedema gezählt. Die StudienteilnehmerInnen wurden auf die Kriterien hin befragt bzw. untersucht, zusätzlich wurden entsprechende Eintragungen in der klinischen Dokumentation eingesehen.

Über die ACR/EULAR-Kriterien hinaus wurde das Bestehen sonstiger SSc-spezifischer Organmanifestationen erfasst. Konkret wurde nach gastrointestinalen, kardialen und renalen Beteiligungen gefragt bzw. in der klinischen Dokumentation gesucht. Weiterhin wurden mit der Grunderkrankung assoziierte Symptome wie Sicca-Symptomatik oder Calcinosis cutis erfasst.

### **3.4.5 Krankheitsspezifische Therapeutika**

Hierunter wurden Therapeutika zusammengefasst, die im Speziellen zur Behandlung der Systemischen Sklerose (SSc) Einsatz finden. Dabei wurde unterschieden zwischen vasoaktiv sowie starken und schwachen immunsuppressiv wirksamen Präparaten. Zu den schwachen Immunsuppressiva wurden neben dem Kortikosteroid Prednisolon und Methotrexat (MTX) noch Azathioprin und Hydroxychloroquin gezählt. Zu den starken Immunsuppressiva wurden

Cyclophosphamid, Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Rituximab gezählt, welche keine Präparate der ersten Wahl darstellen und zumeist mit schwerwiegenderen Nebenwirkungen einhergehen. An sonstigen Immunsuppressiva, die nicht regelhaft in der Therapie der SSc Verwendung finden, wurden u.a. Ciclosporin und Penicillamin erfasst.

Im Hinblick auf die Bioelektrische Impedanzanalyse ist anzumerken, dass deren Ergebnisse durch den Einsatz von Kortikosteroiden beeinflusst werden. Sie hemmen die körpereigene Proteinsynthese und führen zu einem Abbau an Skelettmuskelmasse. (77) Ebenso führen Kortikosteroide zu einer Verminderung der Kollagensynthese im Bindegewebe. (78) Dadurch kommt es zu einer reduzierten Wasserbindungskapazität und insgesamt zu einem geringeren Wassergehalt im Gewebe. Nicht-medikamentöse Therapien zur spezifischen Behandlung von SSc-PatientInnen wurden nicht erfasst.

### **3.4.6 Scleroderma Health Assessment Questionnaire**

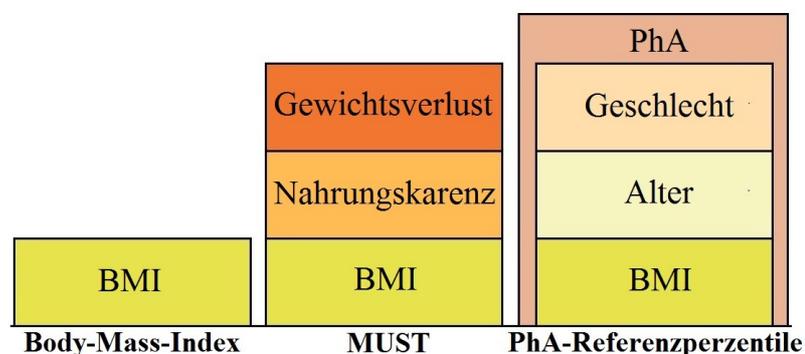
Der *Scleroderma Health Assessment Questionnaire* (SHAQ) stellt eine speziell für PatientInnen mit Systemischer Sklerose (SSc) erweiterte Version des *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) dar. Dieser zählt seinerseits zu den ältesten in der modernen Medizin angewandten, von PatientInnen selbst auszufüllenden Fragebögen und erhebt die generelle Beeinträchtigung im persönlichen Gesundheitsgefühl. Die originale Version wurde 1980 von Fries et al. veröffentlicht und umfasst 20 Textfragen zu alltäglichen Aktivitäten in folgenden acht Kategorien: Anziehen/Körperpflege, Aufstehen, Essen, Gehen, Hygiene, Greifen, Fassen und sonstige Aktivitäten. (79) Bei jeder Frage soll die PatientIn angeben, ob sie die genannte Aktivität in den vorangegangenen sieben Tagen ohne bzw. mit leichten oder großen Schwierigkeiten ausführen konnte oder ob ihr die Ausführung unmöglich war. Die unterschiedlichen Antworten entsprechen in dieser Reihenfolge Punktwerten von null bis drei. Zusätzlich wird für jede Kategorie danach gefragt, ob Hilfsmittel oder die Hilfe anderer Personen zur Ausführung von Aktivitäten in Anspruch genommen wurden. In einem solchen Fall betrüge der Punktwert der entsprechenden Kategorie automatisch wenigstens zwei. Darüber hinaus beinhaltet die originale Version eine visuelle Analogskala (VAS), auf welcher die PatientIn die Stärke von Schmerzen im Zusammenhang mit ihrer Grunderkrankung innerhalb der vorangegangenen sieben Tage eintragen soll. Die Eintragung auf der VAS wird in einen Punktwert zwischen null und drei konvertiert. 1997 erweiterten Steen und Medsger den HAQ um fünf zusätzliche, krankheitsspezifische VAS für PatientInnen mit SSc. (80) Diese umfassen folgende Bereiche:

gastrointestinale Beschwerden, respiratorische Beschwerden, Raynaud-Phänomen, digitale Ulcera und Gesamtbeeinträchtigung. Mit ihnen wird für die Auswertung analog zur Schmerz-VAS der originalen Version des HAQ verfahren. Aus den Punktwerten der ersten 20 Textfragen wird das arithmetische Mittel gebildet und dieses SHAQ-Disability Index (SHAQ-DI) genannt. Aus den konvertierten Punktwerten der fünf krankheitsspezifischen VAS wurde in der vorliegenden Arbeit ebenfalls das arithmetische Mittel gebildet und dieses Mittlerer VAS-Score genannt. Das arithmetische Mittel dieser beiden wiederum ergab den endgültigen SHAQ-Score. (81) Der Punktwert der Schmerz-VAS bleibt als solcher eigenständig bestehen. Abweichende Handhabungen der einzelnen Parameter des SHAQ sind weiter verbreitet, nämlich die separate Betrachtung von SHAQ-DI und einzelnen VAS-Scores. (82) Auch wurde für den SHAQ-DI eine Schweregradeinteilung vorgeschlagen:  $< 1,0$ : keine bis milde Beeinträchtigung;  $\geq 1,0$  bis  $< 2,0$ : moderate Beeinträchtigung;  $\geq 2,0$ : schwere Beeinträchtigung. (83)

### 3.5 Beurteilung des Ernährungszustandes

Da zur Beurteilung des Ernährungszustandes kein Goldstandard existiert, kamen in der vorliegenden Studie verschiedene Instrumente zum Einsatz: Body-Mass-Index (BMI) bzw. dessen Einteilung in Klassen, *Malnutrition Universal Screening Tool* und Bioelektrische Impedanzanalyse bzw. deren Rohparameter Phasenwinkel  $\alpha$  sowie dessen Einteilung ober- und unterhalb einer fünften Referenzperzentile. Der BMI fließt auch in die kategorialisierten Parameter der beiden anderen Instrumente ein. Folgende Grafik soll die insgesamt einfließenden Parameter der drei Instrumente anschaulich gegenüberstellen:

**Abbildung 1: Gegenüberstellung der Instrumente zur Beurteilung des Ernährungszustandes**



**Legende zu Abbildung 1:** BMI, Body-Mass-Index; MUST, Malnutrition Universal Screening Tool; PhA, Phasenwinkel  $\alpha$

Weitere, jedoch ungleich aufwendigere Methoden zur Beurteilung von Körperzusammensetzung bzw. Ernährungszustand sind *Dual energy X-ray absorptiometry* (DEXA) und Magnetresonanztomographie (MRT). (84) In den folgenden Unterkapiteln werden die verwendeten Instrumente sowie einfließenden Parameter im Detail erläutert.

### 3.5.1 Anthropometrie

Die Bestimmung des Körpergewichts der TeilnehmerInnen erfolgte bei leichter Bekleidung auf einer Sitzwaage des Typs Seca® 959 (bis auf 0,1 kg genau). Die Körpergröße wurde mittels einer Messleiste des Typs Seca® 216 (bis auf 0,1 cm genau) gemessen. Der Body-Mass-Index (BMI) setzt wie erwähnt Körpergewicht  $m$  und Körpergröße  $l$  zueinander in Relation. Er berechnet sich nach folgender Formel:  $BMI = m/l^2$  [ $m$  in kg,  $l$  in m]. Der Parameter ist weit verbreitet und wird u.a. von der Weltgesundheitsorganisation (WHO, von engl. *World Health Organization*) zur Einteilung verschiedener Klassen des Körpergewichts genutzt. (85) Bis einschließlich für das 65. Lebensjahr ist diese Einteilung in folgender Tabelle dargestellt:

**Tabelle 3: Einteilung der BMI-Klassen**

Klasse	BMI
Untergewicht	< 18,5 kg/m <sup>2</sup>
Normalgewicht	18,5 – 24,9 kg/m <sup>2</sup>
Übergewicht	25,0 – 29,9 kg/m <sup>2</sup>
Adipositas Grad I	30,0 – 34,9 kg/m <sup>2</sup>
Adipositas Grad II	35,0 – 39,9 kg/m <sup>2</sup>
Adipositas Grad III	≥ 40,0 kg/m <sup>2</sup>

**Legende zu Tabelle 3:** BMI, Body-Mass-Index

Jene Klasse mit einem BMI von 25,0 bis 29,9 kg/m<sup>2</sup> kann dabei auch als „Präadipositas“ bezeichnet werden. Allerdings gibt es Erkenntnisse, dass BMI-Werte zwischen 24 und 27 kg/m<sup>2</sup> mit der geringsten Mortalität assoziiert sind. (86) Da diese Werte gerade in die benannte Klasse reichen, wirkt es überzogen, ihr bereits eine Tendenz zu krankhaftem Übergewicht zuzuschreiben. Jenseits des 65. Lebensjahres soll einer Empfehlung der *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) zufolge schon ab einem BMI < 20,0 kg/m<sup>2</sup> von Untergewicht gesprochen werden. (87) Dieser Empfehlung wird in der vorliegenden Arbeit gefolgt. Schließlich existieren alternative Einteilungen der BMI-Klassen, in denen diese Spanne

von 18,5 – 19,9 kg/m<sup>2</sup> altersunabhängig als grenzwertiges Untergewicht angesehen wird. In der vorliegenden Arbeit wird Untergewicht laut BMI-Klassen als Ausdruck eines reduzierten Ernährungszustandes im Sinne einer Mangelernährung angesehen.

### **3.5.2 Malnutrition Universal Screening Tool**

Das *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST), entwickelt von der *British Association for Parenteral and Enteral Nutrition* (BAPEN), wurde eingesetzt, um bei StudienteilnehmerInnen das Risiko für behandlungsbedürftige Mangelernährung abzuschätzen. (88, 89) Es handelt sich dabei um einen schnell zu erhebenden Score, in welchem wie erwähnt berücksichtigt werden: BMI, unbeabsichtigter Gewichtsverlust und krankheitsbedingte Nahrungskarenz. Das MUST kann sowohl in stationärem als auch ambulantem Umfeld angewendet werden und zeigt sehr gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Instrumente zum Screening auf Mangelernährung bzw. mit den Einschätzungen erfahrener Untersucher. (90, 91) Der BMI wird berechnet wie oben beschrieben. Je nach Wert ergeben sich daraus null bis zwei Punkte für den MUST-Score. Ob ein unbeabsichtigter Gewichtsverlust vorgelegen hat, wird für die vergangenen drei bis sechs Monate erfragt. Je nach Ausprägung in Prozent des aktuellen Körpergewichts ergeben sich daraus wieder null bis zwei Punkte für den MUST-Score. Ebenfalls erfragt bzw. klinisch eingeschätzt wird, ob die ProbandIn so akute Krankheitsbeschwerden aufweist, dass eine Nahrungskarenz von mehr als fünf Tagen bereits vorliegt oder wahrscheinlich ist. Im zutreffenden Fall würden automatisch zwei Punkte für den MUST-Score resultieren. Bei insgesamt null Punkten liegt ein geringes Risiko für Mangelernährung vor, bei einem Punkt ein mittleres und ab zwei Punkten ein hohes Risiko. Die genauen Grenzen der betrachteten Parameter sind in der Ergebnistabelle im entsprechenden Unterkapitel aufgeführt. In der vorliegenden Arbeit wird ein gesteigertes Risiko für Mangelernährung laut MUST-Score als Ausdruck eines reduzierten Ernährungszustandes im Sinne einer Mangelernährung angesehen.

### **3.5.3 Bioelektrische Impedanzanalyse**

Die Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) ist ein häufig angewandtes Verfahren zur Messung der Körperzusammensetzung. Es handelt sich um eine von anthropometrischen Parametern teilweise unabhängige Betrachtungsart des Ernährungszustandes. (84) Das Messprinzip wurde in den 1970er Jahren entwickelt und lässt sich wie folgt beschreiben: Über externe Elektroden an den Extremitäten wird ein schwacher Wechselstrom durch den Körper geleitet. Hierbei bestehen

verschiedene Arten von elektrischem Widerstand: Die Resistanz  $R$ , auch Wirkwiderstand genannt, gibt an, welche Spannung erforderlich ist, um elektrischen Strom durch einen Leiter fließen zu lassen. Sie entsteht im Körper an den elektrolythaltigen intra- und extrazellulären Flüssigkeiten. Die Reaktanz  $X_c$ , auch Blindwiderstand genannt, ist ein kapazitiver Widerstand und begrenzt einen Wechselstrom durch Aufbau einer Wechselspannung. Sie bewirkt eine zeitliche Phasenverschiebung zwischen Spannung und Stromstärke. Im Körper entsteht die Reaktanz an den Zellmembranen. Die Impedanz  $Z$ , auch Wechselstromwiderstand genannt, setzt sich aus diesen beiden Teilwiderständen zusammen und gibt das Verhältnis von elektrischer Spannung zur aufgenommenen Stromstärke an einem Leiter wieder. Die Teilwiderstände  $R$  und  $X_c$  können getrennt voneinander gemessen und die Verschiebung als Phasenwinkel  $\alpha$  (PhA) angegeben werden. Dieser stellt den wichtigsten Rohparameter dar und ist abhängig von Hydratationszustand der Körperzellen sowie von Körperzellmasse und -integrität. Er berechnet sich nach folgender Formel:  $\text{PhA} = \arctan (X_c/R) (180/\pi) [X_c, R \text{ in } \Omega]$ . Ein höherer PhA ergibt sich bei stärker hydratisierten Zellen mit intakterer Membran und korreliert signifikant mit einem besseren Ernährungszustand. (67, 92) Somit kann er selbst als Marker des Ernährungszustandes gelten. (93)

Zur Berechnung der Körperzusammensetzung bedient man sich folgender Zusammenhänge: Der sogenannte Impedanzquotient ( $\text{Länge}^2/\text{Resistanz}$ ) eines den Strom leitenden Körpers und sein Gehalt an leitendem Material, im Falle des menschlichen Körpers das Volumen elektrolythaltiger Flüssigkeit, verhalten sich proportional. (94) Die Reaktanz wiederum dient als Maß der Masse an Körperzellen, mit ihren sich wie Kondensatoren verhaltenden Zellmembranen. Schließlich ist die Frequenz des applizierten Wechselstroms entscheidend für dessen Durchdringen verschiedener Körperkompartimente. Über eine Vielzahl verfügbarer Algorithmen sowie die Durchführung der Messung bei mehreren Frequenzen (*Multi-Frequency-BIA*) lassen sich folgende Körperkompartimente bestimmen: Körperwasser, Fettfreie Masse, Magermasse, Fettmasse, Körperzellmasse und Extrazelluläre Masse.

Der Ablauf einer tetrapolaren BIA ist wie folgt standardisiert: Die TeilnehmerIn liegt flach mit ausgestreckten und leicht abgespreizten Extremitäten für die Dauer der Messung reglos auf einer Liege. Vier Gelelektroden werden an der dominanten Körperseite, zumeist der rechten, direkt auf die Haut geklebt. Die genauen Lokalisationen sind hierbei Folgende:

- Handrücken, proximal der Fingergrundgelenke
- anteriorer Unterarm, auf Höhe des distalen Radioulnargelenks
- anteriorer Unterschenkel, auf Höhe der Sprunggelenksgabel
- Fußrücken, proximal der Zehengrundgelenke

Alle Lokalisationen werden vorab mit Desinfektionsmittel entfettet und gesäubert, dann lässt man sie trocknen. Die jeweils distaleren Elektroden dienen der Stromapplikation, die jeweils proximaleren Elektroden der Detektion. Alle Widerstandswerte werden in Ohm gemessen. Der PhA wird in Grad gemessen. Die Messdauer beträgt wenige Minuten. Mit den BIA-Messungen zu dieser Studie wurde grundsätzlich erst begonnen, nachdem die TeilnehmerInnen mindestens zehn Minuten in Ruhe auf der Liege gelegen hatten. Es wurde sichergestellt, dass die TeilnehmerInnen vor der Messung mindestens eine Stunde Nüchternheit eingehalten hatten. Zum Einsatz kam das Gerät Nutrigard M<sup>®</sup> der Firma Data Input GmbH. Die Messung erfolgte bei den Wechselstromfrequenzen 5, 50 und 100 kHz sowie einer Stromstärke von 0,8 mA. Es wurden Ag/AgCl-Gelelektroden von BIANOSTIC<sup>®</sup> verwendet.

Zur Interpretation des mittels BIA gewonnenen PhA sind verschiedene Referenzwerte publiziert worden. Eine umfangreiche deutsche Population wurde zu diesem Zweck von Bosy-Westphal et al. untersucht. (68) Die ermittelten Referenzwerte beziehen die Faktoren Geschlecht, Alter und BMI mit ein, wobei die validierte BMI-Spanne 18,5 – 50,0 kg/m<sup>2</sup> beträgt. Ihre fünfte Perzentile hat sich als geeigneter Trennpunkt erwiesen, um in Bezug auf physische Funktionalität, Lebensqualität und Mortalität Vorhersagen zu treffen. (67) Darum und aufgrund der Populationsspezifität der Referenzwerte wurde sich zu ihrer Anwendung entschlossen. PhA-Werte unterhalb der fünften Perzentile werden in der vorliegenden Arbeit als Ausdruck eines reduzierten Ernährungszustandes im Sinne einer Mangelernährung angesehen.

### **3.6 Beurteilung der physischen Funktionalität**

#### **3.6.1 Handkraft**

Die maximale Handkraft stellt den wohl am häufigsten erhobenen Parameter für Muskelkraft dar. Aufgrund bestehender Korrelationen mit Kraftwerten von Rumpf und unterer Extremität wird er auch als Indikator für die körperliche Gesamtmuskelkraft angesehen. (65) Weiterhin stellt er einen anerkannten Prediktor u.a. für Ernährungszustand und Mortalität dar. (6) Vorrangig wird darunter die Griffstärke (engl. *Grip strength*) verstanden, im Gegensatz z.B. zur Kneifstärke

(engl. *Pinch strength*). Durch die vielfache Anwendung hat sich ein vergleichsweise standardisiertes Messverfahren etabliert, welches auch in der vorliegenden Arbeit zur Anwendung kam: Als Messgerät wurde wie in den meisten Studien ein hydraulisches Dynamometer von Jamar<sup>®</sup> (bis auf 0,5 kgF (Kilogramm Kraft, von engl. *kilogram force*) genau) verwendet. Der nicht-dominante Arm lag dem Oberkörper an und war im Ellenbogengelenk 90° flektiert. Im Stehen sollten die TeilnehmerInnen innerhalb weniger Sekunden den Gerätegriff maximal zusammendrücken. Der Vorgang wurde dreimal wiederholt mit jeweils etwa zehn Sekunden Abstand. Der höchste erzielte Wert wurde für die Auswertung herangezogen. Für die maximale Handkraft existieren verschiedene Referenzwerte. Die in der vorliegenden Studie verwendeten von Dodds et al. wurden aus der Zusammenschau von zwölf Studien gewonnen und haben den Vorteil, dass sie eine große Altersspanne an ProbandInnen abdecken. (95) Außerdem berücksichtigen die Autoren geringe Unterschiede beim Messverfahren wie den Umstand, ob ProbandInnen stehen oder sitzen. Weiterhin wird eine Vorgehensweise präsentiert, um Individuen mit definiert schwacher Handkraft zu erkennen: In Anlehnung an die Bestimmung der Knochendichte wurde ein T-Score berechnet (96), zweieinhalb Standardabweichungen unterhalb der im Verlauf aller Lebensjahre erreichten maximalen Handkraft. Dieser Maximalwert fand sich für beide Geschlechter im 32. Lebensjahr. Der T-Score, ab welchem von einer definiert schwachen Handkraft gesprochen werden sollte, lag für Frauen bei 16 kgF und für Männer bei 27 kgF.

### **3.6.2 Knieextensionskraft**

Die maximale Knieextensionskraft stellt einen weiteren gängigen Parameter der Extremitätenkraft dar. Für ihn existiert kein vereinheitlichtes Messverfahren, vielmehr sind sehr unterschiedliche Messinstrumente verfügbar: von stationären isokinetischen Dynamometern bis hin zu sehr viel kleineren, handgehaltenen Dynamometern. In der vorliegenden Studie wurde ein tragbares, zu fixierendes Dynamometer von Digimax<sup>®</sup> verwendet (bis auf 0,5 kgF genau). Die Messung erfolgte am Bein derselben Seite, auf welcher zuvor die Messung der maximalen Handkraft stattgefunden hatte. Die TeilnehmerInnen saßen aufrecht und ohne Lehne, die Unterschenkel hingen frei und die Füße berührten nicht den Boden. Oberhalb des Sprunggelenks des zu messenden Beines wurde eine Manschette angelegt, welche ihrerseits an einer Kette befestigt und mit dem Messgerät verbunden war. Aus einer Flexion im Kniegelenk von etwas weniger als 90° sollten die TeilnehmerInnen gegen den Widerstand der Kette versuchen, das

Bein zu strecken. Der innerhalb weniger Sekunden ermittelte Kraftwert wurde notiert. Der Vorgang wurde auch hier dreimal wiederholt mit jeweils etwa zehn Sekunden Abstand. Der höchste erzielte Wert ging in die Auswertung ein. Bestehende Referenzwerte für die maximale Knieextensionskraft sind u.a. mittels handgehaltener und isokinetischer Dynamometer erhoben worden. (97, 98) Aufgrund der Andersartigkeit der verwendeten Geräte konnten diese in der vorliegenden Studie nicht herangezogen werden.

### **3.6.3 Peak Expiratory Flow**

Der *Peak Expiratory Flow* (PEF), auch expiratorischer Spitzenfluss genannt, bezeichnet die maximale Ausatemungsgeschwindigkeit eines Menschen. Diese ist bei Gesunden v.a. abhängig vom Kaliber zentraler Atemwege und der Stärke expiratorischer Muskulatur. (99) Der PEF wurde ursprünglich im Rahmen spirometrischer Untersuchungen erhoben. Als für ihn Aussagekraft in Bezug auf Krankheitsschwere und Therapiekontrolle beim Asthma bronchiale nachgewiesen werden konnte, erfolgte die Bestimmung hierfür zunehmend spezifisch. Dazu wurden einfach handhabbare Geräte wie das in der vorliegenden Studie Verwendete entwickelt: ein handgehaltenes Peak Flow-Meter von Vitalograph® (bis auf 5 l/min genau). Die TeilnehmerInnen saßen für die Messung aufrecht und ohne Lehne, ihre Füße berührten diesmal den Boden. Nach maximaler Inhalation sollte das Einwegmundstück mit den Lippen umschlossen und in einem kräftigen Atemstoß so schnell wie möglich in das Messgerät expiriert werden. Der Vorgang wurde dreimal wiederholt mit jeweils etwa zehn Sekunden Abstand. Der höchste erzielte Wert wurde für die Auswertung herangezogen. Lange Zeit gebräuchliche Referenzwerte für den PEF wurden von Nunn und Gregg auf Wright-Peak Flow-Metern mit gleichnamiger Skala ermittelt. (100) Diese waren anwendbar bei ProbandInnen von 15 bis 85 Jahren. Da die Wright-Skala dazu tendierte, v.a. im mittleren Bereich zu hohe Werte anzuzeigen, ist 2004 im EU-Raum eine neue Skala mit der Bezeichnung EN 13826 eingeführt worden. Die sich auf dieser Skala ergebenden Referenzwerte wurden in der vorliegenden Arbeit zur Auswertung herangezogen. (101)

### **3.6.4 International Physical Activity Questionnaire**

Der *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) dient dazu, länder- und populationsübergreifend vergleichbare Daten zu körperlicher Aktivität zu generieren. Er wurde entwickelt von einer Konsensusgruppe bestehend aus Experten zur Erhebung körperlicher

Aktivität. (102) In der vorliegenden Studie wurde die Langversion des Fragebogens verwendet und von der UntersucherIn im Zuge eines strukturierten Interviews mit der TeilnehmerIn ausgefüllt. Diese Langversion erfasst vier verschiedene Aktivitätsbereiche: Arbeit, Beförderung, Hausarbeit/-instandhaltung und Erholung/Sport/Freizeit. Die Befragung bezieht sich auf die vorangegangenen sieben Tage. Es wird jeweils zwischen einfachem Gehen sowie moderaten und anstrengenden körperlichen Aktivitäten unterschieden. Moderate körperliche Aktivitäten werden als solche beschrieben, bei denen die Atmung der TeilnehmerInnen ein wenig verstärkt ist. Bei anstrengenden körperlichen Aktivitäten soll die Atmung der TeilnehmerIn deutlich verstärkt sein. Es wird nach der Anzahl Tage gefragt, an denen die Aktivitäten stattfanden sowie nach der durchschnittlichen Dauer in Stunden und Minuten an einem Tag. Erst ab einer Mindestdauer von zehn Minuten finden Aktivitäten im Fragebogen Berücksichtigung. Zur Begründung wird angegeben, dass erst ab dieser Mindestdauer der Gesundheit zuträgliche Effekte zu beobachten seien. (103) Zusätzlich werden die TeilnehmerInnen nach der von ihnen im Sitzen verbrachten Zeit befragt.

Bei der Auswertung wird die Dauer einer Aktivität in Minuten je nach Intensität mit einem anderen Faktor multipliziert. Dadurch ergeben sich sogenannte MET-Minuten-Werte (MET-min). Die Abkürzung MET steht für „Metabolisches Äquivalent“. Dieses wird angewendet, um den Energieverbrauch unterschiedlich intensiver körperlicher Aktivitäten miteinander vergleichen zu können. (104) Es stellt das Verhältnis des jeweiligen Stoffwechselumsatzes zum Ruheumsatz bezogen auf das Körpergewicht dar. MET-Minuten geben den Energieverbrauch eines 60 kg schweren Menschen an. Anhand des Körpergewichts kann der Energieverbrauch in kcal für jede TeilnehmerIn berechnet werden. Die MET-Minuten pro Woche aller Aktivitätsbereiche zusammengefasst ergeben einen Gesamt-Score körperlicher Aktivität. Es lassen sich auch Teil-Scores für Gehen, moderate oder anstrengende körperliche Aktivität sowie für einzelne Aktivitätsbereiche erstellen. Neben dieser kontinuierlichen ist weiterhin eine kategorielle Auswertung möglich. Von den Entwicklern des IPAQ werden die drei Aktivitätskategorien „niedrig“, „mittel“ und „hoch“ vorgeschlagen. Die Kriterien zur Einordnung in eine dieser Kategorien berücksichtigen sowohl die Dauer in Minuten einer körperlichen Aktivität, als auch die Häufigkeit ihrer Ausführung in Tagen. Dies entspricht den Empfehlungen, dass körperliche Aktivität regelmäßig ausgeführt werden sollte, um gesundheitsfördernde Effekte zu erzielen. Aus demselben Grund werden besonders hohe Zeitwerte (> 180 min/Woche) in den einzelnen Intensitätsbereichen gekürzt: um zu verhindern, dass singuläre Aktivitäten längerer Dauer zu

einer voreiligen Kategorisierung als „hoch aktiv“ führen. Um in der Folge nicht mit unterschiedlichen Zeit- bzw. Aktivitätswerten zu agieren, werden auch bei der kontinuierlichen Auswertung die gekürzten Werte eingesetzt. In der folgenden Tabelle sind die Kriterien zur Einordnung in die drei Kategorien aufgeführt:

**Tabelle 4: Einteilung der IPAQ-Kategorien**

<b>Kategorie</b>	<b>Kriterien</b>		
<b>Niedrig</b>	Keine Aktivität oder nicht genug für die Kategorien Mittel/Hoch		
<b>Mittel</b>	Mind. 3 Tage anstrengende Aktivität, mind. 20 min/Tag	Mind. 5 Tage Kombination aus Gehen und moderater Aktivität, mind. 30 min/Tag	Mind. 5 Tage Kombination aus Gehen, moderater und anstrengender Aktivität, mind. Gesamtaktivität von 600 MET-min/Woche
<b>Hoch</b>	Mind. 3 Tage anstrengende Aktivität, mind. Gesamtaktivität von 1500 MET-min/Woche	Mind. 7 Tage Kombination aus Gehen, moderater und anstrengender Aktivität, mind. Gesamtaktivität von 3000 MET-min/Woche	

**Legende zu Tabelle 4:** MET-min, MET-Minuten

Der IPAQ wurde für ProbandInnen im Alter von 15 bis 69 Jahren validiert. Trotz absehbarer Überschreitungen dieser Altersgrenzen wurde sich im Rahmen der vorliegenden Studie für die Verwendung des Fragebogens aufgrund seiner weiten Verbreitung entschieden. Referenzwerte im eigentlichen Sinne existieren für den Parameter körperliche Aktivität nicht. Stattdessen veröffentlichte die WHO im Jahr 2010 globale Empfehlungen. (105) Darin werden unabhängig von Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit folgende Zeitmengen pro Woche empfohlen: 150 min moderate oder 75 min anstrengende körperliche Aktivität bzw. eine äquivalente Kombination beider Aktivitätsformen. Für eine zusätzliche Gesundheitsförderung werden höhere Mengen empfohlen: 300 min moderate oder 150 min anstrengende körperliche Aktivität bzw. eine äquivalente Kombination. Es werden körperliche Aktivitäten aus unterschiedlichen Bereichen wie Freizeit, (Haus-)Arbeit oder Fortbewegung berücksichtigt. Die empfohlene Länge einer Aktivitätseinheit soll mindestens zehn Minuten betragen. (105) In diesen formalen Ansprüchen an die Erhebung körperlicher Aktivität kommt der IPAQ den WHO-Empfehlungen

sehr nahe. Entsprechend wurden die mittels IPAQ erhobenen Werte mit jenen der Empfehlungen verglichen. Hierin wurde auch der Studie von Gerovasili et al. gefolgt, welche auf der Grundlage modifizierter IPAQ-Fragen die körperliche Aktivität in allen EU-Ländern untersucht und mit den WHO-Empfehlungen verglichen hat. (106)

### **3.6.5 ABILHAND-Questionnaire**

Beim ABILHAND-*Questionnaire* handelt es sich um einen Fragebogen zur Einschätzung der Gebrauchsfähigkeit der Hände im Alltag, entwickelt an der *Université catholique de Louvain* in Belgien. Er wurde u.a. für PatientInnenkollektive mit chronischen Schlaganfallfolgen und Systemischer Sklerose (SSc) validiert. (107, 108) Eine Validierung erfolgte für die Altersspanne 16 bis 80 Jahre. Validierte Fassungen des Fragebogens liegen in mehreren Sprachen vor, allerdings nicht in Deutsch. Dies ist auch der Grund dafür, dass in der vorliegenden Studie nicht die für PatientInnen mit SSc validierte Version des ABILHAND Verwendung fand, sondern die ursprüngliche, für PatientInnen mit chronischen Schlaganfallfolgen Validierte. Von dieser lag eine deutsche Übersetzung vor, welche an der Klinik für Rheumatologie, Campus Mitte, der Charité Berlin erarbeitet wurde. Die verwendete Version des Fragebogens besteht aus 23 Fragen, jene für PatientInnen mit SSc validierte aus 26. Beide Versionen stimmen in 15 Fragen überein, die im Schwierigkeitsgrad gleichmäßig verteilt sind. Die verwendete Version ist bei PatientInnen mit SSc gültig und wurde bei solchen eingesetzt, bevor es die Spezifischere gab.

Die Fragen beziehen sich auf alltägliche Tätigkeiten, die im Allgemeinen mit zwei Händen ausgeführt werden. Das Vorgehen zur Bewältigung der Tätigkeit ist nicht vorgeschrieben, es dürfen nur keine Hilfsmittel verwendet werden. Die ProbandIn kann angeben, dass bestimmte Tätigkeiten sie nicht betreffen. Die übrigen Antwortmöglichkeiten bieten folgende Einteilung mit drei Stufen: es gelingt derzeit vollständig und problemlos, eine Tätigkeit auszuführen; es gelingt nur teilweise und mit großer Anstrengung; es gelingt überhaupt nicht. Die Auswertung des Fragebogens erfolgte mithilfe einer von den Entwicklern zur Verfügung gestellten Online-Software. Die rohen Testwerte werden dabei mithilfe eines statistischen Verfahrens, des sog. Rasch-Modells, in eine lineare, eindimensionale Messreihe übertragen und die Tätigkeiten unterschiedlich gewichtet. Demnach die leichteste Tätigkeit war das Händewaschen und die schwierigste das Einschlagen eines Nagels mit dem Hammer. Als Ergebnisse der Auswertung gab die Software einen Punktwert (Score) von 0 bis 46 sowie einen Wert in logits an, wobei Letzterer zur weiteren Analyse genutzt wurde. Der ABILHAND-Score ergibt sich daraus, dass

jede der 23 Tätigkeiten mit null bis zwei Punkten gewertet wird, je nachdem ob sie gar nicht oder vollständig gelingt. Das Logit ist eine lineare Einheit und berechnet sich als Logarithmus eines Odds. Bezogen auf den Fragebogen gibt ein Logit-Wert die Wahrscheinlichkeit einer TeilnehmerIn an, eine bestimmte Tätigkeit erfolgreich zu bewältigen. Ein höherer ABILHAND-Logit-Wert zeigt eine bessere Gebrauchsfähigkeit der Hände bei schwierigeren Tätigkeiten an. Ein Logit-Wert von 0 befindet sich gemäß Konvention auf dem durchschnittlichen Schwierigkeitsniveau der Tätigkeiten. (107) Im Zuge der metrischen Validierung der verwendeten Version des Fragebogens ergaben sich Grenzwerte innerhalb der linearen Skala: Werte  $> 0,28$  logits bedeuten, dass alle Tätigkeiten ausgeführt werden können, aber mit Einschränkungen; Werte  $> 3,17$  logits bedeuten, dass alle Tätigkeiten vollständig und problemlos ausgeführt werden können. Anhand dieser Grenzwerte ist die Einteilung der ProbandInnen in drei Gruppen möglich. Der Fragebogen wurde den TeilnehmerInnen ausgehändigt. Sie sollten ihn selbständig ausfüllen und zusammen mit weiteren Fragebögen per Post zurücksenden. In einigen Fällen ergab sich während der Messsitzungen die Gelegenheit zum gemeinsamen Ausfüllen mit der UntersucherIn. In diesen Fällen wurde darauf geachtet, die Abfolge der Fragen sowie den vorgegebenen Wortlaut nicht zu verändern.

### **3.7 Statistische Auswertung**

Die deskriptive wie analysierende statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mithilfe der Software IBM® SPSS® Statistics, Version 22.0. Für sämtliche erhobenen Parameter wurde der Test auf Normalverteilung nach Shapiro-Wilk durchgeführt. Eine solche Normalverteilung ergab sich dabei nur vereinzelt, weswegen alle Parameter einheitlich als nicht-normalverteilt bzw. nicht-parametrisch beschrieben wurden. Dabei dient der Median als Mittelpunkt rangskalierter Werte zur Darstellung der zentralen Tendenz. Minimum und Maximum als kleinster bzw. größter Wert veranschaulichen die Grenzen der Lage eines erhobenen Parameters. Der Interquartilsabstand (IQR) beschreibt die Differenz zwischen 25. ( $Q_{.25}$ ) und 75. ( $Q_{.75}$ ) Perzentile und wird als Maß der Streuung angegeben. Alle in der Folge beschriebenen statistischen Tests wurden zweiseitig mit einem gewählten Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt ( $p = 0,05$ ). Um zwei unverbundene Stichproben miteinander zu vergleichen, kam der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz. Bei mehr als zwei unverbundenen Stichproben war es der Kruskal-Wallis-Test. Der lineare Zusammenhang zwischen zwei Parametern wurde mittels des Rangkorrelationskoeffizienten  $r$  nach Spearman beschrieben. Je stärker ein positiver

Zusammenhang besteht, desto mehr nähert sich  $r$  dem Wert  $+ 1$  an. Der Wert  $- 1$  steht für den stärkstmöglichen negativen Zusammenhang. Der Wert  $0$  zeigt an, dass überhaupt kein linearer Zusammenhang besteht. Um zu prüfen, ob in Bezug auf die Verteilung kategorialer Parameter zwischen Gruppen signifikante Unterschiede vorlagen, wurden Kreuztabellen erstellt und deren Inhalt mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson analysiert. Nur die wenigsten erstellten Kreuztabellen sind in der vorliegenden Arbeit gezeigt. Insgesamt wurden in den Ergebnistabellen zumeist nur signifikante Zusammenhänge dargestellt. Zur graphischen Veranschaulichung von Gruppenvergleichen in Bezug auf einen linearen Parameter wurden Box-Whisker-Plots eingesetzt. Die Box umfasst darin alle Werte zwischen  $Q_{.25}$  und  $Q_{.75}$ , weswegen die Länge der Box dem IQR entspricht. Der Querstrich innerhalb der Box zeigt die Lage des Medians an. Die Antennen (*Whisker*, engl. für Schnurrhaar) umfassen üblicherweise mit einer Länge von maximal  $1,5$  IQR die Lage der meisten übrigen Werte. Solche mit einem Abstand  $> 1,5$  IQR und  $< 3$  IQR von den Enden der Box werden milde Ausreißer genannt und als separate Kreise dargestellt. Werte mit einem Abstand  $\geq 3$  IQR von den Enden der Box werden extreme Ausreißer genannt und als separate Sternchen dargestellt. Das Signifikanzniveau zwischen zwei Lageverteilungen ist in das jeweilige Diagramm eingezeichnet. Schließlich wurden zur Ermittlung unabhängiger Einflussfaktoren auf lineare Parameter lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Darin können lineare sowie dichotome Parameter als erklärende Variablen eingesetzt werden. Der Regressionskoeffizient  $\beta$  zeigt an, um wieviele Einheiten sich die abhängige Variable bei einer Steigerung des jeweiligen Einflussfaktors um genau eine Einheit verändert. Für  $\beta$  wird auch das 95 %-Konfidenzintervall (KI) dargestellt. Das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  wiederum zeigt an, wieviel Prozent der Variabilität einer abhängigen Variable mithilfe der Einflussfaktoren korrekt vorausgesagt werden können.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 StudienteilnehmerInnen**

Es wurden 130 TeilnehmerInnen für die Studie erfasst. Da auf die PatientInnen gezielt im Rahmen von therapeutischen Aufenthalten zugegangen wurde und keine zusätzlichen Termine entstanden, ergab sich generell eine hohe Zustimmung. Die Verteilung der StudienteilnehmerInnen auf die verschiedenen klinischen Umfelder fiel wie folgt aus: 58 (44,6 %) waren stationär, 23 (17,7 %) hielten sich in der Tagesklinik auf und 49 (37,7 %) wurden im Anschluss an einen Sprechstundentermin rekrutiert.

## 4.2 Basisdokumentation

Im Studienkollektiv lag eine sehr ungleiche Geschlechterverteilung vor: Neben 118 weiblichen Teilnehmerinnen (90,8 %) gab es nur 12 männliche Teilnehmer (9,2 %). Vergleiche zwischen den Geschlechtern wurden unter diesem Vorbehalt durchgeführt sowie jenem, dass Frauen seltener schwerwiegendere Verläufe entwickeln als Männer. Das mittlere Alter betrug 60,0 Jahre (Min 28, Max 83, IQR 50,8 – 72,0 Jahre). Bei den weiblichen Teilnehmerinnen waren Median und Streuung identisch mit denen der Gesamtheit, männliche Teilnehmer waren mit 56,0 Jahren (Min 36, Max 73, IQR 45,8 – 62,5 Jahre) etwas jünger. Insgesamt ergab sich in Bezug auf Geschlecht und Alter ein recht homogenes Kollektiv. Für die Epidemiologie der Systemischen Sklerose allerdings waren die sehr stark ungleiche Geschlechterverteilung und das recht hohe mittlere Alter eher untypisch. Bei 123 StudienteilnehmerInnen konnte das Jahr der Erstdiagnose ermittelt werden. Die mittlere Krankheitsdauer bezogen auf den Zeitpunkt der Erstmessung betrug 7 Jahre (Min 0, Max 34, IQR 4,0 – 12,0). Die Anzahl der Begleiterkrankungen betrug im Mittel 5,5 (Min 0, Max 15, IQR 3,0 – 8,0) und stieg mit zunehmendem Alter ( $r = 0,313$ ,  $p < 0,000$ ). Die Anzahl der eingenommenen Medikamente betrug im Mittel 5,0 (Min 0, Max 19, IQR 2,0 – 7,0) und stieg ebenfalls mit zunehmendem Alter ( $r = 0,381$ ,  $p < 0,000$ ). Bei 81 TeilnehmerInnen (62,3 %) fanden sich Protonenpumpeninhibitoren (PPI) in der Medikationsliste, bei 19 TeilnehmerInnen (14,6 %) fanden sich Prokinetika.

### 4.2.1 Labor

Von insgesamt 122 TeilnehmerInnen (93,8 %) konnten Laborparameter erhoben werden. In 79,5 % gelang dies innerhalb von drei Tagen Abstand zum Messdatum, in 93,4 % innerhalb von einer Woche. Aktualität und Auswahl der Laborparameter hingen vom klinischen Umfeld ab. So lagen bei TeilnehmerInnen mit Sprechstundentermin im Mittel Werte vom selben Tag vor, wohingegen bei TeilnehmerInnen auf Station oder Tagesklinik die Werte im Mittel zwei Tage alt waren ( $p < 0,000$ ). Die erhobenen Laborparameter, welche in der Auswertung Verwendung fanden, waren Kreatinin ( $n = 119$ ), C-reaktives Protein (CRP,  $n = 118$ ), Kreatinkinase ( $n = 97$ ), *N-terminal pro-Brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) ( $n = 84$ ) und die Parameter des kleinen Blutbildes Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten und Mittleres Erythrozytenvolumen (MCV, von engl. *Mean corpuscular volume*, jeweils  $n = 119$ ). Die folgende Tabelle zeigt das Vorkommen normwertiger und abweichender Ergebnisse bei den verwendeten erhobenen Laborparametern:

**Tabelle 5: Erhobene Laborparameter**

Laborparameter	Med	Min	Max	Normwertig		Erhöht		Erniedrigt	
				n	%	n	%	n	%
Kreatinin [mg/dl]	0,74	0,28	1,83	96	80,7	23	19,3	–	
CRP [mg/l]	1,7	0,3	85,4	85	72,0	33	28,0	–	
Kreatinkinase [U/l]	93	14	2511	86	88,7	11	11,3	–	
NT-proBNP [ng/l]	150	10	6573	38	45,2	46	54,8	–	
Hämoglobin [g/dl]	12,8	8,3	16,5	81	68,1	1	0,8	37	31,1
Hämatokrit [l/l]	0,39	0,27	0,49	62	52,1	9	7,6	48	40,3
Erythrozyten [/pl]	4,4	3,0	5,4	95	79,8	–		24	20,2
Leukozyten [/nl]	7,30	2,92	22,80	100	84,0	16	13,4	3	2,5
MCV [fl]	90,0	73,0	111,0	95	80,5	5	4,2	18	15,3

**Legende zu Tabelle 5:** Med, Median; Min, Minimum; Max, Maximum; CRP, C-reaktives Protein; NT-proBNP, N-terminal pro-Brain natriuretic peptide; MCV, Mittleres Erythrozytenvolumen; Referenzwerte: [15 (S. 972-979)]

Der größte Anteil pathologischer Abweichungen fand sich bei den Parametern NT-proBNP, Hämoglobin und CRP. Von den TeilnehmerInnen mit bekanntem Hämoglobinwert lag bei 31,1 % zum Zeitpunkt der Bestimmung eine Anämie vor. [15 (S. 31-32)] Weder Geschlecht noch Alter standen hiermit in Zusammenhang. Dieser hohe Anteil dürfte am ehesten Ausdruck einer bei Systemischer Sklerose häufigen Anämie der chronischen Entzündung sein. (9) Signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern zeigten sich bei folgenden Laborparametern: Frauen wiesen wie erwartbar niedrigere Kreatininwerte auf als Männer [0,73 (0,63 – 0,87) vs. 0,95 (0,85 – 1,03) mg/dl,  $p = 0,001$ ]. Ebenso wiesen sie wie erwartbar niedrigere Hämoglobinwerte auf [12,8 (11,6 – 13,7) vs. 14,0 (12,8 – 14,6) g/dl,  $p = 0,009$ ]. Bezüglich des Parameters NT-proBNP zeigten weibliche Teilnehmerinnen höhere Werte [170 (77 – 435) vs. 90 (43 – 108) ng/l,  $p = 0,027$ ]. Mit zunehmendem Alter stiegen die Werte von Kreatinin ( $r = 0,298$ ,  $p = 0,001$ ) und NT-proBNP ( $r = 0,450$ ,  $p < 0,000$ ) signifikant an. Für NT-proBNP ist diese Entwicklung bekannt, während für Kreatinin üblicherweise im Alter bei abnehmender Muskelmasse mit verminderten Werten gerechnet wird. [15 (S. 607-608)]

#### 4.2.2 24-h-Recall

Das Ernährungsprotokoll konnte bei allen 130 TeilnehmerInnen erhoben werden. In der folgenden Tabelle sind die mittels Software berechneten Ergebnisse dargestellt:

**Tabelle 6: Parameter des 24-h-Recall**

<b>Parameter 24-h-Recall</b>		<b>Med</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
Energie [kcal/d]		1683,2	222,7	3854,9
Wasser [g/kg KG/d]		38,0	7,1	115,0
Eiweiß [g/kg KG/d]		0,9	0,2	2,3
Fett [g/kg KG/d]		1,1	0,2	7,4
Kohlenhydrate [g/kg KG/d]		2,6	0,9	9,7
Ballaststoffe [g/d]		15,6	5,3	48,2
Eiweiß	% Energie	15,0	5,0	29,0
Fett	% Energie	40,0	14,0	67,0
Kohlenhydrate	% Energie	44,5	18,0	76,0
Energie	% Empfehlung	83,0	22,0	169,8
Eiweiß	% Empfehlung	121,0	28,3	253,0
Fett	% Empfehlung	114,4	22,7	240,5
Kohlenhydrate	% Empfehlung	60,4	15,0	139,1
Ballaststoffe	% Empfehlung	52,1	17,7	161,0

**Legende zu Tabelle 6:** Med, Median; Min, Minimum; Max, Maximum; KG: Körpergewicht; % Energie: Anteil der Nährstoffgruppe an aufgenommener absoluter Energiemenge; % Empfehlung: Anteil der aufgenommenen absoluten Menge an empfohlener Menge

100 StudienteilnehmerInnen (76,9 %) nahmen weniger Energie auf als empfohlen. Eiweiß und Fett wurden hingegen mehr aufgenommen als empfohlen, wobei der Eiweißanteil der Energiemenge noch der Empfehlung entsprach. Kohlenhydrate und Ballaststoffe wurden deutlich weniger aufgenommen als empfohlen. Tatsächlich nahmen nur 6 TeilnehmerInnen (4,6 %) die entsprechende Menge 30 g Ballaststoffe pro Tag zu sich.

### 4.3 Krankheitsspezifische Erhebung

#### 4.3.1 Krankheitsformen

Die klinische Krankheitsform konnte bei 125 StudienteilnehmerInnen ermittelt werden. Die folgende Tabelle zeigt deren Häufigkeiten und Geschlechterverteilung:

**Tabelle 7: Häufigkeiten der Krankheitsformen**

Krankheitsform	Frau	Mann	Gesamt	
	n	n	n	%
Limitiert-kutane SSc	64	4	68	54,4
Diffus-kutane SSc	32	8	40	32,0
Mixed/Undifferentiated connective tissue disease	17	0	17	13,6

**Legende zu Tabelle 7:** SSc, Systemische Sklerose

Diese Häufigkeitsverteilung stimmte recht genau mit Literaturangaben überein, nur der Anteil der limitiert-kutanen Form fiel höher aus. [15 (S. 686-688)] Bei den Literaturangaben werden ferner die Undifferenzierte SSc mit etwa 10 % und die SSc *sine scleroderma* mit weniger als 2 % Häufigkeit aufgeführt. Diese beiden traten im vorliegenden Studienkollektiv nicht auf bzw. wurden unter dieser Bezeichnung nicht erfasst. Im Verhältnis der Geschlechter zeigte sich, dass männliche Teilnehmer signifikant häufiger eine diffus-kutane Form aufwiesen (66,7 % vs. 33,3 %,  $p = 0,024$ ), was mit epidemiologischen Beobachtungen übereinstimmt.

#### 4.3.2 Modified Rodnan Skin Score

Der mRSS konnte mit einer Ausnahme bei allen TeilnehmerInnen erhoben werden. Der mittlere Wert betrug 6,0 (Min 0, Max 42, IQR 2,5 – 10,5). Männliche Teilnehmer zeigten höhere Werte, darin aber keinen signifikanten Unterschied zu den Werten der weiblichen Teilnehmerinnen. Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeiten der sich ergebenden Schweregrade:

**Tabelle 8: Häufigkeiten der mRSS-Schweregrade**

Schweregrad mRSS	n	%
0 – Normal	7	5,4
1 – Gering	99	76,7
2 – Mäßig	18	14,0
3 – Schwerwiegend	4	3,1
4 – Finalstadium	1	0,8

**Legende zu Tabelle 8:** mRSS, modified Rodnan Skin Score

Diese Verteilung mit über 80 % geringen oder keinen Hautveränderungen zum Zeitpunkt der Messung zeigt, wie vergleichsweise milde das Leitsymptom der Systemischen Sklerose im

vorliegenden Studienkollektiv ausgeprägt war.

### 4.3.3 Autoantikörper

Bei 128 TeilnehmerInnen (98,5 %) waren die Ergebnisse durchgeführter Labordiagnostiken in Bezug auf Autoantikörper (Auto-Ak) einsehbar. Bei allen diesen TeilnehmerInnen waren Auto-Ak nachweisbar, wovon die folgende Tabelle die am häufigsten Nachgewiesenen zeigt:

**Tabelle 9: Häufigkeiten der Autoantikörper**

<b>Autoantikörper</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Anti-Nukleär (ANA)	117	90,0
Anti-Topoisomerase I (= Anti-Scl-70)	49	37,7
Anti-Centromer (ACA)	47	36,2
Anti-RNA-Polymerase III	8	6,2
Anti-PM-Scl	8	6,2
Anti-U1-nRNP	7	5,4

**Legende zu Tabelle 9:** ANA, Anti-Nukleär-Autoantikörper; ACA, Anti-Centromer-Autoantikörper

Unter der Bezeichnung Anti-Nukleär-Auto-Ak (ANA) werden sämtliche Auto-Ak zusammengefasst, die sich gegen Antigene im Zellkern richten. Darunter fallen von den bisher erwähnten für Systemische Sklerose spezifischen Auto-Ak Anti-Topoisomerase I (= Anti-Scl-70), Anti-Centromer und Anti-PM-Scl. Ein Vorliegen der weiter oben erwähnten Anti-Th/To- und Anti-U3 RNP-Auto-Ak wurde bei den TeilnehmerInnen der vorliegenden Studie nicht untersucht.

### 4.3.4 ACR/EULAR-Klassifikationskriterien / Organbeteiligungen

Um in die vorliegende Studie aufgenommen zu werden, musste jede TeilnehmerIn die ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für Systemische Sklerose (SSc) erfüllen. Die folgende Tabelle zeigt, wie häufig die einzelnen Kriterien vom Studienkollektiv erfüllt wurden:

**Tabelle 10: Häufigkeiten der ACR/EULAR-Klassifikationskriterien**

<b>Kriterium</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Hautverdickung am Finger, distal bis MCP	129	99,2
Ulzerationen an Fingerspitzen	83	63,8

Teleangiektasien	21	16,2
Abnorme Nagelfalz-Kapillaren	20	15,4
Interstitielle Lungenerkrankung und/oder pulmonal-arterielle Hypertonie	79	60,8
Raynaud-Phänomen	129	99,2
SSc-assoziierte Autoantikörper	100	76,9

**Legende zu Tabelle 10:** MCP, Metacarpophalangealgelenk; SSc, Systemische Sklerose

Bezüglich des ersten Kriteriums erklärt sich die Diskrepanz im Vergleich zu den Ergebnissen des *modified Rodnan Skin Scores*, die zum Zeitpunkt der Erfassung sieben TeilnehmerInnen ohne Hautverdickung zeigten, daraus, dass diese TeilnehmerInnen auf Nachfrage von stattgehabter Hautverdickung an den Fingern berichteten bzw. für sie solche in der klinischen Dokumentation verzeichnet waren. Bei nur einer TeilnehmerIn wurden sogenannte „*puffy fingers*“ im Sinne des Subkriteriums festgestellt. Für die vorliegende Arbeit wurde nicht danach unterschieden, ob unabhängig von Ulzerationen an den Fingerspitzen Narben vorlagen. Auf das Vorliegen von Teleangiektasien und abnormen Nagelfalz-Kapillaren hin wurde nur in der klinischen Dokumentation gesucht. Gerade bei Letzterer muss davon ausgegangen werden, dass keine vollständige Erfassung bzw. Dokumentation vorlag, da laut Literaturangaben ein ähnlich umfassendes Vorliegen wie beim Raynaud-Phänomen angenommen wird. (13) Bezüglich der pulmonalen Beteiligung konnte differenziert werden zwischen 61 Fällen (46,9 %), die nur eine interstitielle Lungenerkrankung aufwiesen, drei Fällen (2,3 %), die nur eine pulmonal-arterielle Hypertonie aufwiesen und 15 Fällen (11,5 %), bei denen beide Manifestationen auftraten. Insgesamt erfüllten alle 130 TeilnehmerInnen die Kriterien, indem sie einen Score von wenigstens neun Punkten erreichten. Der mittlere erreichte Score betrug 12,0 Punkte (Min 9, Max 18, IQR 11,0 – 14,0).

Zusammen mit den ACR/EULAR-Klassifikationskriterien wurde das Bestehen weiterer spezifischer Organmanifestationen erfasst. Eine gastrointestinale Beteiligung fand sich bei 81 TeilnehmerInnen (62,3 %), eine kardiale Beteiligung bei 20 TeilnehmerInnen (15,4 %) und eine renale Beteiligung nur bei zwei TeilnehmerInnen (1,5 %). An weiteren mit der Grunderkrankung assoziierten Symptomen waren folgende beiden die häufigsten: Sicca-Symptomatik in 36 Fällen (27,7 %) und Calcinosis cutis in 27 Fällen (20,8 %). Schließlich wurden vereinzelte weitere Symptome registriert wie Arthralgie oder Myositis. Es wurde die Gesamtanzahl vorhandener Beteiligungen errechnet, in welche die organischen Manifestationen unter den ACR/EULAR-Kriterien – also alle bis auf die SSc-assoziierten Autoantikörper – sowie

die in diesem Absatz zusätzlich erhobenen Beteiligungen bzw. Symptome eingingen. Diese Anzahl betrug im Mittel 5,0 (Min 2, Max 8, IQR 4,0 – 6,0).

#### 4.3.5 Krankheitsspezifische Therapeutika

Das am häufigsten erfasste immunsuppressive Präparat war Prednisolon, welches 52 StudienteilnehmerInnen (40,0 %) verabreicht bekamen. Das am häufigsten erfasste vasoaktive Präparat war Iloprost. Dieses bekamen 62 TeilnehmerInnen (46,2 %) verabreicht. Wie häufig insgesamt krankheitsspezifische Therapeutika erfasst wurden, ist folgender Tabelle zu entnehmen:

**Tabelle 11: Häufigkeiten der SSc-spezifischen Therapeutika**

Therapeutika	Anzahl							
	0		1		2		≥ 3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Immunsuppressiv, schwach	53	40,8	54	41,5	19	14,6	4	3,1
Immunsuppressiv, stark	105	80,8	23	17,7	2	1,5	0	0
Immunsuppressiv, sonstige	118	90,8	12	9,2	0	0	0	0
Immunsuppressiv, gesamt	45	34,6	44	33,8	26	20	15	11,5
Vasoaktiv	32	24,6	54	41,5	35	26,9	9	6,9
Therapeutika, gesamt	10	7,7	27	20,8	42	32,3	51	39,3

**Legende zu Tabelle 11:** SSc, Systemische Sklerose

Unter der Häufigkeitsangabe „≥ 3“ fanden sich mit der Ausnahme von zweimal vier vasoaktiven nur Eintragungen mit tatsächlich drei der jeweiligen Therapeutika.

#### 4.3.6 Scleroderma Health Assessment Questionnaire

Die Ergebnisse des SHAQ konnten in 109 Fällen (83,8 %) in die Auswertung einfließen. Grund für diese reduzierte Fallzahl waren nicht oder unvollständig zurückgesandte Fragebögen. Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse zusammen:

**Tabelle 12: Parameter des SHAQ**

Parameter SHAQ	Med	Min	Max	Q <sub>25</sub>	Q <sub>75</sub>
SHAQ-DI	1,13	0	2,88	0,38	1,88
VAS – Schmerzen	0,84	0	3,00	0,15	1,64
VAS – Gastrointestinale Beteiligung	0,10	0	2,91	0	0,89
VAS – Pulmonale Beteiligung	0,54	0	2,88	0,06	1,25
VAS – Raynaud-Phänomen	0,78	0	3,00	0,14	1,73
VAS – Ulzerationen an Fingerspitzen	0,09	0	3,00	0	1,37
VAS – Gesamtbeeinträchtigung	1,31	0,06	3,00	0,51	1,99
VAS-Score	0,77	0,01	2,84	0,39	1,26
SHAQ-Score	0,97	0,01	2,80	0,44	1,56

**Legende zu Tabelle 12:** SHAQ, Scleroderma Health Assessment Questionnaire; Med, Median; Min, Minimum; Max, Maximum; Q<sub>25</sub>: 25. Perzentile, Q<sub>75</sub>: 75. Perzentile; SHAQ-DI, SHAQ-Disability Index; VAS, Visuelle Analogskala

Der SHAQ-DI, welcher sich nur aus Textfragen berechnet und die visuellen Skalen (VAS) nicht miteinbezieht, drückte der vorgeschlagenen Schweregradeinteilung folgend im Mittel eine moderate Beeinträchtigung des Studienkollektivs aus. (96) Der SHAQ-Score, welcher die VAS miteinbezieht, lag im Mittel etwas niedriger und würde bei analoger Anwendung der Schweregradeinteilung eine grenzwertig milde Beeinträchtigung ausdrücken. Für die nachfolgenden Analysen wurde nur der SHAQ-Score als Vereinigung sämtlicher Parameter herangezogen. Männliche Teilnehmer gaben für diesen im Sinne einer geringeren Beeinträchtigung signifikant niedrigere Werte an [0,33 (0,16 – 0,83) vs. 1,04 (0,47 – 1,68), p = 0,008].

## 4.4 Ernährungszustand

### 4.4.1 Anthropometrie

Die mittlere Körpergröße der StudienteilnehmerInnen betrug 1,65 m (Min 1,48, Max 1,94, IQR 1,60 – 1,68 m). Das mittlere Körpergewicht betrug 63 kg (Min 38, Max 154, IQR 55,1 – 73,2). Männer erreichten jeweils wie erwartbar signifikant höhere Werte als Frauen. Der BMI lag im Mittel bei 23,1 kg/m<sup>2</sup> (Min 14,0, Max 52,1, IQR 21,1 – 27,1 kg/m<sup>2</sup>). Die Verteilung in BMI-Klassen zeigt folgende Tabelle:

**Tabelle 13: Häufigkeiten der BMI-Klassen**

<b>BMI-Klasse</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Untergewicht	11	8,5
Normalgewicht	74	56,9
Übergewicht	32	24,6
Adipositas Grad I	9	6,9
Adipositas Grad II	2	1,5
Adipositas Grad III	2	1,5

**Legende zu Tabelle 13:** BMI, Body-Mass-Index

Von den elf Untergewichtigen wiesen acht einen BMI  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$  auf, drei waren älter als 65 Jahre und wiesen einen BMI  $< 20,0 \text{ kg/m}^2$  auf. Die TeilnehmerInnenpopulation zeigte sich als größtenteils normgewichtig, 9,9 % waren adipös. Im Vergleich dazu ergaben sich beim Mikrozensus 2013 für die deutsche Bevölkerung folgende repräsentative Werte: 15,7 % waren adipös und nur 2,0 % laut WHO-Einteilung untergewichtig. (109) Für die sich anschließenden Analysen erfolgte eine Zusammenfassung der BMI-Klassen, um untergewichtige TeilnehmerInnen, d.h. solche mit reduziertem Ernährungszustand, direkt mit nicht-untergewichtigen vergleichen zu können.

#### 4.4.2 Malnutrition Universal Screening Tool

Das MUST konnte bei allen TeilnehmerInnen angewendet werden. In der folgenden Tabelle sind einfließende Kriterien und MUST-Score mit den Häufigkeiten der jeweiligen Ausprägungen dargestellt:

**Tabelle 14: Häufigkeiten der MUST-Parameter**

<b>Parameter</b>	<b>Punkte</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>BMI</b>	$> 20,0 \text{ kg/m}^2$	0	104	80
	$18,5 - 20,0 \text{ kg/m}^2$	1	18	13,8
	$< 18,5 \text{ kg/m}^2$	2	8	6,2
<b>Gewichtsverlust</b>	$< 5 \%$	0	113	86,9
	$5 - 10 \%$	1	11	8,5
	$> 10 \%$	2	6	4,6

<b>Nahrungskarenz</b>	Nein	0	130	100
	Ja	2	0	0
<b>MUST-Score</b>	Geringes Risiko	0	96	73,8
	Mittleres Risiko	1	20	15,4
	Hohes Risiko	$\geq 2$	14	10,8

**Legende zu Tabelle 14:** MUST, Malnutrition Universal Screening Tool; BMI, Body-Mass-Index

Die meisten Auffälligkeiten ergaben sich beim Parameter BMI, etwas weniger beim Parameter Gewichtsverlust. Keine einzige TeilnehmerIn litt unter krankheitsbedingter Nahrungskarenz. Für 26,2 % der Untersuchten wurde somit ein mittleres bis hohes Risiko für Mangelernährung, d.h. ein reduzierter Ernährungsstatus ermittelt. Diese waren signifikant jünger als solche mit geringem Risiko [53,5 (39,5 – 63,0) vs. 63,0 (51,3 – 72,0) Jahre,  $p = 0,020$ ]. Neun von elf laut WHO-Klassen untergewichtigen TeilnehmerInnen wiesen auch ein hohes Risiko für Mangelernährung auf. Davon bekamen acht mit einem BMI  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$  für dasselbe Merkmal im MUST-Score zwei Punkte zugeschrieben. Die übrigen zwei untergewichtigen TeilnehmerInnen wiesen ein mittleres Risiko auf. Insgesamt zeigten TeilnehmerInnen mit mittlerem bis hohem Risiko für Mangelernährung deutlich niedrigere BMI-Werte [19,3 (18,7 – 21,7) vs. 24,3 (22,3 – 27,8)  $\text{kg/m}^2$ ,  $p < 0,000$ ].

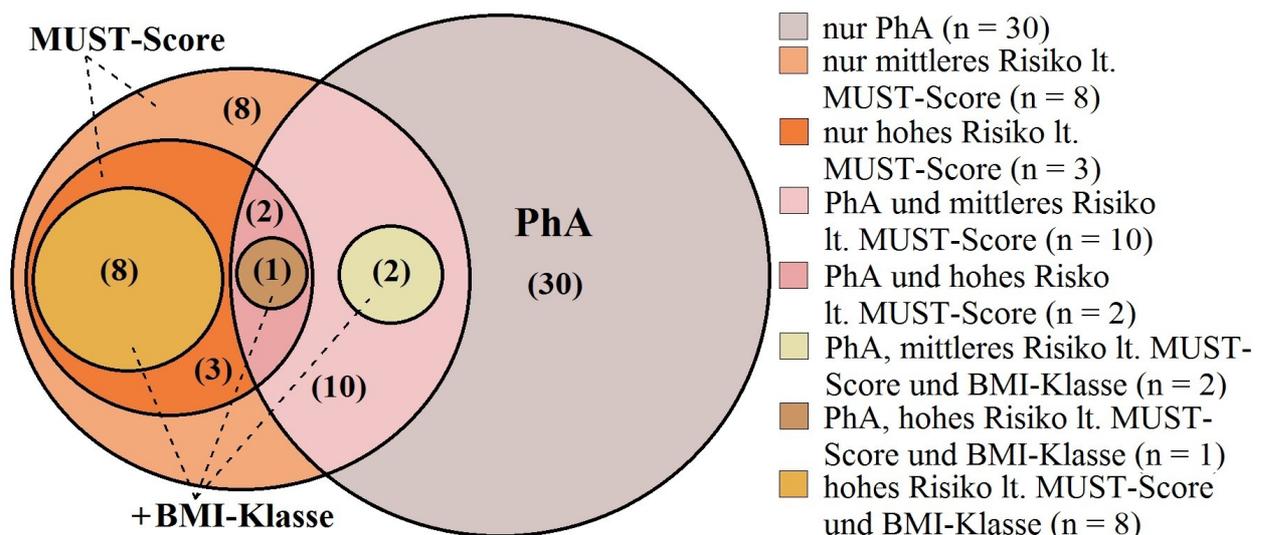
#### 4.4.3 Bioelektrische Impedanzanalyse

Die BIA konnte bei allen TeilnehmerInnen bis auf eine durchgeführt werden. Diese hatte zum Zeitpunkt der Messung ein elektronisches Gerät umliegen (24-h-EKG), was die Gefahr möglicher Interferenzen mit sich gebracht hätte. Für die Auswertung herangezogen wurde nur der Phasenwinkel  $\alpha$  (PhA) bei 50 Hz. Dieser lag für alle StudienteilnehmerInnen im Mittel bei  $4,89^\circ$  (Min 1,17, Max 7,75, IQR 3,97 – 5,50°). Männer zeigten signifikant höhere Werte [5,57 (4,92 – 6,48) vs. 4,73 (3,92 – 5,45)°,  $p = 0,003$ ]. Mit zunehmendem Alter sank der PhA ( $r = -0,275$ ,  $p = 0,002$ ). Mittels der beschriebenen Referenzwerte wurden aus den TeilnehmerInnen zwei Gruppen gebildet mit dem Unterscheidungsmerkmal PhA ober- bzw. unterhalb der fünften Perzentile. (68) Neun TeilnehmerInnen wurden aufgrund außerhalb der validierten Spanne liegender BMI-Werte hierbei nicht berücksichtigt. 45 TeilnehmerInnen (37,5 %) wiesen einen PhA unterhalb der fünften Perzentile, d.h. einen reduzierten Ernährungsstatus auf, bei 75 TeilnehmerInnen (62,5 %) lag er oberhalb davon. Zwischen BMI und PhA bestand eine

signifikante positive Korrelation ( $r = 0,361$ ,  $p < 0,000$ ). Für TeilnehmerInnen mit Untergewicht laut BMI-Klassen zeigte der PhA signifikant niedrigere Werte [3,11 (2,33 – 3,94) vs. 4,91 (4,14 – 5,51)°,  $p < 0,000$ ]. Umgekehrt wiesen TeilnehmerInnen mit einem PhA unterhalb der fünften Referenzperzentile niedrigere BMI-Werte auf [22,0 (19,8 – 25,2) vs. 24,4 (22,5 – 27,6)  $\text{kg/m}^2$ ,  $p < 0,000$ ]. Die kategorialisierten Varianten beider Parameter zu vergleichen, fiel schwer, da sich diese gewissermaßen gegenseitig ausschlossen: Für jene acht untergewichtigen TeilnehmerInnen mit einem  $\text{BMI} < 18,5 \text{ kg/m}^2$  lagen keine Referenzwerte vor. Die drei übrigen Untergewichtigen lagen unterhalb der fünften PhA-Referenzperzentile. Auch MUST-Score und PhA zeigten einen signifikanten Zusammenhang: TeilnehmerInnen mit mittlerem bis hohem Risiko für Mangelernährung zeigten niedrigere Werte als solche mit geringem Risiko [4,39 (3,16 – 5,23) vs. 4,96 (4,15 – 5,52)°,  $p = 0,012$ ]. Beim Vergleich mit dem kategorialisierten PhA bestand wieder das Problem der reduzierten Fallzahl: Von verbliebenen sechs TeilnehmerInnen mit hohem Risiko lagen drei ober- und drei unterhalb der fünften Referenzperzentile. Von den zwanzig TeilnehmerInnen mit mittlerem Risiko für Mangelernährung zeigten zwölf (60,0 %) einen PhA unterhalb der fünften Perzentile.

In der folgenden Grafik werden die mit den verschiedenen Instrumenten ermittelten Anteile von TeilnehmerInnen mit reduziertem Ernährungszustand sowie deren Überschneidungen veranschaulicht:

**Abbildung 2: Reduzierter Ernährungszustand gemäß den beurteilenden Instrumenten**



**Legende zu Abbildung 2:** PhA, Phasenwinkel  $\alpha$ ; MUST, Malnutrition Universal Screening Tool; BMI, Body-Mass-Index; lt., laut

## **4.5 Physische Funktionalität**

### **4.5.1 Handkraft**

Die maximale Handkraft wurde bei 121 TeilnehmerInnen (93,1 %) erfasst. Aufgrund eines technischen Defekts konnte das Dynamometer in sieben Messsitzen nicht zum Einsatz kommen. Zwei weitere Messungen mussten ausfallen, weil die betreffenden TeilnehmerInnen das Gerät nicht richtig halten bzw. mit den Fingern umschließen konnten. Die mittlere Handkraft lag bei 16,0 kgF (Min 1, Max 41, IQR 10,0 – 21,0). Männliche Teilnehmer erzielten signifikant höhere Ergebnisse [31,0 (23,6 – 38,4) vs. 15,5 (10,0 – 19,0) kgF,  $p < 0,000$ ]. Mit zunehmendem Alter sank die maximale Handkraft ( $r = - 0,337$ ,  $p < 0,000$ ). Mithilfe der Referenzwerte von Dodds et al. (95) konnten die Ergebnisse in geschlechts- und altersadaptierte Perzentilenkurven eingeordnet werden. Danach lagen die Handkraftwerte von 92,6 % der StudienteilnehmerInnen unterhalb der 50. Referenzperzentile, also unterhalb des geschlechts- und altersspezifischen Durchschnitts. Nur wenige weibliche Teilnehmerinnen erreichten Werte oberhalb des Durchschnitts. Die perzentilenunabhängige Grenze zu definiert schwacher Handkraft wurde anhand eines T-Scores gezogen, welcher für Frauen bei 16 kgF und für Männer bei 27 kgF lag. Demzufolge wiesen 64 TeilnehmerInnen der vorliegenden Studie (52,9 %) eine schwache Handkraft auf. Weibliche Teilnehmerinnen betraf es signifikant häufiger (56,0 % vs. 25,0 %,  $p = 0,041$ ).

### **4.5.2 Knieextensionskraft**

Die Messung der maximalen Knieextensionskraft konnte bei allen TeilnehmerInnen durchgeführt werden. Die mittlere Knieextensionskraft lag bei 16,5 kgF (Min 3,5, Max 142,5, IQR 11,0 – 25,0), wobei der höchste gemessene Wert am ehesten einen Messfehler darstellen dürfte. Männliche Teilnehmer erzielten signifikant höhere Ergebnisse [31,3 (23,9 – 54,4) vs. 15,5 (11,0 – 21,3) kgF,  $p < 0,000$ ]. Mit zunehmendem Alter sank die maximale Knieextensionskraft ( $r = - 0,183$ ,  $p = 0,037$ ). Zur maximalen Handkraft bestand eine signifikante positive Korrelation ( $r = 0,583$ ,  $p < 0,000$ ). Aufgrund fehlender Referenzwerte für die in der vorliegenden Studie verwendete Art von Dynamometer konnte keine weitere Interpretation der ermittelten Werte erfolgen.

### **4.5.3 Peak Expiratory Flow**

Der *Peak Expiratory Flow* (PEF) konnte bei 123 TeilnehmerInnen (94,6 %) gemessen werden.

Dass bei den übrigen TeilnehmerInnen keine Messung möglich war, lag v.a. an der Größe der verwendeten Mundstücke bzw. daran, dass die betreffenden TeilnehmerInnen bei vorliegender Mikrostomie ihren Mund nicht weit genug öffnen konnten. Der mittlere erreichte Wert betrug 320,0 l/min (Min 140, Max 680, IQR 270,0 – 400,0 l/min). Die Männer erzielten signifikant höhere Werte [512,5 (425,0 – 607,5) vs. 310,0 (260,0 – 385,0) l/min,  $p < 0,000$ ]. Mit zunehmendem Alter sank der PEF ( $r = - 0,448$ ,  $p < 0,000$ ). Es bestanden signifikante positive Korrelationen zu maximaler Handkraft ( $r = 0,477$ ,  $p < 0,000$ ) und maximaler Knieextensionskraft ( $r = 0,390$ ,  $p < 0,000$ ). Die Ergebnisse wurden mit aktuellen Referenzwerten entsprechend der Europäischen Norm 13826 für handgehaltene Peak Flow-Meter verglichen. Dabei erreichten die TeilnehmerInnen im Mittel 80,2 % der nach Geschlecht, Alter und Körpergröße adaptierten Referenzwerte. Einzelergebnisse der TeilnehmerInnen unterhalb von 80,0 % des Referenzwertes wurden als definiert niedrig interpretiert. (110) Diese in der Pulmonologie seit langem übliche Vorgehensweise wurde zuletzt für spirometrisch erhobene Werte in Frage gestellt. (111) Für die Bestimmung des PEF mittels handgehaltenen Peak Flow-Metern konnten diesbezüglich keine Einschränkungen gefunden werden. Entsprechend wiesen 60 TeilnehmerInnen (48,8 %) definiert niedrige PEF-Werte auf.

#### 4.5.4 International Physical Activity Questionnaire

Der IPAQ kam bei allen 130 TeilnehmerInnen zum Einsatz, elf davon (8,5 %) lagen außerhalb der für den Fragebogen validierten Altersspanne. Folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse in den drei Intensitätsbereichen sowie Gesamtangaben der körperlichen Aktivität:

**Tabelle 15: Parameter des IPAQ**

Aktivität		Med	Max	Q <sub>.25</sub>	Q <sub>.75</sub>
Gehen	[min]	60,0	180,0	20,0	90,0
	[MET-min]	660,0	4158,0	147,7	1113,8
Moderat	[min]	95,0	180,0	30,0	180,0
	[MET-min]	906,0	4808,6	270,0	1824,0
Anstrengend	[min]	0	180,0	0	0
	[MET-min]	0	4320,0	0	0

Gesamt	[min]	177,5	400,0	83,8	240,0
	[MET-min]	1975,5	8770,2	850,9	3079,1
	[kcal]	1975,6	8759,3	1019,5	3228,5

**Legende zu Tabelle 15:** IPAQ, International Physical Activity Questionnaire; Med, Median; Max, Maximum; Q<sub>.25</sub>: 25. Perzentile, Q<sub>.75</sub>: 75. Perzentile, MET, Metabolisches Äquivalent

Die nicht dargestellten Minimalwerte lauten allesamt 0, da es TeilnehmerInnen gab, welche angaben, in den vorangegangenen sieben Tagen in keinem der erfragten Bereiche körperlich aktiv gewesen zu sein. In absteigender Reihenfolge wurde die meiste Zeit mit moderater Aktivität, Gehen und anstrengender Aktivität verbracht. Die Mediane der Gesamtaktivität unterschieden sich nur geringfügig, ob in MET-min oder kcal ausgedrückt. Dies verweist darauf, dass die TeilnehmerInnen dieser Studie im Mittel dem Bezugsgewicht von 60 kg für die Umrechnung von MET-min in kcal sehr nahe kamen. Zu den Kraftparametern bestanden signifikante positive Korrelationen, wobei die Gesamtaktivität in Minuten am ausgeprägtesten korrelierte: mit der maximalen Handkraft ( $r = 0,376$ ,  $p < 0,000$ ), mit der maximalen Knieextensionskraft ( $r = 0,315$ ,  $p < 0,000$ ) und mit dem *Peak Expiratory Flow* ( $r = 0,237$ ,  $p = 0,008$ ). Anhand der erhobenen Aktivitätswerte ergab sich folgende Kategorisierung: 27 TeilnehmerInnen (20,8 %) erreichten eine niedrige, 68 TeilnehmerInnen (52,3 %) eine mittlere und 35 TeilnehmerInnen (26,9 %) eine hohe IPAQ-Kategorie. Männliche Teilnehmer erzielten höhere Werte bei der moderaten Aktivität in Minuten [180 (90,0 – 180,0) vs. 82,5 (30,0 – 180,0) min,  $p = 0,008$ ]. Laut WHO-Empfehlungen waren insgesamt 59,3 % der StudienteilnehmerInnen ausreichend aktiv. Davon erfüllten 34 TeilnehmerInnen (26,2 %) die einfachen und 43 (33,1 %) die gesteigerten Empfehlungen für zusätzliche Gesundheitsförderung. 53 TeilnehmerInnen (40,8 %) waren laut diesen Empfehlungen nicht körperlich aktiv genug.

#### 4.5.5 ABILHAND-Questionnaire

Von 114 TeilnehmerInnen (87,7 %) konnten Daten mit dem ABILHAND erhoben werden, von denen zwei (1,5 %) außerhalb der validierten Altersspanne lagen. Grund für diese reduzierte Anzahl war auch hier eine unzureichende Rücklaufquote von ausgehändigten Fragebögen. Der mittlere erreichte ABILHAND-Score betrug 33 (Min 4, Max 46, IQR 22,5 – 40,0). Der mittlere erreichte Logit-Wert betrug 1,70 (Min - 1,56, Max 6,02, IQR 0,31 – 2,94). Gemäß der beschriebenen Grenzwerte innerhalb der linearen Skala gab es 28 TeilnehmerInnen (24,6 %), die

nicht alle Tätigkeiten ausführen konnten. 59 TeilnehmerInnen (51,8 %) konnten alle Tätigkeiten ausführen, allerdings mit Einschränkungen. 27 TeilnehmerInnen (23,7 %) fiel die Ausführung aller Tätigkeiten leicht. Zu den übrigen Parametern der physischen Funktionalität zeigte der Logit-Wert signifikante positive Korrelationen: zur maximalen Handkraft ( $r = 0,568$ ,  $p < 0,000$ ), zur maximalen Knieextensionskraft ( $r = 0,389$ ,  $p < 0,000$ ), zum *Peak Expiratory Flow* ( $r = 0,301$ ,  $p = 0,002$ ) und zur körperlichen Gesamtaktivität in Minuten ( $r = 0,220$ ,  $p = 0,019$ ).

#### 4.6 Zusammenhang von Ernährungszustand und physischer Funktionalität

Zur Beurteilung des Ernährungszustandes wurden sämtliche in der vorliegenden Studie zur Verfügung stehenden Parameter herangezogen: BMI bzw. BMI-Klasse, MUST-Score, Phasenwinkel  $\alpha$  (PhA) und dessen Einteilung ober- und unterhalb der fünften Referenzperzentile. An Parametern der physischen Funktionalität wurden ebenfalls alle zur Verfügung stehenden herangezogen: maximale Handkraft, maximale Knieextensionskraft, *Peak Expiratory Flow* (PEF), IPAQ-Werte und ABILHAND-Logit-Wert. Es wurde zunächst nach Korrelationen zwischen den linearen Parametern gesucht:

**Tabelle 16: Korrelationen von Parametern des Ernährungszustandes und Parametern der physischen Funktionalität**

Parameter physische Funktionalität		BMI [kg/m <sup>2</sup> ]		Phasenwinkel $\alpha$ [°]	
		r	p-Wert	r	p-Wert
Handkraft [kgF]		0,287	0,001	0,526	< 0,000
Knieextensionskraft [kgF]		0,232	0,008	0,315	< 0,000
Peak Expiratory Flow [l/min]		0,120	n. s.	0,404	< 0,000
Gehen	[min]	0,085	n. s.	0,191	0,030
Moderate Aktivität	[min]	0,083	n. s.	0,331	< 0,000
	[MET-min]	0,047	n. s.	0,255	0,004
Gesamtaktivität	[min]	0,099	n. s.	0,313	< 0,000
	[MET-min]	0,026	n. s.	0,231	0,009
	[kcal]	0,175	0,047	0,271	0,002
ABILHAND-Logit-Wert [logits]		0,058	n. s.	0,395	< 0,000

**Legende zu Tabelle 16:** r, Spearman-Korrelationskoeffizient; BMI, Body-Mass-Index; MET, Metabolisches Äquivalent; n. s., nicht signifikant

Von den verschiedenen Werten körperlicher Aktivität zeigten jene in Minuten erneut die

ausgeprägtesten Zusammenhänge. Aufgrund dieser Beobachtung wurden in der Folge nur noch die Gesamtaktivitätswerte in Minuten verwendet. Zu wenige TeilnehmerInnen (n = 14) hatten angegeben, überhaupt anstrengende körperliche Aktivität verrichtet zu haben, als dass sich daraus aussagekräftige Korrelationen hätten ableiten lassen.

Mittels Gruppenvergleichen wurde die Verteilung der kategorialisierten Form der maximalen Handkraft zwischen TeilnehmerInnen mit und ohne reduzierten Ernährungszustand untersucht. Für den MUST-Score wurden die Gruppen mit geringem bis mittlerem Risiko für Mangelernährung zusammengefasst und jener mit hohem Risiko gegenübergestellt. Diese Zusammenfassung erwies sich für die meisten durchgeführten Vergleiche als aussagekräftig und wird fortan beibehalten. Die TeilnehmerInnen mit reduziertem Ernährungszustand zeigten jeweils häufiger eine definiert schwache Handkraft:

**Tabelle 17: Kreuztabelle zwischen definiert schwacher Handkraft und kategoriellen Parametern des Ernährungszustandes**

Parameter Ernährungszustand		Handkraft				p-Wert
		Schwach		Nicht schwach		
		n	%	n	%	
BMI-Klasse	Untergewicht	9	81,8	2	18,2	0,044
	Kein Untergewicht	55	50,0	55	50,0	
Phasenwinkel $\alpha$	< 5. Perzentile	29	72,5	11	27,5	0,001
	$\geq$ 5. Perzentile	28	39,4	43	60,6	
MUST-Score	Geringes – mittleres Risiko	54	50,5	53	49,5	n. s.
	Hohes Risiko	10	71,4	4	28,6	

**Legende zu Tabelle 17:** BMI, Body-Mass-Index; MUST, Malnutrition Universal Screening Tool; n. s. nicht signifikant

In diesem Fall ergab sich bei abweichender Zusammenfassung der Gruppen des MUST-Scores für TeilnehmerInnen mit mittlerem bis hohem Risiko für Mangelernährung häufiger eine definiert schwache Handkraft (73,5 % vs. 44,8 %, p = 0,004). Auch der *Peak Expiratory Flow* (PEF) wurde mit dem Trennpunkt 80,0 % des Referenzwertes in die Kategorien Niedrig und Nicht-niedrig eingeteilt. Ein Vergleich beider Gruppen in Bezug auf reduzierten Ernährungszustand ergab jedoch keine signifikanten Unterschiede. Weiterhin wurde die Verteilung der IPAQ-Kategorien untersucht, wobei TeilnehmerInnen in mittlerer bis hoher

Kategorie zusammengefasst und jenen in niedriger gegenübergestellt wurden. Stets wiesen signifikant mehr TeilnehmerInnen mit reduziertem Ernährungszustand eine niedrige IPAQ-Kategorie auf:

**Tabelle 18: Kreuztabelle zwischen kombinierten IPAQ-Kategorien und kategoriellen Parametern des Ernährungszustandes**

Parameter Ernährungszustand		IPAQ-Kategorie				p-Wert
		Niedrig		Mittel – Hoch		
		n	%	n	%	
BMI-Klasse	Untergewicht	6	54,5	5	45,5	0,004
	Kein Untergewicht	21	17,6	98	82,4	
Phasenwinkel $\alpha$	< 5. Perzentile	12	26,7	33	73,3	0,041
	$\geq$ 5. Perzentile	9	12,0	66	88,0	
MUST-Score	Geringes – mittleres Risiko	21	18,1	95	81,9	0,031
	Hohes Risiko	6	42,9	8	57,1	

**Legende zu Tabelle 18:** IPAQ, International Physical Activity Questionnaire; BMI, Body-Mass-Index; MUST, Malnutrition Universal Screening Tool

Auch die Einteilung der StudienteilnehmerInnen gemäß ABILHAND-Logit-Wert erlaubte analoge Gruppenvergleiche. Hierzu wurden alle TeilnehmerInnen, die in der Lage waren, sämtliche erfragten Tätigkeiten auszuführen, zusammengefasst und jenen gegenübergestellt, die dazu nicht in der Lage waren. Jeweils konnten signifikant mehr TeilnehmerInnen mit reduziertem Ernährungszustand nicht alle erfragten Tätigkeiten ausführen:

**Tabelle 19: Kreuztabelle zwischen Untergruppen nach ABILHAND-Logit-Wert und kategoriellen Parametern des Ernährungszustandes**

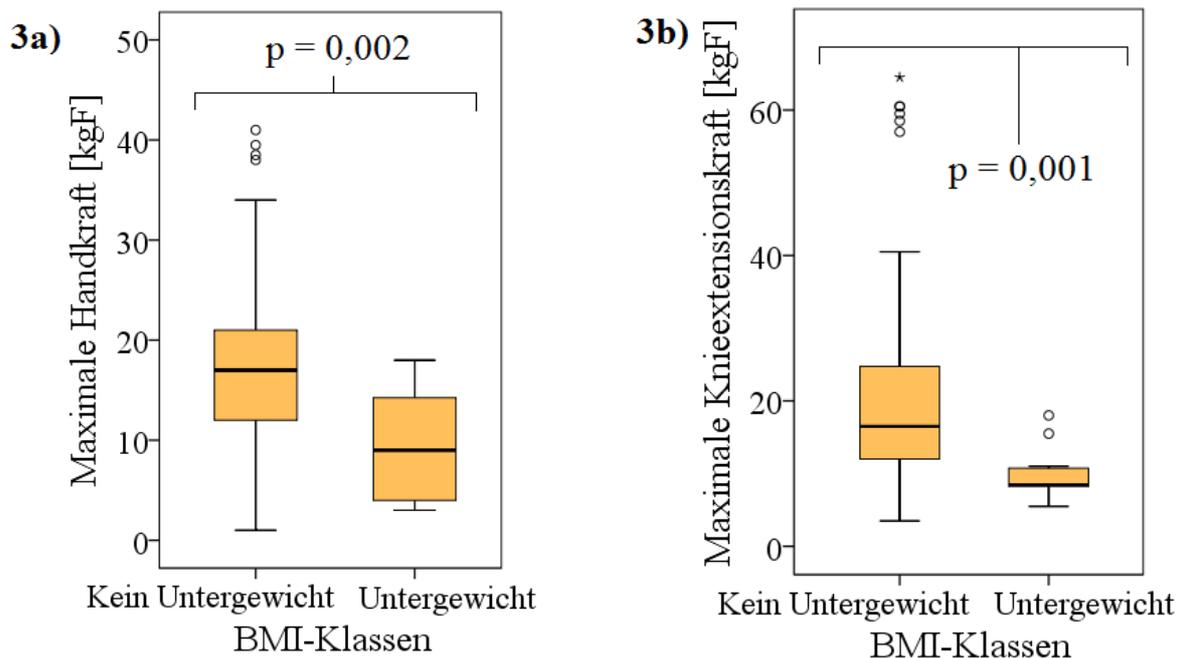
Parameter Ernährungszustand		ABILHAND-Logit-Wert				p-Wert
		Nicht alle Tätigkeiten ausführbar		Alle Tätigkeiten ausführbar		
		n	%	n	%	
BMI-Klasse	Untergewicht	6	60,0	4	40,0	0,006
	Kein Untergewicht	22	21,2	82	78,8	

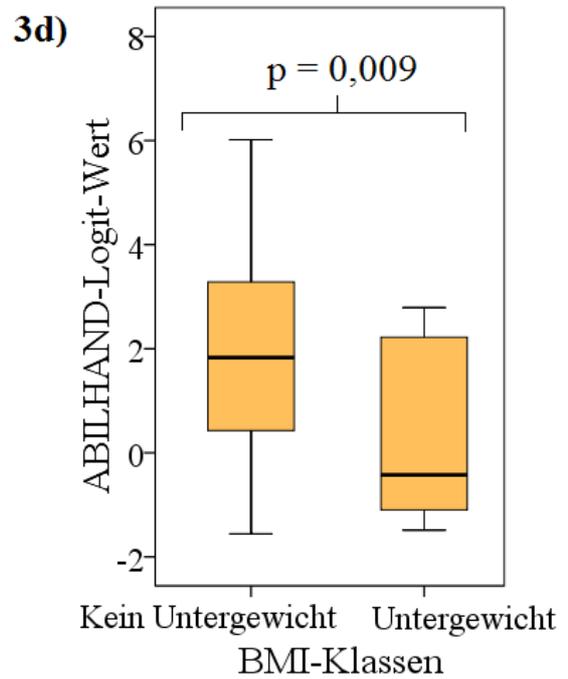
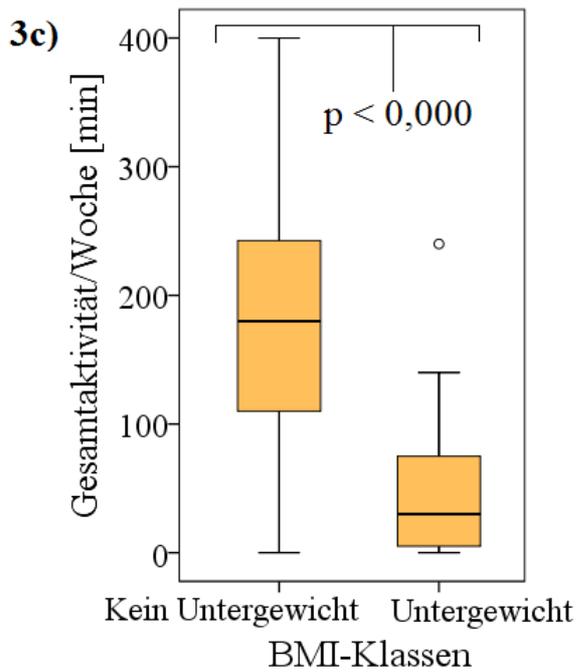
Phasenwinkel $\alpha$	< 5. Perzentile	11	28,2	28	71,8	n. s.
	$\geq$ 5. Perzentile	12	18,2	54	81,8	
MUST-Score	Geringes – mittleres Risiko	21	20,8	80	79,2	0,009
	Hohes Risiko	7	53,8	6	46,2	

**Legende zu Tabelle 19:** BMI, Body-Mass-Index; MUST, Malnutrition Universal Screening Tool; n. s., nicht signifikant

In der Folge wurde untersucht, ob bei StudienteilnehmerInnen mit reduziertem Ernährungszustand Unterschiede in Bezug auf die linearen Parameter der physischen Funktionalität vorlagen. Laut BMI-Klassen erzielten TeilnehmerInnen mit Untergewicht bei allen Parametern der physischen Funktionalität mit Ausnahme des PEF signifikant geringere Werte:

**Abbildung 3: Box-plot-Diagramme zum Vergleich von Parametern der physischen Funktionalität in Bezug auf den Ernährungszustand laut BMI-Klassen**

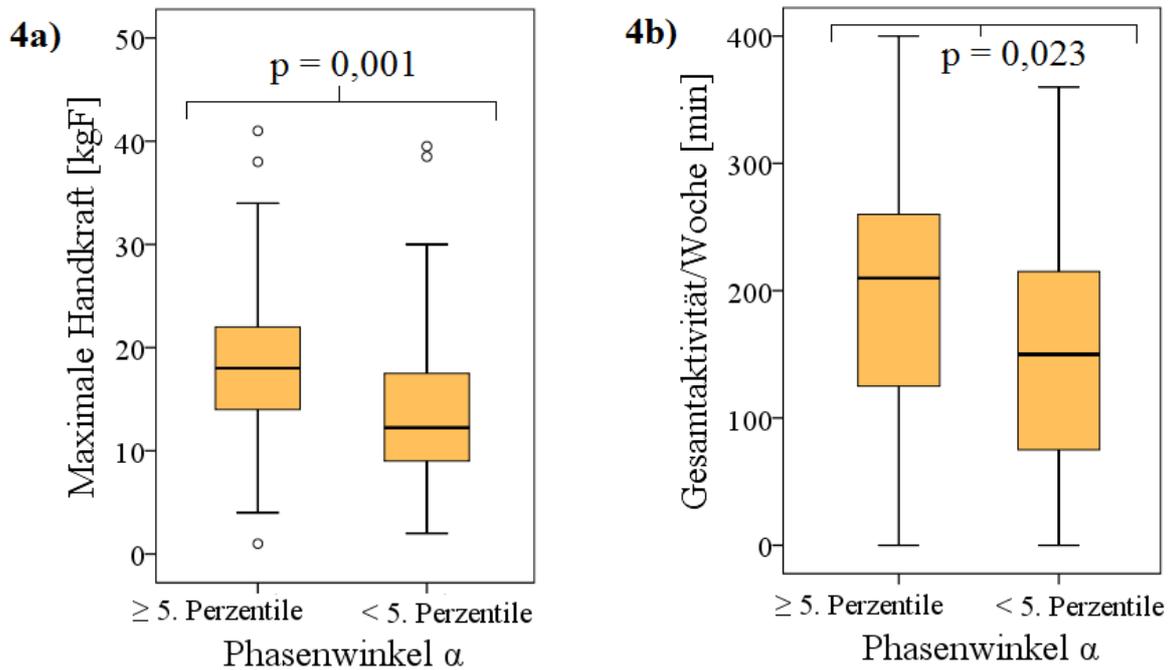




**Legende zu Abbildung 3:** 3a) Maximale Handkraft; 3b) Maximale Knieextensionskraft; 3c) Körperliche Gesamtaktivität pro Woche in Minuten; 3d) ABILHAND-Logit-Wert; BMI, Body-Mass-Index

Bei der maximalen Knieextensionkraft wurde der höchste Wert als extremer Ausreißer ausgeschlossen, da er sich nachteilig auf die Darstellbarkeit ausgewirkt hätte. Er wurde von einem Teilnehmer ohne Untergewicht laut BMI-Klasse erzielt. Gemäß der Einteilung des Phasenwinkels  $\alpha$  (PhA) erzielten TeilnehmerInnen mit Werten unterhalb der 5. Referenzperzentile bei den Parametern maximale Handkraft und Gesamtaktivität in Minuten signifikant geringere Werte:

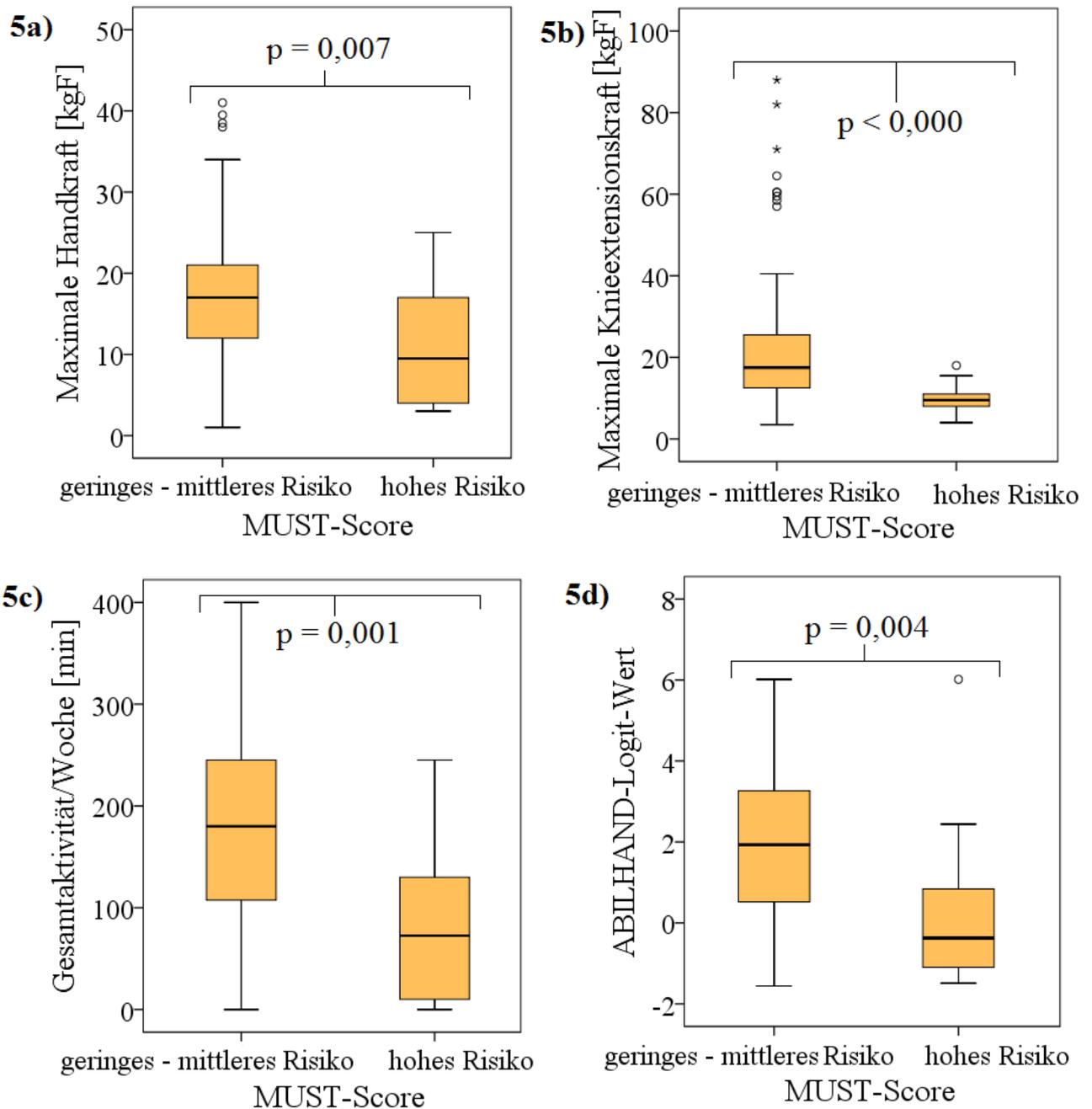
**Abbildung 4: Box-plot-Diagramme zum Vergleich von Parametern der physischen Funktionalität in Bezug auf den Ernährungszustand laut Phasenwinkel  $\alpha$**



**Legende zu Abbildung 4:** 4a) Maximale Handkraft; 4b) Körperliche Gesamtaktivität pro Woche in Minuten

In Bezug auf maximale Knieextensionskraft, PEF und ABILHAND-Logit-Wert fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Laut MUST-Score schließlich erzielten TeilnehmerInnen mit hohem Risiko für Mangelernährung bei allen Parametern der physischen Funktionalität mit Ausnahme des PEF signifikant geringere Werte:

**Abbildung 5: Box-plot-Diagramme zum Vergleich von Parametern der physischen Funktionalität in Bezug auf den Ernährungszustand laut MUST-Score**



**Legende zu Abbildung 5:** 5a) Maximale Handkraft; 5b) Maximale Knieextensionskraft; 5c) Körperliche Gesamtaktivität pro Woche in Minuten; 5d) ABILHAND-Logit-Wert; MUST, Malnutrition Universal Screening Tool

Wieder wurde der höchste Werte der maximalen Knieextensionkraft ausgeschlossen. Hierdurch sollte eine Gleichartigkeit der Skalen und bessere Vergleichbarkeit der beiden äquivalenten

Grafiken erreicht werden. Er wurde von einem Teilnehmer mit geringem bis mittlerem Risiko für Mangelernährung laut MUST-Score erzielt.

#### 4.7 Zusammenhang von Ernährungszustand und physischer Funktionalität mit klinischen Parametern

An Parametern des Ernährungszustandes und der physischen Funktionalität kamen hier die oben Genannten zum Einsatz. Aus Basisdokumentation und krankheitsspezifischer Erhebung wurden folgende linearen klinischen Parameter ausgewählt: Krankheitsdauer, Anzahl Begleiterkrankungen, Anzahl Medikamente, Anzahl krankheitsspezifische Therapeutika, CRP, NT-proBNP, aufgenommene Energie- und Ballaststoffmenge. Weiterhin wurden mRSS und SHAQ-Score ausgewählt, wobei daran erinnert wird, dass jeweils ein höherer Wert eine stärkere Hautverdickung bzw. Beeinträchtigung im Gesundheitsgefühl beschreibt. An kategoriellen klinischen Parametern wurden die Folgenden ausgewählt: Anämie, Krankheitsform, SSc-spezifische Autoantikörper (Auto-Ak) und Organbeteiligungen. Zwischen BMI, PhA und den linearen klinischen Parametern wurde zunächst nach Korrelationen gesucht:

**Tabelle 20: Korrelationen von Phasenwinkel  $\alpha$  und klinischen Parametern**

Klinische Parameter	Phasenwinkel $\alpha$ [°]	
	r	p-Wert
Krankheitsdauer [a]	- 0,085	n. s.
Anzahl Begleiterkrankungen [n]	- 0,193	0,027
Anzahl Medikamente [n]	- 0,395	< 0,000
CRP [mg/l]	- 0,199	0,031
NT-proBNP [ng/l]	- 0,511	< 0,000
mRSS	- 0,201	0,023
Anzahl Organbeteiligungen [n]	- 0,256	0,003
Anzahl Therapeutika [n]	- 0,034	n. s.
SHAQ-Score	- 0,424	< 0,000

**Legende zu Tabelle 20:** r, Spearman-Korrelationskoeffizient; CRP, C-reaktives Protein; NT-proBNP, N-terminal pro-Brain natriuretic peptide; mRSS, modified Rodnan Skin Score; SHAQ, Scleroderma Health Assessment Questionnaire; n. s., nicht signifikant

Der BMI zeigte nur mit NT-proBNP ( $r = - 0,289$ ,  $p = 0,008$ ) eine signifikante Korrelation.

Anstelle der Gesamtzahl krankheitsspezifischer Therapeutika wurde auch die jeweilige Anzahl immunsuppressiver und vasoaktiver Therapeutika als lineare klinische Parameter eingesetzt. Diese zeigten jedoch ebensowenig signifikante Korrelationen, weswegen in der Folge nur noch die Gesamtzahl krankheitsspezifischer Therapeutika eingesetzt wurde. Mit den aufgenommenen Energie- bzw. Nährstoffmengen fanden sich keine signifikanten Korrelationen. Einen geringeren BMI zeigten folgende TeilnehmerInnen: mit Anämie [21,9 (19,4 – 25,4) vs. 23,8 (21,7 – 27,6) kg/m<sup>2</sup>, p = 0,011], mit digitalen Ulzerationen [22,6 (19,6 – 27,0) vs. 24,5 (22,3 – 27,6) kg/m<sup>2</sup>, p = 0,034] und mit kardialer Beteiligung [22,0 (19,3 – 24,6) vs. 23,5 (21,5 – 27,2) kg/m<sup>2</sup>, p = 0,045]. Einen höheren BMI zeigten folgende TeilnehmerInnen: mit positiven Anti-Centromer-Auto-Ak [24,8 (22,1 – 27,9) vs. 22,6 (20,3 – 25,3) kg/m<sup>2</sup>, p = 0,003] und mit limitiert-kutaner SSc [24,2 (22,1 – 27,8) vs. 22,3 (19,6 – 25,4) kg/m<sup>2</sup>, p = 0,005]. Einen geringeren PhA zeigten hingegen folgende TeilnehmerInnen: mit Anämie [4,03 (3,08 – 4,91) vs. 5,00 (4,38 – 5,57)<sup>o</sup>, p < 0,000], mit positiven Anti-PM-Scl-Auto-Ak [3,63 (3,16 – 4,61) vs. 4,91 (4,12 – 5,52)<sup>o</sup>, p = 0,019], mit digitalen Ulzerationen [4,67 (3,83 – 5,33) vs. 5,17 (4,52 – 5,84)<sup>o</sup>, p = 0,005], mit pulmonaler Beteiligung [4,64 (3,67 – 5,46) vs. 5,09 (4,42 – 5,70)<sup>o</sup>, p = 0,012] und mit Calcinosis cutis [4,14 (3,83 – 4,95) vs. 4,98 (4,19 – 5,56)<sup>o</sup>, p = 0,006].

Für den binären Gruppenvergleich mittels kategoriellen MUST-Score wurden wieder die TeilnehmerInnen mit hohem Risiko für Mangelernährung jenen mit geringem bis mittlerem Risiko gegenübergestellt. Folgende Tabelle zeigt nur die signifikanten Unterschiede:

**Tabelle 21: Vergleich zwischen MUST-Score-Gruppen in Bezug auf klinische Parameter**

Klinische Parameter	MUST-Score				p-Wert
	Geringes - mittleres Risiko	n	Hohes Risiko	n	
Ballaststoffe [g/d]	16,7 (11,9 – 21,3)	116	11,6 (7,4 – 16,6)	14	0,020
NT-proBNP [ng/l]	141,5 (67,5 – 307,0)	76	416,0 (197,3 – 1107,0)	8	0,025
SHAQ-Score	0,91 (0,43 – 1,43)	96	1,76 (1,21 – 2,15)	13	0,002

**Legende zu Tabelle 21:** MUST, Malnutrition Universal Screening Tool; NT-proBNP, N-terminal pro-Brain natriuretic peptide; SHAQ, Scleroderma Health Assessment Questionnaire; Werte als: Median (Q<sub>25</sub> – Q<sub>75</sub>)

Häufiger ein hohes Risiko für Mangelernährung zeigten folgende TeilnehmerInnen: mit Anämie (24,3 % vs. 6,1 %, p = 0,004), mit Anti-PM-Scl-Auto-Ak (37,5 % vs. 8,3 %, p = 0,008) und mit kardialer Beteiligung (25,0 % vs. 8,2 %, p = 0,026). TeilnehmerInnen mit MCTD bzw. UCTD zeigten wiederum häufiger ein geringes bis mittleres Risiko (23,5 % vs. 7,4 %, p = 0,036).

An Parametern der physischen Funktionalität wurden die oben Genannten gewählt. Zunächst wurde nach Korrelationen mit klinischen Parametern gesucht, von denen in folgender Tabelle nur die signifikanten dargestellt sind:

**Tabelle 22: Korrelationen von Parametern der physischen Funktionalität und klinischen Parametern**

<b>Korrelierende Parameter</b>		<b>r</b>	<b>p-Wert</b>
Handkraft	Anzahl Medikamente [n]	- 0,294	0,001
	NT-proBNP [ng/l]	- 0,485	< 0,000
	Energie [kcal/d]	0,207	0,023
	mRSS	- 0,214	0,019
	SHAQ-Score	- 0,516	< 0,000
Knieextensionskraft	Anzahl Medikamente [n]	- 0,290	0,001
	NT-proBNP [ng/l]	- 0,411	< 0,000
	SHAQ-Score	- 0,381	< 0,000
Peak Expiratory Flow	Anzahl Medikamente [n]	- 0,351	< 0,000
	NT-proBNP [ng/l]	- 0,401	< 0,000
	SHAQ-Score	- 0,359	< 0,000
Gesamtaktivität [min]	Anzahl Medikamente [n]	- 0,268	0,002
	CRP [mg/l]	- 0,192	0,037
	NT-proBNP [ng/l]	- 0,316	0,003
	Ballaststoffe [g/d]	0,349	< 0,000
	mRSS	- 0,200	0,023
	SHAQ-Score	- 0,430	< 0,000
ABILHAND-Logit-Wert	Anzahl Begleiterkrankungen [n]	- 0,232	0,013
	Anzahl Medikamente [n]	- 0,350	< 0,000
	CRP [mg/l]	- 0,308	0,001
	NT-proBNP [ng/l]	- 0,366	0,001
	Anzahl Organbeteiligungen [n]	- 0,255	0,006
	mRSS	- 0,302	0,001
	SHAQ-Score	- 0,792	< 0,000

**Legende zu Tabelle 22:** r, Spearman-Korrelationskoeffizient; NT-proBNP, N-terminal pro-Brain natriuretic peptide; mRSS, modified Rodnan Skin Score; SHAQ, Scleroderma Health Assessment Questionnaire; CRP, C-reaktives Protein

StudienteilnehmerInnen mit Anämie erzielten geringere Ergebnisse bei körperlicher Gesamtaktivität [90,0 (40,0 – 210,0) vs. 183,0 (127,5 – 256,3) min,  $p = 0,001$ ] und ABILHAND-Logit-Wert [0,65 (- 0,91 – 2,02) vs. 2,02 (0,52 – 3,45),  $p = 0,004$ ]. Bei keinem Parameter der physischen Funktionalität fanden sich signifikante Zusammenhänge mit der Krankheitsform. Mit den bei Systemischer Sklerose (SSc) spezifischen Organbeteiligungen und Autoantikörpern (Auto-Ak) fanden sich hingegen zahlreiche Zusammenhänge, von denen eine Auswahl nachfolgend aufgeführt wird: Das Vorhandensein von Anti-Nukleär-Auto-Ak ging mit höherem ABILHAND-Logit-Wert einher [1,88 (0,52 – 3,30) vs. - 0,00 (- 0,48 – 2,22),  $p = 0,026$ ]. Das Vorhandensein von Anti-RNA-Polymerase III-Auto-Ak ging mit höherer maximaler Knieextensionskraft [25,5 (23,3 – 32,0) vs. 16,0 (11,0 – 23,4) kgF,  $p = 0,026$ ], aber geringerer körperlicher Gesamtaktivität einher [92,5 (64,5 – 127,5) vs. 180,0 (92,5 – 243,8) min,  $p = 0,017$ ]. Auch TeilnehmerInnen mit positiven Anti-PM-Scl-Auto-Ak zeigten geringere Werte bei körperlicher Gesamtaktivität [80,0 (40,0 – 130,0) vs. 180,0 (101,3 – 243,8) min,  $p = 0,016$ ]. TeilnehmerInnen mit pulmonaler Beteiligung (interstitielle Lungenerkrankung und/oder pulmonal-arterielle Hypertonie) erzielten geringere Ergebnisse bei PEF [300,0 (245,0 – 377,5) vs. 367,5 (300,0 – 416,3) l/min,  $p = 0,005$ ] und ABILHAND-Logit-Wert [1,40 (0,15 – 2,66) vs. 2,52 (0,56 – 3,53),  $p = 0,048$ ]. TeilnehmerInnen mit kardialer Beteiligung erzielten geringere Werte bei maximaler Handkraft [12,0 (4,0 – 17,0) vs. 17,0 (11,9 -21,0) kgF,  $p = 0,015$ ]. Solche mit digitalen Ulcera erreichten ebenfalls geringere ABILHAND-Logit-Werte [1,44 (0,01 – 2,66) vs. 2,21 (0,90 – 3,84),  $p = 0,020$ ]. Solche mit Calcinosis cutis erzielten geringere Werte bei maximaler Handkraft [14,0 (10,0 – 16,0) vs. 17,0 (10,0 – 21,3) kgF,  $p = 0,034$ ]. Solche mit Sicca-Symptomatik erreichten wiederum geringere ABILHAND-Logit-Werte [0,55 (- 0,28 – 2,68) vs. 2,02 (0,52 – 3,26),  $p = 0,036$ ].

#### **4.8 Einflussfaktoren auf physische Funktionalität**

Um unabhängige Einflussfaktoren auf die Parameter der physischen Funktionalität zu ermitteln, wurden multiple Regressionsanalysen durchgeführt. Eine abhängige Variable wurde dabei jeweils mit mehreren erklärenden Variablen stetigen oder binären Messniveaus in Verbindung gebracht. Die Parameter der physischen Funktionalität waren die Vorgenannten: maximale Handkraft, maximale Knieextensionskraft, *Peak Expiratory Flow* (PEF), körperliche Gesamtaktivität in Minuten und ABILHAND-Score. Als erklärende Variablen dienten u.a. die Parameter des Ernährungszustandes: BMI, MUST-Score und Phasenwinkel  $\alpha$  (PhA). Beide

pathologischen Ausprägungen des MUST-Scores, mittleres bzw. hohes Risiko für Mangelernährung, wurden als jeweils binäre Variable aufgeführt. Die Auswahl weiterer erklärender Variablen erfolgte nach Häufigkeit ihrer Erhebung und dem bisherigen Verhalten bei Korrelationen und Gruppenvergleichen. Folgende Parameter aus Basisdokumentation bzw. krankheitsspezifischer Erhebung wurden ausgewählt: Geschlecht, Alter, pulmonale Beteiligung, Anzahl Medikamente, aufgenommene Ballaststoffmenge und *modified Rodnan Skin Score*. Die pulmonale Beteiligung wurde wie oben beschrieben zu einer binären Variable zusammengefasst. Die Parameter CRP, NT-proBNP, Anämie und SHAQ-Score lagen jeweils nur in reduzierter Fallzahl vor. Aufgrund ihres Verhaltens bei Korrelationen und Gruppenvergleichen kamen sie jedoch als mögliche unabhängige Einflussfaktoren in Betracht. Sie wurden darum nach erfolgter Analyse einzeln als erklärende Variablen hinzugefügt. Die folgende Tabelle zeigt Einflussfaktoren auf die maximale Handkraft:

**Tabelle 23: Lineare Regressionsanalyse für maximale Handkraft**

Einflussfaktor	Maximale Handkraft [kgF]			
	$\beta$	95%-KI		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
Geschlecht – weiblich	- 13,89	- 17,64	- 10,15	<b>0,000</b>
Alter [a]	- 0,14	- 0,22	- 0,05	<b>0,002</b>
Anzahl Medikamente [n]	- 0,01	- 0,35	0,33	0,947
Ballaststoffe [g/d]	0,03	- 0,11	0,17	0,681
mRSS	- 0,18	- 0,31	- 0,04	<b>0,011</b>
Pulmonale Beteiligung	0,21	- 2,05	2,47	0,854
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	0,13	- 0,11	0,37	0,279
Phasenwinkel $\alpha$ [°]	1,54	0,35	2,73	<b>0,012</b>
MUST-Score – mittleres Risiko	- 2,76	- 5,99	0,47	0,093
MUST-Score – hohes Risiko	- 2,11	- 6,04	1,82	0,290

**Legende zu Tabelle 23:** n = 118; R<sup>2</sup> = 0,571; KI, Konfidenzintervall; mRSS, modified Rodnan Skin Score; BMI, Body-Mass-Index; MUST, Malnutrition Universal Screening Tool; Referenzkategorien: [Geschlecht] männlich, [Pulmonale Beteiligung] keine Beteiligung, [MUST-Score] jeweils geringes Risiko für Mangelernährung

Als separat hinzugefügte erklärende Variable zeigte der SHAQ-Score einen signifikanten

Einfluss [ $\beta = -3,47$  (95 %-KI:  $-5,62 - -1,32$ ),  $p = 0,002$  ( $n = 101$ )]. Die folgende Tabelle zeigt Einflussfaktoren auf die maximale Knieextensionskraft:

**Tabelle 24: Lineare Regressionsanalyse für maximale Knieextensionskraft**

Einflussfaktor	Maximale Knieextensionskraft [kgF]			
	$\beta$	95%-KI		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
Geschlecht – weiblich	- 20,39	- 31,28	- 9,51	<b>0,000</b>
Alter [a]	- 0,15	- 0,39	0,10	0,233
Anzahl Medikamente [n]	- 1,25	- 2,23	- 0,28	<b>0,012</b>
Ballaststoffe [g/d]	- 0,24	- 0,65	0,17	0,253
mRSS	0,06	- 0,33	0,45	0,763
Pulmonale Beteiligung	0,75	- 5,67	7,16	0,818
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	- 0,07	- 0,75	0,61	0,840
Phasenwinkel $\alpha$ [°]	0,90	- 2,54	4,34	0,605
MUST-Score – mittleres Risiko	- 10,14	- 19,40	- 0,89	<b>0,032</b>
MUST-Score – hohes Risiko	- 12,51	- 23,68	- 1,33	<b>0,029</b>

**Legende zu Tabelle 24:**  $n = 127$ ;  $R^2 = 0,270$ ; KI, Konfidenzintervall; mRSS, modified Rodnan Skin Score; BMI, Body-Mass-Index; MUST, Malnutrition Universal Screening Tool; Referenzkategorien: [Geschlecht] männlich, [Pulmonale Beteiligung] keine Beteiligung, [MUST-Score] jeweils geringes Risiko für Mangelernährung

Als separat hinzugefügte erklärende Variable übte der SHAQ-Score keinen signifikanten Einfluss aus. Die nächste Tabelle zeigt Einflussfaktoren auf den PEF:

**Tabelle 25: Lineare Regressionsanalyse für Peak Expiratory Flow**

Einflussfaktor	Peak Expiratory Flow [l/min]			
	$\beta$	95%-KI		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
Geschlecht – weiblich	- 154,71	- 204,09	- 105,32	<b>0,000</b>
Alter [a]	- 1,81	- 2,92	- 0,71	<b>0,002</b>
Anzahl Medikamente [n]	- 3,44	- 7,91	1,02	0,130
Ballaststoffe [g/d]	1,02	- 0,88	2,91	0,290
mRSS	0,32	- 1,61	2,25	0,743

Pulmonale Beteiligung	- 39,20	- 68,57	- 9,83	<b>0,009</b>
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	1,49	- 1,61	4,59	0,343
Phasenwinkel $\alpha$ [°]	11,74	- 4,48	27,96	0,154
MUST-Score – mittleres Risiko	- 21,74	- 64,79	21,31	0,319
MUST-Score – hohes Risiko	5,76	- 47,12	58,65	0,829

**Legende zu Tabelle 25:** n = 120; R<sup>2</sup> = 0,480; KI, Konfidenzintervall; mRSS, modified Rodnan Skin Score; BMI, Body-Mass-Index; MUST, Malnutrition Universal Screening Tool; Referenzkategorien: [Geschlecht] männlich, [Pulmonale Beteiligung] keine Beteiligung, [MUST-Score] jeweils geringes Risiko für Mangelernährung

Als separat hinzugefügte erklärende Variable übte der SHAQ-Score keinen signifikanten Einfluss aus. Die folgende Tabelle zeigt Einflussfaktoren auf die körperliche Gesamtaktivität in Minuten:

**Tabelle 26: Lineare Regressionsanalyse für körperliche Gesamtaktivität**

Einflussfaktor	Körperliche Gesamtaktivität [min]			
	$\beta$	95%-KI		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
Geschlecht – weiblich	- 22,59	- 82,46	37,29	0,457
Alter [a]	- 0,01	- 1,34	1,33	0,993
Anzahl Medikamente [n]	- 4,04	- 9,41	1,32	0,138
Ballaststoffe [g/d]	3,14	0,88	5,41	<b>0,007</b>
mRSS	0,00	- 2,13	2,14	0,999
Pulmonale Beteiligung	8,71	- 26,59	44,01	0,626
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	- 3,76	- 7,50	- 0,03	<b>0,049</b>
Phasenwinkel $\alpha$ [°]	21,73	2,80	40,66	<b>0,025</b>
MUST-Score – mittleres Risiko	- 43,52	- 94,43	7,38	0,093
MUST-Score – hohes Risiko	- 88,15	- 149,62	- 26,69	<b>0,005</b>

**Legende zu Tabelle 26:** n = 127; R<sup>2</sup> = 0,282; KI, Konfidenzintervall; mRSS, modified Rodnan Skin Score; BMI, Body-Mass-Index; MUST, Malnutrition Universal Screening Tool; Referenzkategorien: [Geschlecht] männlich, [Pulmonale Beteiligung] keine Beteiligung, [MUST-Score] jeweils geringes Risiko für Mangelernährung

Als separat hinzugefügte erklärende Variable zeigte der SHAQ-Score einen signifikanten Einfluss [ $\beta$  = - 36,85 (95 %-KI: - 71,08 – - 2,62), p = 0,035 (n = 107)]. Die folgende Tabelle

zeigt Einflussfaktoren auf den ABILHAND-Logit-Wert:

**Tabelle 27: Lineare Regressionsanalyse für ABILHAND-Logit-Wert**

Einflussfaktor	ABILHAND-Logit-Wert [logits]			
	$\beta$	95%-KI		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
Geschlecht – weiblich	- 1,05	- 2,29	0,18	0,094
Alter [a]	- 0,01	- 0,04	0,01	0,321
Anzahl Medikamente [n]	- 0,07	- 0,18	0,04	0,192
Ballaststoffe [g/d]	- 0,01	- 0,05	0,04	0,708
mRSS	- 0,05	- 0,09	- 0,00	<b>0,033</b>
Pulmonale Beteiligung	- 0,10	- 0,79	0,59	0,778
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	- 0,07	- 0,14	0,00	0,060
Phasenwinkel $\alpha$ [°]	0,46	0,10	0,83	<b>0,014</b>
MUST-Score – mittleres Risiko	- 0,01	- 1,05	1,03	0,979
MUST-Score – hohes Risiko	- 0,91	- 2,11	0,29	0,134

**Legende zu Tabelle 27:** n = 112; R<sup>2</sup> = 0,297; KI, Konfidenzintervall; mRSS, modified Rodnan Skin Score; BMI, Body-Mass-Index; MUST, Malnutrition Universal Screening Tool; Referenzkategorien: [Geschlecht] männlich, [Pulmonale Beteiligung] keine Beteiligung, [MUST-Score] jeweils geringes Risiko für Mangelernährung

Als separat hinzugefügte erklärende Variable zeigte der SHAQ-Score einen signifikanten Einfluss [ $\beta = - 2,09$  (95 %-KI: - 2,56 – - 1,61), p < 0,000 (n = 102)]. Die häufigsten signifikanten Einflussfaktoren unter den in den Tabellen dargestellten Variablen waren Geschlecht und Alter, gefolgt von Anzahl Medikamente, PhA und MUST-Score – hohes Risiko für Mangelernährung. Wurde der SHAQ-Score zu den erklärenden Variablen hinzugefügt, stellte sich dieser als häufigster signifikanter Einflussfaktor dar. Außerdem verloren dann außer Geschlecht und Alter fast alle anderen Variablen ihren signifikanten Einfluss. Die Parameter CRP, NT-proBNP und Anämie zeigten in keinem der Fälle einen signifikanten Einfluss.

## 5. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde der Zusammenhang von Ernährungszustand und physischer Funktionalität bei 130 PatientInnen mit Systemischer Sklerose (SSc) explorativ untersucht. Dieser Zusammenhang wurde bereits bei anderen Erkrankungen untersucht, für das vorliegende PatientInnenkollektiv aber fanden sich bisher nur wenige Daten. (7, 64, 67) Dabei ist bekannt, dass sowohl Ernährungszustand als auch physische Funktionalität im Zuge der SSc beeinträchtigt werden und wiederum den Krankheitsverlauf bzw. den Umgang der PatientInnen mit der Krankheit beeinflussen können. (3, 4, 8)

Es konnte in der vorliegenden Arbeit eine hohe Prävalenz von reduziertem Ernährungszustand bei PatientInnen mit SSc bestätigt werden. Dieser wurde von den verschiedenen verwendeten Instrumenten zur Erfassung des Ernährungszustandes – Body-Mass-Index (BMI), *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST) und Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) – unterschiedlich definiert und entsprechend bei unterschiedlich großen Anteilen des Studienkollektivs identifiziert: Laut WHO-BMI-Klasse waren 8,5 % der TeilnehmerInnen untergewichtig, laut MUST-Score wiesen 26,2 % ein erhöhtes Risiko für Mangelernährung auf und 37,5 % zeigten einen Phasenwinkel  $\alpha$  (PhA) unterhalb der fünften Referenzperzentile. Die verschiedenen Parameter zeigten dabei untereinander gute Übereinstimmung. Ein reduzierter Ernährungszustand war auch jeweils mit ähnlichen klinischen Parametern assoziiert. Dies waren v.a. der Punktwert des *Scleroderma Health Assessment Questionnaire* (SHAQ), der Laborparameter NT-proBNP und die Anzahl der eingenommenen Medikamente.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass PatientInnen mit SSc deutlich reduzierte physische Funktionalitätsparameter aufweisen: 52,9 % zeigten eine definiert schwache Handkraft und 48,8 % einen definiert niedrigen *Peak Expiratory Flow* (PEF). 40,8 % waren nicht ausreichend körperlich aktiv und 76,4 % konnten höchstens mit Einschränkungen alle im *ABILHAND-Questionnaire* erfragten manuellen Tätigkeiten verrichten. Diese reduzierten physischen Funktionalitätsparameter standen ebenfalls mit ähnlichen klinischen Parametern in Zusammenhang, wiederum v.a. mit SHAQ-Score, NT-proBNP und Anzahl der eingenommenen Medikamente. Auch *modified Rodnan Skin Score* (mRSS) und C-reaktives Protein (CRP) zeigten diesmal mehrere Assoziationen.

In Gruppenvergleichen konnten für alle verwendeten Parameter der physischen Funktionalität mit Ausnahme des PEF signifikante Unterschiede in Bezug auf den Ernährungszustand laut BMI-Klasse und MUST-Score gezeigt werden. Entsprechende Unterschiede ließen sich laut

kategorialisiertem PhA nur für die maximale Handkraft und körperliche Gesamtaktivität darstellen.

In den Regressionsanalysen schließlich ergaben sich für die physischen Funktionalitätsparameter als häufigste signifikante Einflussfaktoren Geschlecht, Alter, PhA und MUST-Score. Wurde allerdings der SHAQ-Score als erklärende Variable eingesetzt, was aufgrund seiner reduzierten erhobenen Fallzahl in einer separaten Analyse geschah, verloren u.a. die Parameter des Ernährungszustandes ihren signifikanten Einfluss. Dies ist nachvollziehbar, vereint doch der SHAQ-Score in sich verschiedentliche Aspekte der gesundheitlichen Selbsteinschätzung, u.a. der Funktionalität. Somit waren die verschiedenen verwendeten Instrumente zur Erfassung des Ernährungszustandes durchaus geeignet, um Unterschiede in Bezug auf physische Funktionalitätsparameter mit Ausnahme des PEF darzustellen. In ihrer Ausbildung zeigten sich die physischen Funktionalitätsparameter neben grundlegenden Faktoren wie Geschlecht und Alter nur vom SHAQ stärker abhängig als vom Ernährungszustand der PatientInnen.

Das Studienkollektiv zeigte ein fortgeschrittenes mittleres Alter von 60 Jahren, wogegen die mittlere Krankheitsdauer von sieben Jahren relativ kurz ausfiel. Der Überhang weiblicher Teilnehmerinnen mit 90,8 % fiel sogar noch deutlicher aus, als es für das Krankheitsbild der SSc typisch ist. Die Häufigkeit der einzelnen Krankheitsformen stimmte recht genau mit Literaturangaben überein, nur der Anteil der limitiert-kutanen Form fiel höher aus. Lediglich ein etwas höherer Anteil der limitiert-kutanen SSc sowie der weder als limitiert- noch diffus-kutan klassifizierten Formen lag vor. An krankheitsspezifischen Parametern wiesen der mRSS mit einem mittleren Wert von 6,0 und der SHAQ mit 0,97 Punkten auf eine insgesamt eher milde Beeinträchtigung hin.

Labormedizinisch fanden sich mehrere auffällige Werte, die im Rahmen der SSc aber als regelhaft pathologisch verändert gelten können. So ist die Produktion des Entzündungsparameters CRP auf höhere Werte reguliert, die mit Parametern der Krankheitsschwere/-aktivität sowie einer verkürzten Überlebenszeit korrelieren. (29) In der vorliegenden Studie wiesen 28,0 % der TeilnehmerInnen erhöhte CRP-Werte auf, vergleichbar mit 25,7 % einer größeren Studie bei allerdings höheren verwendeten Grenzwerten. (112) An Korrelationen des CRP-Wertes mit SSc-spezifischen klinischen Parametern konnten folgende bestätigt werden: mit mRSS ( $r = 0,350$ ,  $p < 0,000$ ) und SHAQ-Score ( $r = 0,367$ ,  $p < 0,000$ ). Ein signifikanter Unterschied zeigte sich in Bezug auf die Krankheitsform: Diffus-kutane SSc ging mit höheren CRP-Werten einher als limitiert-kutane SSc (3,85 vs. 1,40 mg/l,  $p = 0,036$ ). Keine

Zusammenhänge ergaben sich mit Krankheitsdauer und pulmonaler Beteiligung.

Das *N-terminal pro-Brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) ist als Marker für Herzinsuffizienz etabliert, bei PatientInnen mit SSc speziell im Rahmen einer pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH). (30) Doch auch unabhängig von kardiovaskulärer Belastung weisen SSc-PatientInnen erhöhte Werte auf. (31) In der vorliegenden Studie war der Wert für NT-proBNP bei 54,8, % der TeilnehmerInnen erhöht. Im Vergleich zu vorangegangenen Studien (30, 113) ergaben sich folgende Zusammenhänge von NT-proBNP mit krankheitsspezifischen Parametern: Höhere Werte gingen mit solchen des mRSS einher ( $r = 0,296$ ,  $p = 0,006$ ) sowie mit dem Vorliegen einer pulmonalen Beteiligung (195 vs. 91 ng/l,  $p = 0,024$ ). Kein Zusammenhang konnte mit dem Vorhandensein von Anti-Centromer-Autoantikörpern (Auto-Ak) gezeigt werden.

Um den Ernährungszustand der StudienteilnehmerInnen zu erfassen, kamen in Ermangelung eines Goldstandards in der vorliegenden Arbeit mehrere Instrumente zum Einsatz. Bei der Auswahl spielten auch wirtschaftliche Faktoren eine Rolle, sodass aufwendigere Verfahren wie *Dual energy X-ray absorptiometry* (DEXA) oder Magnetresonanztomographie (MRT) nicht in Erwägung gezogen wurden. Die verwendeten Instrumente sollten auf ihre Aussagekraft bei PatientInnen mit SSc hin verglichen werden. Nicht berücksichtigt wurde das bloße Körpergewicht, da laut Pirlich et al. die überwiegende Mehrheit Mangelernährter darin normale oder sogar erhöhte Werte zeigt. (114)

Der BMI und seine Einteilung in Klassen gemäß WHO stellen weiterhin eine sehr verbreitete Methode zur Feststellung von reduziertem Ernährungszustand dar. Allerdings bestehen hierbei Limitationen: So wird die Körperzusammensetzung nicht berücksichtigt, also z.B. nicht zwischen Fettmasse und Muskelmasse unterschieden. Ein weiteres Problem stellen übermäßige Flüssigkeitseinlagerungen wie z.B. bei PatientInnen mit Aszites oder Ödemen dar. (115) Bei Krause et al. zeigte sich zudem eine Unzuverlässigkeit in Bezug auf PatientInnen mit SSc: Sie wiesen gesunden Kontrollen gegenüber keine abweichenden BMI-Werte auf, PhA und weitere BIA-Parameter hingegen offenbarten einen reduzierten Ernährungszustand. (5)

In der vorliegenden Arbeit ließen sich anhand der BMI-Klassen 11 TeilnehmerInnen (8,5 %) als untergewichtig identifizieren. Dies stellt einen etwas geringeren Anteil als in anderen Studien dar. Caporali et al. identifizierten 10,6 %, allerdings unabhängig vom Alter schon ab Werten  $< 20$  kg/m<sup>2</sup>. (43) Krause et al. identifizierten bei einem BMI-Grenzwert von  $< 19$  kg/m<sup>2</sup> 13,7 % der ProbandInnen als untergewichtig. (5) Mittels PhA wurde in derselben Studie bei 55,6 % der ProbandInnen ein pathologischer Ernährungszustand festgestellt. Auf diese Diskrepanz wird

zurückzukommen sein, denn auch in der vorliegenden Arbeit fand sich mittels der anderen angewandten Instrumente ein höherer Anteil mit pathologischem Ernährungszustand als mittels BMI-Klassen.

Das MUST basiert wesentlich auf dem BMI und auch hier werden schon Werte  $< 20,00 \text{ kg/m}^2$  altersunabhängig als auffällig angesehen. Zweiter einfließender Parameter ist der ungewollte Gewichtsverlust innerhalb der letzten drei bis sechs Monate. Dieser wird auch unabhängig als Leitsymptom für das Vorliegen einer krankheitsbedingten Mangelernährung gewertet. [Pirlich M, Norman K in (86), S. 76 – 96] Eine krankheitsbedingte Nahrungskarenz als dritter Parameter trat in der vorliegenden Studie nicht auf.

Laut MUST wiesen 26,2 % der TeilnehmerInnen ein erhöhtes Risiko für Mangelernährung auf, davon 15,4 % ein mittleres und 10,8 % ein hohes. Baron et al. führten die bislang größte Studie durch, welche das MUST bei PatientInnen mit SSc einsetzte. (4) Von 586 TeilnehmerInnen zeigten 29,9 % ein erhöhtes Risiko, davon 12,5 % ein mittleres und 17,4 % ein hohes. In einer Studie desselben Autors mit 258 TeilnehmerInnen wiesen 31,3 % ein erhöhtes Risiko für Mangelernährung auf, davon 10,1 % ein mittleres und 21,3 % ein hohes. (45) Cereda et al. fanden bei 33,8 % von 160 TeilnehmerInnen ein erhöhtes Risiko, davon bei 24,4 % ein mittleres und bei 9,4 % ein hohes. (46) In weiteren kleineren Studien fiel das erhöhte Risiko für Mangelernährung einmal mit 37,5 % noch höher (44) und einmal mit 12,5 % deutlich niedriger (47) aus.

Die BIA ist eines der am weitesten verbreiteten Verfahren zur Bestimmung der Körperzusammensetzung und wurde bereits in vielen PatientInnenkollektiven angewandt. Bosy-Westphal et al., deren Einteilung des PhA nach Referenzperzentilen in der vorliegenden Arbeit gefolgt wurde, geben eine uneinheitliche Aussagekraft des Verfahrens zu. (68) Sie hängt von der Pathophysiologie der jeweils vorliegenden Erkrankung ab und reagiert empfindlich auf Veränderungen des Hydratationszustandes im Körper. (84) An PatientInnen mit SSc ist die BIA erst selten durchgeführt worden und es existieren hierzu keine Empfehlungen. (5, 48, 56) Bei der SSc treten wie beschrieben Hautveränderungen v.a. an den Akren auf und durchlaufen fast regelhaft eine ödematöse Phase. (116) Da die Elektroden für den standardisierten Messablauf der BIA in unmittelbarer Nähe dieser häufig betroffenen Regionen platziert werden, ist von einer Beeinflussung der Ergebnisse auszugehen.

In der vorliegenden Arbeit lag der PhA bei 37,5 % der TeilnehmerInnen unterhalb der fünften

Referenzperzentile einer gesunden Population. (68) Bei der Erstellung dieser Referenzperzentilen wurden die Faktoren Geschlecht, Alter und BMI miteinbezogen. Die BMI-Spanne reichte von 18,5 bis 50,0 kg/m<sup>2</sup>. Acht TeilnehmerInnen der vorliegenden Studie lagen unterhalb, eine TeilnehmerIn oberhalb dieser Spanne und konnten daher nicht in die Einteilung eingeschlossen werden. Es fehlte folglich eine größere Gruppe mit reduziertem Ernährungszustand, was sich unweigerlich auf die Aussagekraft der angestrebten Gruppenvergleiche auswirkte.

Krause et al. haben bisher als Einzige ebenfalls den PhA bei PatientInnen mit SSc zur Auswertung herangezogen. Sie nutzten dabei gewissermaßen abstrakte Gradzahlen als Grenzwerte: Zwischen 4,0 und 4,9° wurde von schlechtem Ernährungszustand gesprochen, unterhalb von 4,0° von insuffizientem Ernährungszustand. (5) Entsprechend dieser Festlegungen wiesen 55,6 % der ProbandInnen einen reduzierten Ernährungszustand auf. Damit ist der von ihnen identifizierte Anteil höher als in der vorliegenden Arbeit, jedoch sind beide Anteile durch das verschiedene Vorgehen bei ihrer Ermittlung nur schwer zu vergleichen. Um einen Vergleich von Anteilen durchführen zu können, wurden die TeilnehmerInnen der vorliegenden Studie entsprechend der Festlegungen von Krause et al. eingeteilt. Dabei ergab sich mit 57,4 % TeilnehmerInnen mit PhA < 5,0° ein sehr ähnlicher Wert wie in der Vergleichsstudie.

Dennoch ergab die Einteilung in der vorliegenden Arbeit von allen verwendeten Instrumenten den größten Anteil mit reduziertem Ernährungszustand. Im Verlauf bestätigte sie sich als geeignet, um in Bezug auf andere erhobene Parameter Zusammenhänge darzustellen. An möglichen mittels BIA erhobenen Parametern wurde in der vorliegenden Arbeit nur der PhA berücksichtigt, da er sich in vorangegangenen Studien als aussagekräftiger Parameter erwiesen hatte. (67) Die Berechnung der Körperzusammensetzung als bevorzugtes Anwendungsgebiet der BIA wurde u.a. aufgrund fehlender an die Pathophysiologie der SSc angepasster Formeln unterlassen.

In der vorliegenden Studie zeigte sich insgesamt eine hohe Prävalenz von reduziertem Ernährungszustand im Sinne einer Mangelernährung. Dabei wiesen die erhobenen Parameter des Ernährungszustandes untereinander gute Übereinstimmung auf, was einen Widerspruch zu den Ergebnissen von Krause et al. darstellt. (5) Auch die jeweiligen kategorialen Einteilungen zur Identifizierung von TeilnehmerInnen mit reduziertem Ernährungszustand standen in Zusammenhang. Diese schlossen einander teilweise dergestalt aus, dass acht TeilnehmerInnen mit Untergewicht bzw. hohem Risiko für Mangelernährung aufgrund desselben unterschrittenen

BMI-Grenzwertes von 18,5 kg/m<sup>2</sup> nicht in die Einteilung laut PhA aufgenommen werden konnten. Hierdurch wurden bei der Gegenüberstellung der Einteilungen leicht abweichende Anteile des Studienkollektivs betrachtet.

Übereinstimmend mit Krause et al. zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Ernährungszustand und Vorliegen einer gastrointestinalen Beteiligung. (5) Der BMI und seine Einteilung in Klassen gemäß WHO zeigten sich weder von Geschlecht noch Alter abhängig, was ebenfalls mit den Ergebnissen von Krause et al. übereinstimmt. (5) TeilnehmerInnen mit erhöhtem Risiko für Mangelernährung laut MUST-Score hingegen wiesen ein jüngeres Alter auf. Beim PhA gingen höhere Werte häufiger mit männlichem Geschlecht und jüngeren Alter einher, was Krause et al. nicht zeigen konnten. (5) Auf den Vorbehalt bei Vergleichen zwischen den Geschlechtern aufgrund sehr ungleicher Verteilung in der vorliegenden Arbeit wurde bereits hingewiesen. Dennoch sind die zuletzt genannten Zusammenhänge des PhA von gesunden ProbandInnen her bekannt. (68) Bei der Kategorialisierung des PhA in Gruppen ober- bzw. unterhalb der fünften Referenzperzentile zeigten sich keine Zusammenhänge mit Alter oder Geschlecht.

Mit klinischen Parametern zeigten die Parameter des Ernährungszustandes folgende Zusammenhänge: Der PhA korrelierte negativ am deutlichsten mit der Anzahl eingenommener Medikamente, NT-proBNP-Wert und SHAQ-Score. Letztere beiden klinischen Parameter zeigten sich in den Gruppenvergleichen laut BMI-Klasse, PhA und MUST-Score signifikant unterschiedlich, wobei stets jene TeilnehmerInnen mit reduziertem Ernährungszustand den pathologischeren Wert aufwiesen. Die Anzahl eingenommener Medikamente zeigte sich gleichsinnig signifikant unterschiedlich in den Gruppenvergleichen mittels BMI-Klasse und PhA.

In der erwähnten Studie von Caporali et al. konnte eine Assoziation zwischen Mangelernährung, definiert durch reduzierten BMI bzw. ungewollten Gewichtsverlust, und Krankheitsaktivität gemäß den Kriterien nach Valentini et al. festgestellt werden. (43, 117) In der Arbeit von Krause et al. fanden sich ebenfalls höhere Werte von NT-proBNP und SHAQ-Score bei ProbandInnen mit geringerem PhA. (4) Weiterhin zeigte der PhA dort schwache negative Korrelationen mit dem mRSS und der Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit (BSG) als weiterem Parameter zur Beurteilung der Entzündungsaktivität im Blut. [15 (S. 979)] Der Vergleich von gemäß PhA eingeteilten Gruppen bestätigte diese Zusammenhänge. Weiterhin zeigte sich dort ein Zusammenhang zwischen diffus-kutaner SSc-Form und reduzierten PhA-Werten, welcher in der

vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden konnte.

In Bezug auf SSc-spezifische Autoantikörper (Auto-Ak) konnte der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Anti-Pm-Scl-Auto-Ak und reduzierten PhA-Werten bestätigt werden. ProbandInnen mit positiven Anti-Centromer-Auto-Ak (ACA) zeigten in der vorliegenden Arbeit höhere BMI-Werte.

Keine Zusammenhänge fanden sich zwischen PhA und Krankheitsdauer bzw. Anzahl der eingenommenen Protonenpumpeninhibitoren/Prokinetika. Baron et al. ermittelten als signifikante Einflussfaktoren auf den Ernährungszustand laut MUST-Score u.a. die Krankheitsdauer und Krankheitsschwere gemäß Einschätzung durch erfahrene Rheumatologen. (4) Als grenzwertig signifikanter Einflussfaktor stellte sich in der vorliegenden Arbeit der Hämoglobin-Wert dar. In den Gruppenvergleichen laut BMI-Klasse, PhA und MUST-Score zeigte sich, dass jeweils signifikant mehr TeilnehmerInnen mit reduziertem Ernährungszustand eine Anämie aufwiesen. Bei Murtaugh et al. fand sich weder ein Zusammenhang des MUST zur Krankheitsdauer noch zu bestehender Anämie. (44)

Für den MUST-Score erwies sich häufiger die Gegenüberstellung von geringem bis mittlerem Risiko und hohem Risiko für Mangelernährung als aussagekräftig. Dies deutet darauf hin, dass schwerer Mangelernährte in Bezug auf den jeweiligen klinischen Parameter häufiger Unterschiede zum Rest des Studienkollektivs aufwiesen als weniger schwer Mangelernährte.

Die Erhebung eines eintägigen Ernährungsprotokolls (24-h-Recall) ermöglichte die Miteinbeziehung punktueller Angaben zu den Ernährungsgewohnheiten der TeilnehmerInnen. In mehreren Studien wurden solche Protokolle dazu genutzt, die Deckung des täglichen Energieverbrauchs zu beurteilen. Caporali et al. berechneten den Energieverbrauch nach der Formel von Harris-Benedict und befanden eine aufgenommene Energiemenge von weniger als 75 % dieses Verbrauchs als inadäquat. (43, 118) In ihrer Studie zeigten 21,4 % der ProbandInnen eine solche inadäquate Aufnahme, wobei kein signifikanter Unterschied in Bezug auf mangelernährte ProbandInnen bestand. Krause et al. ermittelten den Energieverbrauch anhand des BIA-Parameters Körperzellmasse. (5) 50,0 % der ProbandInnen zeigten eine Energieaufnahme, die geringer war als ihr Verbrauch und 19,8 % nahmen sogar weniger Energie auf, als ihr Grundumsatz betrug.

Die Beurteilung der aufgenommenen Nahrungsmengen erfolgte in der vorliegenden Arbeit anhand von Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, welche in der verwendeten Analysesoftware enthalten waren. Dies bedeutete zwar eine weniger spezifische

Beurteilung, deren Ergebnisse allerdings entsprachen in ihrer Tendenz den bisher Genannten: 76,9 % der TeilnehmerInnen nahmen weniger als die empfohlene Energiemenge auf. Die mittlere Energieaufnahme von 1683,2 kcal am Tag lag noch etwas unterhalb der Werte bei Caporali und Krause (1746 bzw. 1737,8 kcal respektive). Eine weitere Auffälligkeit stellte die geringe Aufnahme von Ballaststoffen dar: 95,4 % der TeilnehmerInnen lagen mit ihrer Aufnahme unterhalb der empfohlenen Menge, wobei der mittlere Wert 15,6 g pro Tag betrug.

Lundberg et al. hatten bereits 1992 bei PatientInnen mit SSc eine verringerte Aufnahme von Ballaststoffen festgestellt. (49) Die Energieaufnahme und Verteilung auf Hauptnährstoffe hingegen unterschieden sich nicht von jener bei gesunden Kontrollen. In der vorliegenden Arbeit fiel auf, dass die aufgenommenen Mengen Fett und Eiweiß die Empfehlungen überstiegen, Kohlenhydrate jedoch weniger als empfohlen aufgenommen wurden. Diese Abweichungen können in der Tendenz auch bei der deutschen Gesamtpopulation beobachtet werden: Kohlenhydrat- und Ballaststoffanteil liegen unterhalb der Empfehlung, wenngleich nicht so weit wie beim vorliegenden PatientInnenkollektiv. Fett- und Eiweißanteil hingegen liegen oberhalb der Empfehlung, Letzterer sogar noch deutlicher als bei den SSc-PatientInnen. (119)

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass PatientInnen mit SSc deutlich reduzierte physische Funktionalitätsparameter aufweisen. So lag die große Mehrheit der StudienteilnehmerInnen weit unterhalb der an gesunden ProbandInnen ermittelten Referenzwerte für maximale Handkraft (85,1 % unterhalb der 25. Perzentile). Auch zeigte über die Hälfte (52,9 %) eine mittels T-Score definierte schwache Handkraft. Dodds et al., von denen diese Referenzwerte stammen, machen zur Anwendung auf bestimmte PatientInnenkollektive keine Angaben. Entsprechend erfolgt die Anwendung in der vorliegenden Arbeit unter Vorbehalt. Nach Wissen des Autors existieren keine für SSc-PatientInnen validierten Handkraft-Referenzwerte. Auch Sandqvist et al. beschrieben eine stark reduzierte Handkraft bei SSc-PatientInnen. Getrennt nach den wesentlichen Krankheitsformen betrug sie 46 – 65 % der Werte gesunder Kontrollen. (53) Wie eingangs beschrieben, erscheint die Erhebung der Handkraft sinnvoll, stellen die Hände doch den Hauptmanifestationsort der SSc dar. Andererseits sind die erzielten Ergebnisse durch die vielfache Beteiligung dieser Körperpartie in Form von Hautfibrose, digitalen Ulzerationen und Kontrakturen noch weniger mit den Werten gesunder Probanden vergleichbar.

Die ermittelten Werte der maximalen Knieextensionskraft konnten nicht vergleichend beurteilt werden, da für die in der vorliegenden Studie verwendete Art von Dynamometer keine Referenzwerte vorlagen. Auch fanden sich in der Literatur bisher keine Angaben zu von SSc-

PatientInnen erzielten Knieextensionskraft-Werten.

R. W. Bohannon vertritt die Ansicht, dass die physischen Funktionalitätsparameter maximale Hand- und Knieextensionskraft bei gesunden ProbandInnen annähernd dieselbe Aussagekraft haben und dass zur Beurteilung der Extremitätenkraft eines Individuums einer der beiden genüge. (120) Gleichzeitig schränkt er ein, dass nicht alle bekanntermaßen mit der Muskelkraft in Zusammenhang stehenden Parameter sich zu Hand- und Knieextensionskraft genau gleich verhalten, weswegen bei alleiniger Verwendung eines Parameters Zusammenhänge unterschlagen werden könnten. Seine Beobachtungen konnten ferner nicht für PatientInnen mit bestimmten Grunderkrankungen belegt werden. In der vorliegenden Arbeit zeigte die maximale Handkraft deutlich ausgeprägtere Zusammenhänge als die maximale Knieextensionskraft sowohl mit klinischen Parametern als auch mit solchen des Ernährungszustandes. Aufgrund der spezifischen Situation die Hände von SSc-PatientInnen betreffend erscheint die propagierte gleiche Aussagekraft beider Kraftparameter im vorliegenden Kollektiv fraglich und daher das Erheben beider Parameter adäquat.

Auch für die im EU-Raum gebräulichen Referenzwerte des *Peak Expiratory Flow* (PEF) gilt, dass sie an gesunden ProbandInnen ermittelt wurden. Entsprechend erfolgt die Anwendung in der vorliegenden Arbeit unter Vorbehalt. Nach Wissen des Autors existieren keine für SSc-PatientInnen validierten PEF-Referenzwerte. Im Mittel erreichten die StudienteilnehmerInnen 80,2 % der verwendeten Referenzwerte. Unterhalb von 80,0 % wurden Ergebnisse als niedrig interpretiert. Entsprechend wiesen 60 TeilnehmerInnen (48,8 %) niedrige PEF-Werte auf.

In der Literatur fanden sich bisher keine Angaben zu von SSc-PatientInnen erzielten PEF-Werten. Krause et al. erhoben u.a. die forcierte Vitalkapazität (FVC, von engl. *Forced vital capacity*), die sich in ihrer Studie als Einflussfaktor am besten eignete, um zwischen gemäß PhA eingeteilten Gruppen zu diskriminieren. (5) Sie soll aber nicht mit dem als Kraftparameter verstandenen PEF verglichen werden, handelt es sich bei der FVC doch um einen Parameter mit Aussagekraft zur respiratorischen Situation einer PatientIn. Dennoch ist auch der PEF von der respiratorischen Situation einer PatientIn abhängig: Bei obstruktiven Lungenerkrankungen wie dem Asthma bronchiale, bei welchem der PEF primär zur Therapiekontrolle genutzt wird, finden sich durch erhöhten Atemwegwiderstand verminderte Werte. Bei restriktiven Lungenerkrankungen wie der im Rahmen der SSc häufigen interstitiellen Lungenerkrankung ist hingegen nicht automatisch mit einer Verringerung des PEF zu rechnen. Ein vermindertes Lungenvolumen könnte in diesen Fällen durch eine erhöhte elastische Rückstellkraft

aufgewogen werden. (99)

Auf eine Anamnese bezüglich des Rauchverhaltens wurde im Rahmen der vorliegenden Studie verzichtet, obwohl bekannt ist, dass regelmäßige Exposition gegenüber Tabakrauch einen negativen Einfluss auf den PEF hat. Die verwendeten Referenzwerte beziehen sich auf Individuen mit ausdrücklich negativer Rauchanamnese, sodass hier von weiteren Abweichungen der Messbedingungen auszugehen ist.

Der *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) enthält ein eigenes Wertungssystem, das es erlaubt, ProbandInnen gemäß der erhobenen Werte in drei Kategorien körperlicher Aktivität einzuteilen. In der vorliegenden Studie fielen demnach 27 TeilnehmerInnen (20,8 %) in die Kategorie „niedrige Aktivität“, 68 TeilnehmerInnen (52,3 %) in die Kategorie „mittlere Aktivität“ und 35 TeilnehmerInnen (26,9 %) in die Kategorie „hohe Aktivität“.

Neben dem IPAQ existieren viele weitere Instrumente zur Messung der körperlichen Aktivität von ProbandInnen: weitere indirekte Instrumente in Form von Fragebögen oder direkte, z.B. in Form von elektronischen Messgeräten. Ein solches direktes Instrument kam in der Studie von Battaglia et al. bei PatientInnen mit SSc zum Einsatz: Die ProbandInnen trugen für eine Woche ein Armband (SenseWear®), welches die Dauer ihrer körperlichen Aktivität ab einer gewissen Intensität aufzeichnete. (56) Das Level ihrer körperlichen Aktivität wurde aus dem Verhältnis von aufgebrauchter Energiemenge und Grundumsatz berechnet. Die SSc-PatientInnen verbrachten weniger Zeit mit körperlicher Aktivität als gesunde Kontrollen. Zudem pflegten laut WHO-Festlegung 74 % einen sesshaften Lebensstil.

In Ermangelung sonstiger Referenzwerte für bestimmte Instrumente zur Messung der körperlichen Aktivität wurde sich auch in der vorliegenden Arbeit auf Empfehlungen der WHO berufen. Demnach erfüllten 34 TeilnehmerInnen (26,2 %) die einfachen und 43 (33,1 %) die gesteigerten Empfehlungen für zusätzliche Gesundheitsförderung, 53 TeilnehmerInnen (40,8 %) waren nicht körperlich aktiv genug. Im Vergleich ergab sich bei der im Methodikteil erwähnten Studie von Gerovasili et al. für deutsche ProbandInnen nur ein Anteil von 16,1 % nicht genügend körperlich Aktiver. (106) 12,4 % erfüllten die einfachen und 71,5 % sogar die gesteigerten Empfehlungen zu körperlicher Aktivität. Diese Studie wurde an für die Gesamtbevölkerung repräsentativen, also in der Mehrzahl gesunden Individuen durchgeführt, allerdings mit einer Altersbeschränkung auf 18 bis 64 Jahre. Ungeachtet des in der vorliegenden Studie unrepräsentativ hohen mittleren Alters von 60,0 Jahren lag der Anteil körperlich nicht genügend Aktiver hier deutlich höher. Als weiterer Parameter wurden bei der Vergleichsstudie die MET-

Minuten analysiert. Für die deutsche Population ergab sich ein mittlerer Wert von 2751 MET-min in der Woche. Die TeilnehmerInnen der vorliegenden Studie erzielten im Mittel 1975,5 MET-min in der Woche (71,8 % des Vergleichswertes). Auch hierin drückt sich ein deutliches Defizit der körperlichen Aktivität der vorliegenden Studienpopulation aus.

Die von der WHO empfohlenen Zeitmengen werden für sog. „*aerobic activities*“ ausgesprochen und für diese u.a. als Beispiele genannt: rasches Gehen, Fahrradfahren, Schwimmen. Die Empfehlungen gelten für gesunde Erwachsene bzw. auch für solche mit chronischen Erkrankungen ohne Einfluss auf die Mobilität wie arterieller Hypertonus oder Diabetes mellitus. Es wurde der Studie von Gerovasili et al. gefolgt, wenn sämtliche erhobenen Angaben zum Gehen für den Vergleich herangezogen wurden. Bei der Erhebung mittels IPAQ erfolgte zwischen verschiedentlich intensivem Gehen keine Unterscheidung, sodass teilweise nicht-schnelles Gehen herangezogen und die Werte der StudienteilnehmerInnen eventuell überbewertet wurden. Es sei angemerkt, dass ein Erfüllen der WHO-Empfehlungen mitunter leichter fallen dürfte als das Erreichen einer IPAQ-Kategorie, da bei Ersterem die Aktivität nicht auf eine Mindestanzahl von Tagen in der Woche verteilt sein muss. Schließlich stellt sich die Frage, ob es sich bei der SSc im Sinne der WHO um eine chronische Krankheit *mit* Einfluss auf die Mobilität handelt und ein Vergleich mit den Empfehlungen somit der Validierung entbehrt. Dass in der vorliegenden Arbeit die körperliche Aktivität v.a. in Minutenwerten dargestellt wird, begründete sich mit deren ausgeprägteren Zusammenhängen mit sonstigen erhobenen Parametern. Dies widerspricht der weiter oben erfolgten Angabe körperlicher Aktivität in MET-Minuten. Andererseits werden für sämtliche angewandten Einteilungen in Kategorien Minutenwerte herangezogen, was für deren Verwendung spricht.

Eine Einschränkung der Gebrauchsfähigkeit der Hände wurde in der vorliegenden Studie bei PatientInnen mit SSc mittels ABILHAND-Fragebogen aufgezeigt: 28 TeilnehmerInnen (24,6 %) konnten nicht alle erfragten Tätigkeiten ausführen. 59 TeilnehmerInnen (51,8 %) konnten alle Tätigkeiten ausführen, allerdings mit Einschränkungen und 27 TeilnehmerInnen (23,7 %) fiel die Ausführung aller erfragten Tätigkeiten leicht. Diese Einteilung erfolgte anhand von Grenzwerten, welche in der Validierungsstudie zur verwendeten Version des Fragebogens ermittelt wurden. (107) Der verwendeten Version entsprechend bestand das Studienkollektiv dabei aus PatientInnen mit chronischen Schlaganfallfolgen, weswegen die Anwendung der ermittelten Grenzwerte auf PatientInnen mit SSc unter Vorbehalt erfolgte. Eine SSc-spezifische Version des ABILHAND-Fragebogens wurde, abgesehen von der entsprechenden

Validierungsstudie, nur in einer weiteren Arbeit verwendet. (108, 121) In dieser wurde durch den Vergleich von sechs PatientInnenkollektiven wiederum eine allgemeine Version des Fragebogens entwickelt. Der Vergleich ergab, dass PatientInnen mit SSc signifikant stärker eingeschränkt waren im Gebrauch ihrer Hände als z.B. PatientInnen mit Rheumatoider Arthritis. Weiterhin bereitete die SSc als symmetrisch auftretende Erkrankung größere Schwierigkeiten bei einhändigen als bei zweihändigen Aktivitäten und besonders bei speziell die Finger beanspruchenden Aktivitäten.

Es wurden mehrere andere Instrumente eingesetzt, um bei PatientInnen mit SSc die Gebrauchsfähigkeit der Hände bzw. das Zurechtkommen mit alltäglichen die Hände beanspruchenden Tätigkeiten zu untersuchen. Daher ist bekannt, dass SSc-PatientInnen im Vergleich zu Gesunden und PatientInnen mit anderen chronischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ II oder Arthrose eine stärkere Beeinträchtigung der Hände aufweisen. (53, 55) Ausdruck fand dies in der Verminderung von Kraft, Bewegungsumfang und Geschicklichkeit bzw. Gebrauchsfähigkeit der Hände. Unabhängig vom Vorliegen einer deutschen Übersetzung wäre die Verwendung der SSc-spezifischen Version des ABILHAND-Fragebogens in der vorliegenden Studie adäquat gewesen.

Die erhobenen Parameter bilden sehr unterschiedliche Aspekte physischer Funktionalität ab, dennoch bestanden zwischen ihnen durchweg positive Korrelationen. Zu den erhobenen klinischen Parametern ergaben sich ebenfalls übergreifende Zusammenhänge: Die Anzahl eingenommener Medikamente, NT-proBNP-Wert und SHAQ-Score zeigten mit allen Parametern der physischen Funktionalität signifikante Korrelationen. Mehrfach korrelierten die Parameter mRSS und CRP. Ein Zusammenhang zwischen Muskelkraft, besonders Handkraft und der Bewältigung alltäglicher Tätigkeiten ist für Gesunde und verschiedene PatientInnenkollektive schon häufig beschrieben worden. (65) Poole et al. konnten ihn bei PatientInnen mit SSc belegen, wobei die ursprüngliche Version des *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) als funktioneller Parameter verwendet wurde. (52) Auch in der vorliegenden Studie korrelierten die Parameter der physischen Funktionalität und besonders die maximale Handkraft mit dem SHAQ-Score. Bei Sandqvist et al. fand sich bei länger bestehender SSc eine höhere Handkraft. (53) In der vorliegenden Arbeit ergab sich kein vergleichbarer Zusammenhang.

Hingegen korrelierte die maximale Handkraft mit der aufgenommenen Energiemenge und die körperliche Gesamtaktivität mit der aufgenommenen Ballaststoffmenge. Erklärung hierfür könnte ein insgesamt gesundheitsbewussterer Lebensstil sein, welcher körperliche Bewegung

und ausgewogene Ernährung miteinbezieht. Die zahlreichen Assoziationen zwischen Parametern der physischen Funktionalität und SSc-spezifischen Manifestationen verwundern aufgrund der unmittelbaren Betroffenheit bestimmter Funktionsbereiche z.B. durch digitale Ulcera oder pulmonale Beteiligung wenig. Gerade um eventuelle Zusammenhänge zwischen Parametern der physischen Funktionalität und dem Vorliegen SSc-spezifischer Auto-Antikörper zu untersuchen, bedürfte es aber einer eigenständigen Untersuchung.

Im Folgenden werden die hauptthematischen Zusammenhänge der vorliegenden Arbeit diskutiert: solche zwischen Parametern des Ernährungszustandes und Parametern der physischen Funktionalität. Der PhA korrelierte signifikant mit allen erhobenen Parametern der physischen Funktionalität mit einziger Ausnahme der anstrengenden körperlichen Aktivität. Allerdings gaben nur 14 StudienteilnehmerInnen an, solche verrichtet zu haben. Während sich die meisten Korrelationen im niederen Bereich bewegten, fanden sich die ausgeprägtesten zwischen PhA und maximaler Handkraft, PEF und ABILHAND-Logit-Wert. Der BMI zeigte nur Korrelationen mit maximaler Handkraft, maximaler Knieextensionskraft und körperlicher Gesamtaktivität in Kilokalorien. Die Einteilung des BMI laut WHO-Klassen erwies sich als geeignet für die durchgeführten Gruppenvergleiche: Untergewichtige zeigten signifikant geringere Werte gegenüber Nicht-Untergewichtigen bei allen Parametern der physischen Funktionalität mit Ausnahme des PEF.

Analoge Ergebnisse ergaben sich bei den Vergleichen von mittels MUST-Score gebildeten Gruppen: TeilnehmerInnen mit hohem Risiko für Mangelernährung zeigten signifikant niedrigere Werte gegenüber solchen mit geringem bis mittlerem Risiko bei allen Parametern der physischen Funktionalität mit Ausnahme des PEF. Diese Gegenüberstellung wurde gewählt, da sie bei vorangegangenen Gruppenvergleichen bereits eine höhere Aussagekraft gezeigt hatte und auch in diesem Fall beibehielt: Bei der Gegenüberstellung von TeilnehmerInnen mit 0 Punkten im MUST-Score, entsprechend einem geringen Risiko für Mangelernährung und solchen, die wenigstens einen Punkt erhielten, entsprechend einem mittleren bis hohen Risiko, fand sich beim Parameter ABILHAND-Logit-Wert kein signifikanter Unterschied.

Beim Gruppenvergleich gemäß kategorialisierter Form des PhA zeigten sich nur zwei Parameter signifikant verschieden: Die Werte von maximaler Handkraft und körperlicher Gesamtaktivität in Minuten waren bei TeilnehmerInnen mit einem PhA unterhalb der fünften Referenzperzentile jeweils geringer. Die Vergleiche in Bezug auf maximale Knieextensionskraft und ABILHAND-Logit-Wert lagen beide knapp oberhalb der Signifikanzgrenze ( $p = 0,051$  bzw.  $0,054$ ) und wären

bei höherer Fallzahl anzunehmenderweise auch darunter gefallen.

Schließlich waren die kategorialisierten Formen der Parameter des Ernährungszustandes auch geeignet, um Unterschiede in der Verteilung von kategoriellen Parametern der physischen Funktionalität aufzuzeigen. So wiesen TeilnehmerInnen mit reduziertem Ernährungszustand laut BMI-Klassen, PhA-Referenzperzentile bzw. MUST-Score jeweils häufiger eine definiert schwache Handkraft auf. Dabei wurden die Untergruppen MUST-Scores mit mittlerem bis hohem Risiko für Mangelernährung zusammengefasst. Ebenfalls wiesen die TeilnehmerInnen mit reduziertem Ernährungszustand häufiger eine niedrige IPAQ-Kategorie auf. Diesmal wurden wieder die Untergruppen mit geringem bis mittlerem Risiko für Mangelernährung zusammengefasst. TeilnehmerInnen mit reduziertem Ernährungszustand laut BMI-Klasse und MUST-Score konnten zudem seltener alle Tätigkeiten des ABILHAND-Fragebogens ausführen. Kein signifikanter Unterschied fand sich in Bezug auf die Einteilung des PEF ober- bzw. unterhalb des Trennpunktes 80,0 % des Referenzwertes.

Der lineare PhA zeigte sich wie erwähnt als Parameter des Ernährungszustandes mit den ausgeprägtesten Korrelationen, sowohl mit klinischen Parametern als auch mit solchen der physischen Funktionalität. Dass seine Einteilung ober- bzw. unterhalb der fünften Referenzperzentile auch im Vergleich zu anderen Parametern des Ernährungszustandes weniger Zusammenhänge darzustellen vermochte, kann gegen die Eignung der Einteilung im vorliegenden PatientInnenkollektiv sprechen. Auf die von den Autoren der Einteilung eingeräumte uneinheitliche Aussagekraft in Abhängigkeit von der Pathophysiologie der jeweils vorliegenden Grunderkrankung wurde hingewiesen. (68) Bei der versuchsweisen Einteilung der ProbandInnen gemäß PhA entsprechend der Festlegungen von Krause et al. ergaben sich bei allen verwendeten Parametern der physischen Funktionalität signifikante Unterschiede.

Auch bei den Parametern der physischen Funktionalität verhielt es sich so, dass deren lineare Werte besser geeignet waren, um in Zusammenhängen mit Parametern des Ernährungszustandes dargestellt zu werden. Zwar zeigten auch die mittels Referenzwerten gebildeten Kategorien signifikant unterschiedliche Verteilungen zwischen TeilnehmerInnen mit und ohne reduzierten Ernährungszustand, jedoch in eingeschränkter Weise. Es ist denkbar, dass diese geringere Eignung einen Grund in der fehlenden Validierung der meisten Referenzwerte für PatientInnen mit SSc findet.

Für die durchgeführten Regressionsanalysen erwies es sich als nachteilig, dass jene klinischen

Parameter, welche die stärksten Zusammenhänge mit Parametern der physischen Funktionalität zeigten, in ihrer erhobenen Fallzahl deutlich von der Gesamtfallzahl der Studie abwichen. Aus diesem Grund wurden mehrere Regressionsmodelle erstellt, von denen aber nur für jene mit der höchstmöglichen Fallzahl die Daten in Tabellen dargestellt sind. Darin fanden sich für jeden Parameter der physischen Funktionalität unterschiedliche Kombinationen an signifikanten Einflussfaktoren. Für alle drei Kraftparameter stellte das Geschlecht einen solchen Einflussfaktor dar, wobei das weibliche Geschlecht stets geringere Werte bedeutete. Das Alter übte auf maximale Handkraft und PEF einen signifikanten Einfluss aus. Der *modified Rodnan Skin Score* zeigte sich bei maximaler Handkraft und ABILHAND-Logit-Wert einflussreich, indem mit zunehmender Hautverdickung die Werte fielen. Die Anzahl eingenommener Medikamente zeigte sich bei maximaler Knieextensionskraft einflussreich, indem mit steigender Anzahl die Werte fielen. Das Vorliegen einer pulmonalen Beteiligung hatte negativen Einfluss auf den PEF. Die aufgenommene Ballaststoffmenge bezogen auf das Körpergewicht erwies sich als einflussreich für die körperliche Gesamtaktivität in Minuten. An Parametern des Ernährungszustandes übte der PhA auf maximale Handkraft, körperliche Gesamtaktivität in Minuten und ABILHAND-Logit-Wert einen signifikant positiven Einfluss aus. Ob laut MUST-Score ein hohes Risiko für Mangelernährung vorlag, war negativ einflussreich für maximale Knieextensionskraft und körperliche Gesamtaktivität in Minuten. Für die maximale Knieextensionskraft war bereits das Vorliegen eines mittleren Risikos für Mangelernährung negativ einflussreich.

Unter den ausgewählten erklärenden Variablen fand sich in Bezug auf fast jeden Parameter der physischen Funktionalität ein einflussreicher Parameter des Ernährungszustandes. Wie schon in den mittels Box-plot-Diagrammen veranschaulichten Gruppenvergleichen fand sich nur zwischen PEF und Parametern des Ernährungszustandes in der Regressionsanalyse kein Zusammenhang. Die entsprechenden Zusammenhänge der übrigen Parameter der physischen Funktionalität müssen jedoch unter Vorbehalt formuliert werden: Zwar zeigte keiner der einzeln hinzugefügten Parameter CRP, NT-proBNP oder Anämie einen signifikanten Einfluss, der SHAQ-Score jedoch gleich in drei Fällen. Außerdem verlor unter Einbeziehung dieses multimodalen Parameters der PhA in allen Fällen seinen signifikanten Einfluss. An Parametern des Ernährungszustandes zeigten dann nur der BMI Einfluss auf die maximale Handkraft und ein hohes Risiko für Mangelernährung laut MUST-Score weiterhin Einfluss auf die körperliche Gesamtaktivität in Minuten. Somit kann dem SHAQ-Score ein größerer Einfluss auf die Parameter der physischen Funktionalität zugesprochen werden als allen anderen klinischen

Parametern und auch als solchen des Ernährungszustandes. Aufgrund der geringen mittleren Fallzahl ( $n = 103$ ) der Regressionsanalysen mit eingeschlossenem SHAQ-Score wurde sich jedoch dagegen entschieden, diese Ergebnisse für das gesamte Studienkollektiv zu präsentieren. Schließlich kann der übergeordnete Einfluss des SHAQ-Scores nicht überraschen, beinhaltet dieser Parameter der gesundheitlichen Selbsteinschätzung doch Aspekte von Krankheitsaktivität und Funktionalität, welche wiederum eng mit der Fähigkeit zu selbstbestimmter Ernährung in Zusammenhang steht.

Es bleibt zu bemerken, dass sich BMI und mittleres bzw. hohes Risiko für Mangelernährung laut MUST-Score in ihrem jeweiligen Effekt als erklärende Variablen teilweise aufgehoben haben dürften. Grund hierfür ist der beschriebene Anteil des BMI an der Berechnung des MUST-Scores. Bei der versuchsweisen Auslassung eines dieser Parameter ergab sich für den jeweils anderen allerdings kein nennenswerter Zugewinn an Einfluss. Wiederum gegen die Eignung der Einteilung ober- bzw. unterhalb der fünften PhA-Referenzperzentile im vorliegenden PatientInnenkollektiv kann der Umstand sprechen, dass sich bei der versuchsweisen Verwendung dieser Einteilung in der Regressionsanalyse anstelle des linearen PhA-Wertes ein schwächerer und nicht-signifikanter Einfluss des Parameters ergab.

In anderen Studien fanden sich bisher wenige Angaben zum Zusammenhang von Ernährungszustand und physischer Funktionalität bei PatientInnen mit SSc. Azevedo et al. fanden in ihrem ProbandInnenkollektiv einen hohen Anteil Mangelernährter und deutlich reduzierte Armkraftwerte, jedoch wurden die jeweiligen Parameter nicht miteinander in Zusammenhang gesetzt. (48) Bei Battaglia et al. ergaben sich zwischen Parametern der körperlichen Aktivität und dem BMI negative Korrelationen. Der PhA zeigte in selbiger Studie keinen Zusammenhang zu physischen Funktionalitätsparametern. (56)

Bei anderen PatientInnenkollektiven wurde wiederum v.a. die Handkraft als leicht zu erhebender und für die gesamte physische Leistungsfähigkeit stellvertretender Parameter untersucht. (64) Es wurde erkannt, dass dieser sich als Prädiktor für postoperative Komplikationen eignet und zusätzlich Aussagen zum Ernährungszustand zulässt. Bei zuletztgenanntem Zusammenhang stellt sich die Kausalität allerdings umgekehrt dar, wie die im Einleitungsteil beschriebenen pathophysiologischen Vorgänge bei Mangelernährung deutlich machen. Außerdem wurde die Abhängigkeit der Handkraft von Ernährungsinterventionen belegt. Tatsächlich reagiert sie früher auf einen veränderten Ernährungszustand als Parameter der Körperzusammensetzung. (58) Auch bei Menschen in höherem Alter wurde ein Zusammenhang von Ernährungszustand und

physischer Funktionalität belegt. (63) Eine schwache positive Korrelation zwischen Handkraft und aufgenommener Energiemenge fand sich bei Gale et al. ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit. (66) Singh et al. ermittelten zwar reduzierte physische Parameter wie Handkraft oder respiratorische Muskelkraft bei mangelernährten Älteren, fanden jedoch keine direkten Korrelationen mit dem BMI. (7) Norman et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Ernährungszustand und physischer Funktionalität bei KrebspatientInnen. (67) Dabei fanden sich bei TeilnehmerInnen mit PhA-Werten unterhalb der fünften Referenzperzentile reduzierte Handkraft und reduzierter PEF. In einer Studie von Zalina et al. zeigte sich, dass Überlebende einer gastrointestinalen Krebserkrankung mit besserem Ernährungszustand laut *Subjective Global Assessment* (SGA) eine höhere körperliche Aktivität laut *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) aufwiesen. (61)

Als Fragestellung im Einleitungsteil der vorliegenden Arbeit war weiterhin formuliert, ob bestimmte Instrumente besser geeignet seien, einen Zusammenhang zwischen Ernährungszustand und physischer Funktionalität darzustellen bzw. ob sich für bestimmte Teilaspekte beider Komplexe ein Zusammenhang besonders zeige. Der PhA als linearer Wert korrelierte im Gegensatz zum BMI mit allen Parametern der physischen Funktionalität. Seine kategorielle Einteilung zeigte sich geeignet, die unterschiedliche Verteilung wiederum kategorieller physischer Funktionalitätsparameter darzustellen. Bei den Gruppenvergleichen in Bezug auf lineare physische Funktionalitätsparameter erwies sie sich bei der vorliegenden Fallzahl als weniger geeignet. Die vergleichsweise einfache Einteilung laut BMI-Klassen zeigte sich dagegen bei sämtlichen Vergleichsarten geeignet. Allerdings dürften die hiermit diskriminierten kleineren Anteile der Studienpopulation ein Zustandekommen signifikanter Unterschiede begünstigt haben. Auch die Einteilung laut MUST-Score zeigte sich bei sämtlichen Vergleichsarten geeignet, wobei sich die Gegenüberstellung von TeilnehmerInnen mit hohem Risiko für Mangelernährung und solchen mit geringem bis mittlerem Risiko als aussagekräftig erwies. In die Gruppe der TeilnehmerInnen mit hohem Risiko für Mangelernährung fielen nur wenige mehr als in jene mit Untergewicht laut BMI-Klasse. Diese höhere Sensitivität ist ein Grund, die Einteilung laut MUST-Score gegenüber jener laut BMI-Klasse zu bevorzugen.

Insgesamt ließen sich signifikante Unterschiede in Bezug auf Parameter der physischen Funktionalität eher bei einer begrenzten Gruppe TeilnehmerInnen mit deutlich reduziertem Ernährungszustand darstellen. In diesem Sinne war die Einteilung des PhA beim vorliegenden Studienkollektiv nicht spezifisch genug und der Anteil mit 37,5 % TeilnehmerInnen mit einem

Wert unterhalb der fünften Referenzperzentile zu groß, um darin stets TeilnehmerInnen mit signifikant unterschiedlicher physischer Funktionalität zu diskriminieren. Von den erhobenen Parametern der physischen Funktionalität erwies sich auch in der vorliegenden Arbeit die Handkraft als überlegen, um sowohl in linearer als auch in kategorialisierter Form Zusammenhänge zum Ernährungszustand aufzuzeigen. Die Parameter des IPAQ und ABILHAND-Fragebogens zeigten ebenfalls in linearer wie kategorialisierter Form Zusammenhänge zum Ernährungszustand. Für die Knieextensionskraft fehlte die Möglichkeit der kategoriellen Einteilung, als linearer Parameter aber zeigte sie Zusammenhänge zum Ernährungszustand. Der PEF schließlich zeigte nur als linearer Wert eine Korrelation mit dem PhA. Weder in kategorialisierter Form noch in den Gruppenvergleichen konnte er in Bezug auf den Ernährungszustand als signifikant unterschiedlich dargestellt werden. Abschließend lässt sich jedoch sagen, dass sich über die verschiedenen Aspekte physischer Funktionalität hinweg bei fast allen Parametern Zusammenhänge zum Ernährungszustand fanden.

Nach heutigem Wissen liegt dem Zusammenhang zwischen Ernährungszustand und physischer Funktionalität eine Kausalität zugrunde. Diese nachzuweisen ist allerdings nicht Aufgabe der vorliegenden Studie. Da es sich um zwei umfangreiche und vielfachen Einflüssen, z.B. der Grunderkrankung, ausgesetzte Komplexe handelt, muss der Zusammenhang für verschiedene ProbandInnenkollektive unabhängig untersucht werden. Die Stärken der vorliegenden Arbeit bestehen denn auch darin, dass der benannte Zusammenhang bei PatientInnen mit SSc erstmalig mittels einer Vielzahl verwendeter Instrumente beschrieben wurde. Die Instrumente zur Beurteilung des Ernährungszustandes wurden miteinander verglichen, die ermittelten Ergebnisse physischer Funktionalität wenn möglich zu Referenzwerten in Bezug gesetzt und zusätzlich wurden klinische sowie krankheitsspezifische Parameter berücksichtigt. Als weitere Stärke kann die relativ große Fallzahl der vorliegenden Studie genannt werden.

Daran anschließend liegen auch einige Limitationen vor: Zuvorderst ist hier die Unvollständigkeit von erhobenen Parameter zu nennen, sei es weil physische Funktionstests aufgrund technischer Probleme nicht lückenlos durchgeführt werden konnten oder eingesetzte Fragebögen eine reduzierte Rücklaufquote zeigten. Die verringerten Fallzahlen erwiesen sich besonders für die Durchführung von Regressionsanalysen als nachteilig. Aber auch die mittels anderer Analyseformen gewonnenen Zusammenhänge gelten dadurch nicht uneingeschränkt für die eingeschlossenen 130 ProbandInnen. Bei den herangezogenen Laborbefunden war zusätzlich die uneinheitliche Aktualität zu beanstanden. Wann immer in klinischen Studien die

Rekrutierung geeigneter gesunder Kontroll-ProbandInnen fehlt, kann dies als Defizit gelten. Die Referenzwerte physischer Funktionalität, auf welche unter Vorbehalt zur Einordnung der ermittelten Ergebnisse zurückgegriffen wurde, entbehrten zumeist der Validierung für SSc-PatientInnen. In Bezug auf das Studienkollektiv lässt sich feststellen, dass die Anzahl männlicher Probanden sehr gering war und der Aussagewert geschlechtsspezifischer Vergleiche somit begrenzt. Schließlich wiesen relativ viele TeilnehmerInnen eine undifferenzierte Krankheitsform auf, was die Durchführbarkeit sonst häufig geübter Vergleiche zwischen den beiden häufigsten Formen limitiert-kutane und diffus-kutane SSc einschränkte.

Nachfolgende Studien sollten den Zusammenhang zwischen Ernährungszustand und physischer Funktionalität bei PatientInnen mit SSc an noch größeren Fallzahlen untersuchen bzw. auf eine Vollständigkeit der erhobenen Parameter achten. Dabei wären auch weitere krankheitsspezifische Parameter wie der *Valentini Disease Activity Index* zu berücksichtigen. (122) Eine weitere Anwendung der BIA bei SSc-PatientInnen als aussagekräftiges und wenig aufwendiges Verfahren sollte angestrebt werden und mit dem Anspruch einhergehen, auch die Parameter zur Berechnung der Körperzusammensetzung zu berücksichtigen, wie bei Krause et al. geschehen. (5) Auch aus den im Rahmen der vorliegenden Studie erhobenen Daten sind bereits mehrere weitere Veröffentlichungen hervorgegangen. (s. Liste erfolgter Publikationen) Diese thematisieren u.a. das Vorliegen von Sarkopenie als Mangel an Skelettmuskel und damit einhergehend reduzierter Körperkraft sowie Zusammenhänge von Ernährungszustand und Komplexen wie psychischer Gesundheit oder Lebensqualität bei PatientInnen mit SSc. Schließlich sollte das hinzugewonnene Wissen der Durchführung von Interventionsstudien als Vorlage dienen. Mögliche Fragestellungen wären, ob gezielte Ernährungstherapien zur Verbesserung der physischen Funktionalität beitragen bzw. ob bestimmte, ggf. physische Therapieformen Teile der Funktionalität wiederherstellen können und dadurch mehr Selbstbestimmung und Erfolg beim Erhalt eines angemessenen Ernährungszustandes erreicht wird.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Thombs BD, van Lankveld W, Bassel M, Baron M, Buzza R, Haslam S, Haythornthwaite JA, Hudson M, Jewett LR, Knafo R, Kwakkenbos L, Malcarne VL, Milette K, Motivala SJ, Newton EG, Nielson WR, Pacy M, Razykov I, Schieir O, Taillefer S, Worroneau M: Psychological health and well-being in systemic sclerosis: State of the science and consensus research agenda. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1181-9.
- 2 Bergmann C, Distler JH: Systemic sclerosis - an update. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140: 504-7. 91 → 84
- 3 Harrison E, Herrick AL, McLaughlin JT, Lal S: Malnutrition in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1747-56.
- 4 Baron M, Hudson M, Steele R: Malnutrition is common in systemic sclerosis: results from the Canadian scleroderma research group database. *J Rheumatol* 2009; 36: 2737-43.
- 5 Krause L, Becker MO, Brueckner CS, Bellinghausen CJ, Becker C, Schneider U, Haeupl T, Hanke K, Hensel-Wiegel K, Ebert H, Ziemer S, Ladner UM, 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: 1951-7.
- 6 Norman K, Stobaus N, Smoliner C, Zocher D, Scheufele R, Valentini L, Lochs H, Pirlich M: Determinants of hand grip strength, knee extension strength and functional status in cancer patients. *Clin Nutr* 2010; 29: 586-91.
- 7 Singh DK, Manaf ZA, Yusoff NA, Muhammad NA, Phan MF, Shahar S: Correlation between nutritional status and comprehensive physical performance measures among older adults with undernourishment in residential institutions. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 1415-23.
- 8 Buck U, Poole J, Mendelson C: Factors related to self-efficacy in persons with scleroderma. *Musculoskeletal Care* 2010; 8: 197-203.
- 9 Dunky A, Graninger W, Herold M, Smolen J, Wanivenhaus A: *Praktische Rheumatologie*. 5. ed. Wien: Springer; 2012: 332-340.
- 10 Klemperer P, Pollack AD, Baehr G: Landmark article May 23, 1942: Diffuse collagen disease. Acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. By Paul Klemperer, Abou D. Pollack and George Baehr. *JAMA* 1984; 251: 1593-4.
- 11 Manger B, Schulze-Koops H: *Checkliste Rheumatologie*. 4. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012: 226-232.
- 12 Shah AA in: Varga J, Denton CP, Wigley FM: *Scleroderma*. 1. ed. New York: Springer; 2012.
- 13 Fett N: *Scleroderma: nomenclature, etiology, pathogenesis, prognosis, and*

treatments: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013; 31: 432-7.

14 Hinchcliff M, Varga J: Systemic sclerosis/scleroderma: a treatable multisystem disease. *Am Fam Physician* 2008; 78: 961-8.

15 Herold G: *Innere Medizin* 2016. Köln: Gerd Herold; 2016.

16 Nelson JL, Furst DE, Maloney S, et al.: Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet* 1998; 351: 559-62.

17 Lambert NC: Microchimerism in scleroderma: ten years later. *Rev Med Interne* 2010; 31: 523-9.

18 LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, Jr., Rowell N, Wollheim F: Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-5.

19 LeRoy EC, Medsger TA, Jr.: Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1573-6.

20 Iudici M, Moroncini G, Cipriani P, Giacomelli R, Gabrielli A, Valentini G: Where are we going in the management of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis? *Autoimmun Rev* 2015; 14: 575-8.

21 Steen VD, Medsger TA: Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 940-4.

22 Savarino E, Furnari M, de Bortoli N, Martinucci I, Bodini G, Ghio M, Savarino V: Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med* 2014; 43: e279-91.

23 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: 2737-47.

24 Masi A: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-90.

25 Jordan S, Maurer B, Toniolo M, Michel B, Distler O: Performance of the new ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 1454-8.

- 26 Bellando-Randone S, Guiducci S, Matucci-Cerinic M: Very early diagnosis of systemic sclerosis. *Pol Arch Med Wewn* 2012; 122 Suppl 1: 18-23.
- 27 Avouac J, Fransen J, Walker UA, Riccieri V, Smith V, Muller C, Miniati I, Turner IH, Randone SB, Cutolo M, Allanore Y, Distler O, Valentini G, Czirjak L, Muller-Ladner U, Furst DE, Tyndall A, Matucci-Cerinic M: Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 476-81.
- 28 Czirjak L, Foeldvari I, Muller-Ladner U: Skin involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 Suppl 5: v44-5.
- 29 Muangchan C, Pope JE: The significance of interleukin-6 and C-reactive protein in systemic sclerosis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 122-34.
- 30 Oravec RM, Bredemeier M, Laurino CC, Pinotti AF, Rohde LE, Brenol JC, Xavier RM: NT-proBNP levels in systemic sclerosis: association with clinical and laboratory abnormalities. *Clin Biochem* 2010; 43: 745-9.
- 31 Avouac J, Meune C, Chenevier-Gobeaux C, Borderie D, Lefevre G, Kahan A, Allanore Y: Cardiac biomarkers in systemic sclerosis: contribution of high-sensitivity cardiac troponin in addition to N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67: 1022-30.
- 32 Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, Rich E, Carpentier P, Molitor J, Seibold JR, Hsu V, Guillevin L, Chatterjee S, Peter HH, Coppock J, Herrick A, Merkel PA, Simms R, Denton CP, Furst D, Nguyen N, Gaitonde M, Black C: Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3985-93.
- 33 Raja J, Nihtyanova SI, Murray CD, Denton CP, Ong VH: Sustained benefit from intravenous immunoglobulin therapy for gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2015.
- 34 Doerfler B, Allen TS, Southwood C, Brenner D, Hirano I, Sheean P: Medical Nutrition Therapy for Patients With Advanced Systemic Sclerosis (MNT PASS): A Pilot Intervention Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015.
- 35 Jordan S, Distler JH, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, Allanore Y, Distler O: Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1188-94.
- 36 Dees C, Beyer C, Distler A, Soare A, Zhang Y, Palumbo-Zerr K, Distler O, Schett G, Sandner P, Distler JH: Stimulators of soluble guanylate cyclase (sGC) inhibit experimental skin fibrosis of different aetiologies. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1621-5.
- 37 Oliveira NC, dos Santos Sabbag LM, de Sa Pinto AL, Borges CL, Lima FR: Aerobic exercise is safe and effective in systemic sclerosis. *Int J Sports Med* 2009; 30: 728-32.

- 38 Pinto AL, Oliveira NC, Gualano B, Christmann RB, Painelli VS, Artioli GG, Prado DM, Lima FR: Efficacy and safety of concurrent training in systemic sclerosis. *J Strength Cond Res* 2011; 25: 1423-8.
- 39 Rubio-Rivas M, Royo C, Simeon CP, Corbella X, Fonollosa V: Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44: 208-19.
- 40 United Nations Children's Fund: *Facts for Life*. 4. ed. New York. 2010: 60-75.
- 41 Zürcher G in: Koula-Jenik H, Kraft M, Miko M, Schulz RJ: *Leitfaden Ernährungsmedizin*. 1. ed. München: Urban & Fischer; 2006: 614-622.
- 42 Barnett AJ, Taubman I, Poon SK, Strangward RW: Scleroderma (progressive systemic sclerosis) with severe bowel involvement. Treatment by extensive resection of the small intestine. *Aust N Z J Med* 1976; 6: 470-3.
- 43 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: 666-71.
- 44 Murtaugh MA, Frech TM: Nutritional status and gastrointestinal symptoms in systemic sclerosis patients. *Clin Nutr* 2013; 32: 130-5.
- 45 Baron M, Hudson M, Steele R: Is serum albumin a marker of malnutrition in chronic disease? The scleroderma paradigm. *J Am Coll Nutr* 2010; 29: 144-51.
- 46 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: 558-61.
- 47 Ortiz-Santamaria V, Puig C, Soldevilla C, Barata A, Cuquet J, Recasens A: Nutritional support in patients with systemic sclerosis. *Reumatol Clin* 2014; 10: 283-7.
- 48 Azevedo VF, Muller Cde S, Rinaldi L, Bredt MC, Giovanni K, Pereira MA, Volaco FC: Nutritional evaluation and physical functional ability in scleroderma patients. *Acta Reumatol Port* 2009; 34: 228-34.
- 49 Lundberg AC, Akesson A, Akesson B: Dietary intake and nutritional status in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 1143-8.
- 50 Marighela TF, Genaro Pde S, Pinheiro MM, Szejnfeld VL, Kayser C: Risk factors for body composition abnormalities in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 1037-44.
- 51 Poole JL, Watzlaf VJ, D'Amico F: A five-year followup of hand function and activities of daily living in systemic sclerosis (scleroderma). *J Hand Ther* 2004; 17: 407-11.

- 52 Poole JL, Steen VD: The use of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) to determine physical disability in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res* 1991; 4: 27-31.
- 53 Sandqvist G, Eklund M, Akesson A, Nordenskiöld U: Daily activities and hand function in women with scleroderma. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 102-7.
- 54 Sandqvist G, Hesselstrand R, Eberhardt K: A longitudinal follow-up of hand involvement and activities of daily living in early systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 2009; 38: 304-10.
- 55 Poole JL, Santhanam DD, Latham AL: Hand impairment and activity limitations in four chronic diseases. *J Hand Ther* 2013; 26: 232-6; quiz 7.
- 56 Battaglia S, Bellia M, Serafino-Agrusa L, Giardina A, Messina M, Cannizzaro F, Midiri M, Triolo G, Scichilone N: Physical capacity in performing daily activities is reduced in scleroderma patients with early lung involvement. *Clin Respir J* 2015.
- 57 de Oliveira NC, dos Santos Sabbag LM, Ueno LM, de Souza RB, Borges CL, de Sa Pinto AL, Lima FR: Reduced exercise capacity in systemic sclerosis patients without pulmonary involvement. *Scand J Rheumatol* 2007; 36: 458-61.
- 58 Norman K, Stobaus N, Gonzalez MC, Schulzke JD, Pirlich M: Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. *Clin Nutr* 2011; 30: 135-42.
- 59 Winkler J, Klaes L, Florijn-Zens Y, Wild-Mittmann B: Dimensionen der Gesundheit und der Einfluss sportlicher Aktivitäten. In: Rütten A, eds: *Public Health und Sport*. 1st ed. Stuttgart: Verlag Stephanie Naglschmid, 1998: 203-239.
- 60 Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E: *Duale Reihe Physiologie*. 2. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2012. 535-554.
- 61 Zalina AZ, Lee VC, Kandiah M: Relationship between nutritional status, physical activity and quality of life among gastrointestinal cancer survivors. *Malays J Nutr* 2012; 18: 255-64.
- 62 Hayashi F, Momoki C, Yuikawa M, Simotani Y, Kawamura E, Hagihara A, Fujii H, Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Enomoto M, Tamori A, Kawada N, Ohfuji S, Fukusima W, Habu D: Nutritional status in relation to lifestyle in patients with compensated viral cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5759-70.
- 63 Kamo T, Nishida Y: Direct and indirect effects of nutritional status, physical function and cognitive function on activities of daily living in Japanese older adults requiring long-term care. *Geriatr Gerontol Int* 2014; 14: 799-805.
- 64 Hunt DR, Rowlands BJ, Johnston D: Hand grip strength-a simple prognostic indicator in surgical patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1985; 9: 701-4.

- 65 Rantanen T, Volpato S, Ferrucci L, Heikkinen E, Fried LP, Guralnik JM: Handgrip strength and cause-specific and total mortality in older disabled women: exploring the mechanism. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 636-41.
- 66 Gale CR, Martyn CN, Cooper C, Sayer AA: Grip strength, body composition, and mortality. *Int J Epidemiol* 2007; 36: 228-35.
- 67 Norman K, Stobaus N, Zocher D, Bosity-Westphal A, Szramek A, Scheufele R, Smoliner C, Pirlich M: Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 612-9.
- 68 Bosity-Westphal A, Danielzik S, Dorhofer RP, Later W, Wiese S, Muller MJ: Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 309-16.
- 69 DGE: Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Deutsche Gesellschaft für Ernährung; 2015. (Accessed October 17, 2015, at: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/>)
- 70 Czirjak L, Nagy Z, Aringer M, Riemekasten G, Matucci-Cerinic M, Furst DE, Eustar: The EUSTAR model for teaching and implementing the modified Rodnan skin score in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 966-9.
- 71 Maurer B, Graf N, Michel BA, Muller-Ladner U, Czirjak L, Denton CP, Tyndall A, Metz C, Lanius V, Khanna D, Distler O: Prediction of worsening of skin fibrosis in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis using the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1124-31.
- 72 Kuipers JG, Zeidler H, Köhler L: *Medal Rheumatologie*. 1. ed. Friedrichshafen: wiskom; 2006: 101-111.
- 73 Weiner ES, Earnshaw WC, Senecal JL, Bordwell B, Johnson P, Rothfield NF: Clinical associations of anticentromere antibodies and antibodies to topoisomerase I. A study of 355 patients. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 378-85.
- 74 Hu PQ, Fertig N, Medsger TA, Jr., Wright TM: Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1363-73.
- 75 Senecal JL, Henault J, Raymond Y: The pathogenic role of autoantibodies to nuclear autoantigens in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 2005; 32: 1643-9.
- 76 Miyawaki S, Asanuma H, Nishiyama S, Yoshinaga Y: Clinical and serological heterogeneity in patients with anticentromere antibodies. *J Rheumatol* 2005; 32: 1488-94.
- 77 Hosono O, Yoshikawa N, Shimizu N, Kiryu S, Uehara M, Kobayashi H, Matsumiya R, Kuribara A, Maruyama T, Tanaka H: Quantitative analysis of skeletal muscle mass in patients with rheumatic diseases under glucocorticoid therapy--comparison among

bioelectrical impedance analysis, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Mod Rheumatol* 2015; 25: 257-63.

78 Heitmann BL, Anhoj J, Bisgaard AM, Ward L, Bisgaard H: Changes in body water distribution during treatment with inhaled steroid in pre-school children. *Ann Hum Biol* 2004; 31: 333-41.

79 Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR: Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 137-45.

80 Steen VD, Medsger TA, Jr.: 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: 1984-91.

81 Becker C, Becker MO, Riemekasten G: Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ) – An excellent predictor of outcome in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2011;70 (Suppl3):196.

82 Pope J: Measures of systemic sclerosis (scleroderma): Health Assessment Questionnaire (HAQ) and Scleroderma HAQ (SHAQ), physician- and patient-rated global assessments, Symptom Burden Index (SBI), University of California, Los Angeles, Scleroderma Clinical Trials Consortium Gastrointestinal Scale (UCLA SCTC GIT) 2.0, Baseline Dyspnea Index (BDI) and Transition Dyspnea Index (TDI) (Mahler's Index), Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR), and Raynaud's Condition Score (RCS). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63 Suppl 11: S98-111.

83 Clements PJ, Wong WK, Hurwitz EL, Furst DE, Mayes M, White B, Wigley F, Weisman M, Barr W, Moreland L, Medsger TA, Jr., Steen V, Martin R, Collier D, Weinstein A, Lally E, Varga J, Weiner S, Andrews B, Abeles M, Seibold J: Correlates of the disability index of the health assessment questionnaire: a measure of functional impairment in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2372-80.

84 Hamada Y: Objective Data Assessment (ODA) Methods as Nutritional Assessment Tools. *J Med Invest* 2015; 62: 119-22.

85 WHO: Global Database on Body Mass Index: BMI classification; 2004. (Accessed Decembre 07, 2015, at: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html))

86 Löser C: *Unter- und Mangelernährung*. 1. ed. Stuttgart: Thieme; 2011: 42 – 49.

87 Volkert D, Berner YN, Berry E, Cederholm T, Coti Bertrand P, Milne A, Palmblad J, Schneider S, Sobotka L, Stanga Z, Lenzen-Grossimlinghaus R, Krysz U, Pirlich M, Herbst B, Schutz T, Schroer W, Weinreb W, Ockenga J, Lochs H: ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Geriatrics. *Clin Nutr* 2006; 25: 330-60.

88 Weekes CE, Elia M, Emery PW: The development, validation and reliability of a nutrition screening tool based on the recommendations of the British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN). *Clin Nutr* 2004; 23: 1104-12.

- 89 Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M: ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003; 22: 415-21.
- 90 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: 799-808.
- 91 Cawood AL, Elia M, Sharp SK, Stratton RJ: Malnutrition self-screening by using MUST in hospital outpatients: validity, reliability, and ease of use. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 1000-7.
- 92 Barbosa-Silva MC, Barros AJ: Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 311-7.
- 93 Kyle UG, Genton L, Pichard C: Low phase angle determined by bioelectrical impedance analysis is associated with malnutrition and nutritional risk at hospital admission. *Clin Nutr* 2013; 32: 294-9.
- 94 Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C: Bioelectrical impedance analysis-part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004; 23: 1226-43.
- 95 Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Benzeval M, Deary IJ, Dennison EM, Der G, Gale CR, Inskip HM, Jagger C, Kirkwood TB, Lawlor DA, Robinson SM, Starr JM, Steptoe A, Tilling K, Kuh D, Cooper C, Sayer AA: Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. *PLoS One* 2014; 9: e113637.
- 96 Kanis JA: Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359: 1929-36.
- 97 Bohannon RW: Reference values for extremity muscle strength obtained by hand-held dynamometry from adults aged 20 to 79 years. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78: 26-32.
- 98 Douma RK, Soer R, Krijnen WP, Reneman M, van der Schans CP: Reference values for isometric muscle force among workers for the Netherlands: a comparison of reference values. *BMC Sports Sci Med Rehabil* 2014; 6: 10.
- 99 Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, Miller MR, Pedersen OF: Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1997; 24: 2S-8S.
- 100 Nunn AJ, Gregg I: New regression equations for predicting peak expiratory flow in adults. *BMJ* 1989; 298: 1068-70.
- 101 Miller MR: Peak expiratory flow meter scale changes: implications for patients

and health professionals. *Airways J* 2004; 2 (2): 80-2.

102 Hagstromer M, Oja P, Sjostrom M: The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. *Public Health Nutr* 2006; 9: 755-62.

103 IPAQ Research Committee: Guidelines for the data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ); 2005. (Accessed Octobre 17, 2015, at: <http://www.academia.edu/5346814/>)

104 Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR, Jr., Montoye HJ, Sallis JF, Paffenbarger RS, Jr.: Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25: 71-80.

105 World Health Organization: Global recommendations on physical activity for health. 1. ed. 2010: 23-33.

106 Gerovasili V, Agaku IT, Vardavas CI, Filippidis FT: Levels of physical activity among adults 18-64 years old in 28 European countries. *Prev Med* 2015; 81: 87-91.

107 Penta M, Thonnard JL, Tesio L: ABILHAND: a Rasch-built measure of manual ability. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 1038-42.

108 Vanthuyne M, Smith V, Arat S, Westhovens R, de Keyser F, Houssiau FA, Thonnard JL, Vandervelde L: Validation of a manual ability questionnaire in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 695-703.

109 Statistisches Bundesamt: Ergebnisse des Mikrozensus 2013; 2014. (Accessed March 04, 2016, at: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>)

110 Roberts MH, Mapel DW: Limited lung function: impact of reduced peak expiratory flow on health status, health-care utilization, and expected survival in older adults. *Am J Epidemiol* 2012; 176: 127-34.

111 Miller MR, Quanjer PH, Swanney MP, Ruppel G, Enright PL: Interpreting lung function data using 80% predicted and fixed thresholds misclassifies more than 20% of patients. *Chest* 2011; 139: 52-9.

112 Muangchan C, Harding S, Khimdas S, Bonner A, Baron M, Pope J: Association of C-reactive protein with high disease activity in systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1405-14.

113 Elshamy HA, Ibrahim SE, Farouk HM, Moustafa AA, Aly IM, Osman WM: N-terminal pro-brain natriuretic peptide in systemic sclerosis: new insights. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 686-90.

114 Pirlich M, Schutz T, Norman K, Gastell S, Lubke HJ, Bischoff SC, Bolder U,

Frieling T, Guldenzoph H, Hahn K, Jauch KW, Schindler K, Stein J, Volkert D, Weimann A, Werner H, Wolf C, Zurcher G, Bauer P, Lochs H: The German hospital malnutrition study. *Clin Nutr* 2006; 25: 563-72.

115 Campillo B, Paillaud E, Uzan I, Merlier I, Abdellaoui M, Perennec J, Louarn F, Bories PN: Value of body mass index in the detection of severe malnutrition: influence of the pathology and changes in anthropometric parameters. *Clin Nutr* 2004; 23: 551-9.

116 Bongi SM, Del Rosso A, Passalacqua M, Miccio S, Cerinic MM: Manual lymph drainage improving upper extremity edema and hand function in patients with systemic sclerosis in edematous phase. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 1134-41.

117 Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, Bencivelli W, Silman AJ, D'Angelo S, Cerinic MM, Belch JF, Black CM, Bruhlmann P, Czirjak L, De Luca A, Drosos AA, Ferri C, Gabrielli A, Giacomelli R, Hayem G, Inanc M, McHugh NJ, Nielsen H, Rosada M, Scorza R, Stork J, Sysa A, van den Hoogen FH, Vlachoyiannopoulos PJ: European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 592-8.

118 Harris JA, Benedict FG: Biometric studies of basal metabolism in man. Washington, DC: Carnegie Institute of Washington; 1919.

119 Max Rubner-Institut, Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel: Nationale Verzehrstudie II, Ergebnisbericht, Teil 2. 2008: 92-104.

120 Bohannon RW, Magasi SR, Bubela DJ, Wang YC, Gershon RC: Grip and knee extension muscle strength reflect a common construct among adults. *Muscle Nerve* 2012; 46: 555-8.

121 Arnould C, Vandervelde L, Batcho CS, Penta M, Thonnard JL: Can manual ability be measured with a generic ABILHAND scale? A cross-sectional study conducted on six diagnostic groups. *BMJ Open* 2012; 2.

122 Hudson M, Steele R, Baron M: Update on indices of disease activity in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 37: 93-8.

## Tabellenverzeichnis

1: Einteilung der mRSS-Schweregrade.....	28
2: Einteilung der ACR/EULAR-Klassifikationskriterien.....	29
3: Einteilung der BMI-Klassen.....	34
4: Einteilung der IPAQ-Kategorien.....	40
5: Erhobene Laborparameter.....	45
6: Parameter des 24-h-Recall.....	46
7: Häufigkeiten der Krankheitsformen.....	47
8: Häufigkeiten der mRSS-Schweregrade.....	48
9: Häufigkeiten der Autoantikörper.....	48
10: Häufigkeiten der ACR/EULAR-Klassifikationskriterien.....	49
11: Häufigkeiten der SSc-spezifischen Therapeutika.....	50
12: Parameter des SHAQ.....	51
13: Häufigkeiten der BMI-Klassen.....	52
14: Häufigkeiten der MUST-Parameter.....	53
15: Parameter des IPAQ.....	57
16: Korrelationen von Parametern des Ernährungszustandes und Parametern der physischen Funktionalität.....	59
17: Kreuztabelle zwischen definiert schwacher Handkraft und kategoriellen Parametern des Ernährungszustandes.....	60
18: Kreuztabelle zwischen kombinierten IPAQ-Kategorien und kategoriellen Parametern des Ernährungszustandes.....	60
19: Kreuztabelle zwischen Untergruppen nach ABILHAND-Logit-Wert und kategoriellen Parametern des Ernährungszustandes.....	61
20: Korrelationen von Phasenwinkel $\alpha$ und klinischen Parametern.....	65
21: Vergleich zwischen MUST-Score-Gruppen in Bezug auf klinische Parameter.....	66
22: Korrelationen von Parametern der physischen Funktionalität und klinischen Parametern.....	67
23: Lineare Regressionsanalyse für maximale Handkraft.....	69
24: Lineare Regressionsanalyse für maximale Knieextensionskraft.....	70
25: Lineare Regressionsanalyse für Peak Expiratory Flow.....	70
26: Lineare Regressionsanalyse für körperliche Gesamtaktivität.....	71
27: Lineare Regressionsanalyse für ABILHAND-Logit-Wert.....	72

## **Abbildungsverzeichnis**

1: Gegenüberstellung der Instrumente zur Beurteilung des Ernährungszustandes.....	33
2: Reduzierter Ernährungszustand gemäß den beurteilenden Instrumenten.....	55
3: Box-plot-Diagramme zum Vergleich von Parametern der physischen Funktionalität in Bezug auf den Ernährungszustand laut BMI-Klassen.....	62
4: Box-plot-Diagramme zum Vergleich von Parametern der physischen Funktionalität in Bezug auf den Ernährungszustand laut Phasenwinkel $\alpha$ .....	63
5: Box-plot-Diagramme zum Vergleich von Parametern der physischen Funktionalität in Bezug auf den Ernährungszustand laut MUST-Score.....	64

## **Eidesstattliche Erklärung**

„Ich, Alexander Makowka, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Zusammenhang von Ernährungszustand und physischer Funktionalität bei Systemischer Sklerose unter Berücksichtigung klinischer Parameter“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Berlin, den \_\_\_\_\_

Alexander Makowka

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

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

## **Anteilerklärung an der Bearbeitung des Forschungsthemas**

Alexander Makowka hatte folgenden Anteil an der Bearbeitung des Forschungsthemas:

Rekrutierung, Untersuchung und ausführliche Befragung von etwa 50% der StudienteilnehmerInnen (= Datenerhebung) sowie zusätzliches Sichten der dazugehörigen klinischen Dokumentation.

Organisation eines Großteils der digitalen Datenbank (= Primärdatensatz) und digitales Einpflegen von etwa 50 % der erhobenen Daten.

Eigenständige Evaluation und statistische Analysen entsprechend der Fragestellungen.

Eigenständige Literaturrecherche mittels Druckwerken und Internet sowie eigenständiges Verfassen der vorliegenden Monographie.

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

## **Anteilerklärung an erfolgten Publikationen**

Alexander Makowka hatte folgenden Anteil an erfolgten Publikationen:

Kongressbeitrag 1:

Siegert E, Norman K, Preis E, Makowka A, Riemekasten G. Sarkopenie bei systemischer Sklerose: Häufigkeit und Assoziation mit funktionellen Parametern und Lebensqualität. DGRh-Kongress 2014 in Düsseldorf, Deutschland, 17.09. - 20.09.2014, Aktuelle Ernährungsmedizin 2014; 39 – P27.

Anteil im Einzelnen: Klinische Datenerhebung und digitale Aufbereitung

Kongressbeitrag 2:

Norman K, Preis E, Makowka A, Siegert E, Riemekasten G. Häufigkeit der Anämie bei systemischer Sklerose und Einfluss auf Fatigue und Vitalität. DGEM-Kongress 2016 in Dresden, 09.06.-11.06.2016, Aktuelle Ernährungsmedizin 2016; 41 – P01.

Anteil im Einzelnen: Klinische Datenerhebung und digitale Aufbereitung

Kongressbeitrag 3:

March C, Huscher D, Makowka A, Preis E, Buttgerit F, Riemekasten G, Norman K, Siegert E. Prevalence, risk factors and assessment of depressive symptoms in patients with systemic sclerosis. EULAR-Kongress 2016 in London, England, 08.06.-11.06.2016.

Anteil im Einzelnen: Klinische Datenerhebung und digitale Aufbereitung

Kongressbeitrag 4:

March C, Huscher D, Makowka A, Preis E, Buttgerit F, Riemekasten G, Norman K, Siegert E. Prävalenz, Risikofaktoren und Diagnostik von depressiven Symptomen bei Patienten mit Systemischer Sklerose. DGRh-Kongress 2016 in Frankfurt/Main, 31.08.-03.09.2016.

Anteil im Einzelnen: Klinische Datenerhebung und digitale Aufbereitung

Kongressbeitrag 5:

Preis E, Makowka A, Siegert E, Riemekasten G, Norman K. Impact of malnutrition on quality of life in systemic sclerosis. ESPEN-Kongress 2016 in Kopenhagen, Dänemark, 17.09.-20.09.2016, Clinical Nutrition 2016; 35 – S 1, S4.

Anteil im Einzelnen: Klinische Datenerhebung und digitale Aufbereitung

Publikation 1:

March C, Huscher D, Makowka A, Preis E, Buttgereit F, Riemekasten G, Norman K, Siegert E.  
Prevalence, risk factors and assessment of depressive symptoms in patients with systemic  
sclerosis. Submitted bei Arthritis & Rheumatology am 30.12.2016, Manuscript ID: ar-16-2007.

Anteil im Einzelnen: Klinische Datenerhebung und digitale Aufbereitung

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

## **Danksagung**

Für die fortwährende Hilfe und Unterstützung, ohne welche die Fertigstellung der vorliegenden Dissertation nicht möglich gewesen wäre, möchte ich mich herzlichst bedanken:

Bei Frau Priv. Doz. Dr. Kristina Norman, meiner durchgehenden und immer hilfsbereiten Betreuerin und "Doktormutter". Hiermit drücke ich aufrichtige Sympathie, Bewunderung ihres echten Forscherinnenwillens sowie fortwährend Dank dafür aus, mich durch die verschiedenen Phasen der Arbeit derart aufmunternd geleitet zu haben.

Bei Frau Dr. med. Elise Siegert, für ihre ebenfalls unermüdliche Hilfsbereitschaft und freundschaftliche Unterstützung. Ihr verdanke ich nicht nur die rheumatologische Expertise, sondern auch wiederholte, in höchstem Maße konstruktive und voranbringende Kritik.

Bei Frau Emelina Preis, meiner Co-Doktorandin und langfristigen Partnerin im vorliegenden Dissertationsprojekt. Die angenehme und verlässliche Zusammenarbeit stellte eine grundlegende Bedingung des Gelingens dar und ich wünsche ihr allen erdenklichen Erfolg beim Abschluss ihrer angestrebten Veröffentlichungen.

Bei Frau Prof. Dr. med. Gabriela Riemekasten, der Forschungsleiterin auf dem Gebiet der Systemischen Sklerose am Campus Charité Mitte (CCM) und Initiatorin des vorliegenden Dissertationsprojekts. Ihr verdanke ich die Auswahl als Doktorand sowie in Form eines Kongressbesuches den Anschluss an die forschende Öffentlichkeit.

Zu guter Letzt bei meiner lieben Familie, ohne deren unaufhörliche Zuwendung immaterieller wie materieller Art weder Studium noch – geschweige denn – Dissertation in erfolgter Art möglich gewesen wären.