

DISSERTATION

Kann eine reduzierte Handkraft Fatigue beim primären Sjögren Syndrom vorhersagen? Eine Analyse assoziierter Symptome und Vergleich zum Chronischen Fatigue Syndrom

Can Reduced Hand Grip Strength Predict Fatigue in Primary Sjogren's Syndrome? An Analysis of Associated Symptoms and Comparison to Chronic Fatigue Syndrome

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Laura Kim

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Carmen Scheibenbogen

Datum der Promotion: 20.06.2025

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Kim, L., Kedor, C., Buttgereit, F., Heidecke, H., Schaumburg, D., & Scheibenbogen, C. (2023). Characterizing Sjögren-Associated Fatigue: A Distinct Phenotype from ME/CFS. *Journal of clinical medicine*, 12(15), 4994. <https://doi.org/10.3390/jcm12154994>

(2)

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	- 6 -
TABELLENVERZEICHNIS.....	- 8 -
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	- 9 -
ABSTRAKT (DEUTSCH)	- 12 -
ABSTRACT (ENGLISH).....	- 13 -
1 Das primäre Sjögren Syndrom und Fatigue	- 14 -
1.1 Epidemiologie	- 14 -
1.2 Klinische Präsentation	- 14 -
1.3 Hypothesen zur Pathophysiologie	- 19 -
1.4 Diagnostik	- 24 -
1.5 Therapeutische Möglichkeiten	- 29 -
ZIELSETZUNG	- 31 -
MATERIAL UND METHODEN	- 33 -
1 Patientenkollektiv	- 33 -
2 Verwendete Fragebögen	- 34 -
2.1 Indizes des pSS (ESSPRI und ESSDAI)	- 35 -
2.2 Multidimensional Fatigue Inventory (MFI).....	- 35 -
2.3 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	- 36 -
2.4 Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)	- 36 -
2.5 International Physical Activity Questionnaire – Short Form (IPAQ-SF) ..	- 37 -
2.6 Composite Autonomic Symptom Score (COMPASS 31).....	- 37 -
2.7 Kanadische Konsensus Kriterien für Myalgische Enzephalomyelitis (CCC)-	- 38 -
3 Handkraftmessung	- 38 -
4 Knochendichtemessung	- 38 -
5 Laboruntersuchungen	- 39 -
5.1 Antiadrenerge und Anticholinerge Antikörper	- 40 -
6 Statistische Auswertung	- 42 -
ERGEBNISSE	- 44 -
1 Quantifizierung der selbstberichteten Fatigue	- 46 -
2 pSS Indizes	- 48 -
2.1 Deskriptive Statistik	- 48 -
2.2 Krankheitsaktivität und Fatigue.....	- 50 -
3 Schmerzen und Xerostomie	- 52 -
3.1 Deskriptive Statistik	- 52 -
3.2 Schmerzen, Xerostomie und Fatigue	- 52 -
4 Angst und Depression	- 55 -
4.1 Deskriptive Statistik	- 55 -
4.2 Depression und Fatigue.....	- 55 -
5 Schlafqualität	- 57 -
5.1 Deskriptive Statistik	- 57 -
5.2 Gestörter Schlaf und Fatigue.....	- 58 -

6	Alltagsaktivität	- 60 -
6.1	Deskriptive Statistik	- 60 -
6.2	Alltagsaktivität und Fatigue	- 62 -
7	Knochendichte	- 65 -
7.1	Deskriptive Statistik	- 65 -
7.2	Knochendichte und Fatigue	- 66 -
8	Autonome Symptome	- 67 -
8.1	Deskriptive Statistik	- 67 -
8.2	Autonome Dysfunktion und Fatigue.....	- 69 -
9	Übersicht der mit Fatigue assoziierten Parameter	- 70 -
10	Überschneidungen zum ME/CFS	- 72 -
11	Handkraftmessung	- 74 -
11.1	Deskriptive Statistik	- 74 -
11.2	Handkraftmessung als diagnostisches Instrument für Fatigue	- 76 -
12	Autoantikörper	- 82 -
12.1	Deskriptive Statistik	- 82 -
12.2	Autoantikörper und Krankheitsaktivität	- 84 -
	DISKUSSION	- 87 -
1	Zusammenfassung der Ergebnisse	- 87 -
2	Diskussion der Ergebnisse	- 88 -
2.1	Handkraftmessung als diagnostisches Instrument für Fatigue	- 88 -
2.2	Charakteristika der Patient:innen mit ausgeprägter Fatigue.....	- 91 -
2.3	Vergleich der Fatigue beim pSS mit dem ME/CFS.....	- 96 -
3	Diskussion der Methoden	- 101 -
3.1	Auswahl der Patient:innen	- 101 -
3.2	Durchführung der Untersuchungen	- 102 -
3.3	Statistische Auswertung	- 104 -
4	Ausblick	- 104 -
	LITERATURVERZEICHNIS	- 107 -
	ANHANG	- 116 -
1	Durch die Patient:innen selbst zu beantwortende Fragebögen	- 116 -
1.1	EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI)	- 116 -
1.2	Multidimensional Fatigue Inventory (MFI).....	- 117 -
1.3	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	- 119 -
1.4	Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI):	- 122 -
1.5	International Physical Activity Questionnaire - Short Form (IPAQ-SF). -	126 -
1.6	Zusätzliche Fragen	- 127 -
1.7	Composit Autonomic Symptom Score (COMPASS 31).....	- 128 -
2	Fremdevaluation der Patient:innen	- 132 -
2.1	EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI).....	- 132 -
2.2	Kanadische Kriterien für ME/ME/CFS	- 138 -
3	Protokoll der Handkraftmessungen	- 140 -
	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	- 141 -
	ANTEILSERKLÄRUNG AN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN	- 142 -

LEBENS LAUF	- 143 -
KOMPLETTE PUBLIKATIONS LISTE	- 144 -
DANKSAGUNG.....	- 145 -
BESCHEINIGUNG DES AKKREDITIERTEN STATISTIKERS	- 146 -

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
AMA	Antimitochondriale Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
Anti-CCP	Anti-cyclisches-citrulliniertes-Peptid
ASMA	Anti-smooth muscle antibodies
BMD	Knochendichte (engl. bone mineral density)
CK	Kreatinkinase
COMPASS 31	Compound Autonomic Symptom Score 31
DXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EULAR	European League Against Rheumatism
ESSDAI	EULAR Sjögren's Syndrom disease activity index
ESSPRI	EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HGS	Handkraft (engl. hand grip strength)
HLA	Humane Leukozytenantigene
IPAQ-SF	International Physical Activity Questionnaire Short Form
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
LWS	Lendenwirbelsäule
ME/CFS	Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue Syndrom
CCC	Kanadische Konsensus Kriterien für Myalgische Enzephalomyelitis
MET	metabolisches Äquivalent (engl.: metabolic equivalent of task)
MR	Muskarinrezeptor
MS	Multiple Sklerose
MFI	Multidimensional Fatigue Inventory
NRS	Numerische Rating-Skala
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
pSS	primäres Sjögren Syndrom
PROF	Profile of Fatigue
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
RA	Rheumatoide Arthritis

RF	Rheumafaktor
Rh-GIOP	Aufbau einer wissenschaftlichen Biodatenbank für Patienten mit rheumatischen Erkrankungen und glukokortikoid-induzierter Osteoporose
ROC	receiver operating characteristic
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SSc	Systemische Sklerose
sSS	sekundäres Sjögren Syndrom

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Häufigkeit der extraglandulären Manifestationen beim pSS	- 16 -
Tabelle 2 ACR/EULAR Klassifikationskriterien des pSS (39)	- 25 -
Tabelle 3 Auswahl häufig verwendeter Instrumente zur Erfassung von Fatigue beim pSS (68, 72, 74, 81, 82)	- 28 -
Tabelle 4 Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme	- 34 -
Tabelle 5 Untersuchte Laborparameter	- 39 -
Tabelle 6 Testdurchführung der ELISA der Autoantikörper gegen α 1-, α 2 -, β 1- und β 2-Rezeptoren	- 41 -
Tabelle 7 Testdurchführung der ELISA der Autoantikörper gegen M3- und M4-Rezeptoren	- 41 -
Tabelle 8 Normwerte der antiadrenergen und antimuskarinerger Antikörper nach Angaben der CellTrend GmbH	- 42 -
Tabelle 9 Klinische Charakteristika der eingeschlossenen Patient:innen	- 44 -
Tabelle 10 Spearman Korrelationskoeffizienten der erhobenen Parameter mit der Ausprägung der Fatigue im Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) Mediane der Gruppe mit geringer und hoher Fatigue	- 70 -
Tabelle 11 Ergebnisse des Mann-Whitney-U Tests zum Vergleich zwischen den Patient:innen mit geringerer und hoher Fatigue in Bezug auf die Parameter der Handkraftmessung	- 79 -
Tabelle 12 Sensitivität und Spezifität der mittleren Handkraft (Fmean1) als Test für die Zugehörigkeit zur Patient:innengruppe mit hoher Fatigue	- 80 -
Tabelle 13 Spearman Korrelation der Titer der antiautonomen Antikörper und der Krankheitsaktivität im EULAR Sjögren's Syndrome Disease Severity Index (ESSDAI) sowie der Fatigue im Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)	- 84 -

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Chronische Inflammation der kleinen Speicheldrüsen in einer Unterlippenbiopsie beim Sjögren-Syndrom (1)	- 21 -
Abbildung 2 Ausprägung der Fatigue anhand der Subskalen des Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)	- 46 -
Abbildung 3 Spearman Korrelation der Fatigue im Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) und der Numerischen Rating Scale (NRS) bei Patient:innen mit mäßiger Fatigue (n=13) sowie starker Fatigue (n=6)	- 47 -
Abbildung 4 Graphische Darstellung der Hierarchischen Clusteranalyse als Dendrogramm in R	- 48 -
Abbildung 5 Krankheitsaktivität im EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI)	- 49 -
Abbildung 6 Schweregrad der einzelnen Symptome des EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI)	- 49 -
Abbildung 7 Spearman Korrelation der Symptomschere im EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI) mit der selbstberichteten Fatigue im Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)	- 50 -
Abbildung 8 Krankheitsaktivität im EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) bei Patient:innen mit geringer und hoher Fatigue	- 51 -
Abbildung 9 Symptomschwere im EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSDAI) bei Patient:innen mit geringer und hoher Fatigue	- 51 -
Abbildung 10 Spearman Korrelation der Schmerzstärke in der Numeric Rating Scale (NRS) und der Fatigueausprägung im Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)	- 52 -
-	
Abbildung 11 Spearman Korrelation von Xerostomie in der Numeric Rating Scale (NRS) mit der Ausprägung der Fatigue im Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)	- 53 -
Abbildung 12 Schmerzen und Xerostomie in der Numeric Rating Scale (NRS) bei Patient:innen mit geringer und hoher Fatigue	- 54 -
Abbildung 13 Ausprägung der Subskalen Angst und Depression in der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	- 55 -

Abbildung 14 Spearman Korrelation von Depression und Angst im Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) und der Ausprägung der Fatigue im Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)	- 56 -
Abbildung 15 Angst und Depression im Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) bei Patient:innen mit geringer und hoher Fatigue	- 56 -
Abbildung 16 Schlafqualität im Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI)	- 57 -
Abbildung 17 Spearman Korrelation von Schlafqualität im Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) und Fatigue im Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)	- 58 -
Abbildung 18 Schlafqualität im Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) bei Patient:innen mit geringer und hoher Fatigue	- 59 -
Abbildung 19 Aktivitätslevel der Patient:innen anhand des International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-SF)	- 60 -
Abbildung 20 MET-Minuten ¹ pro Woche anhand des International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-SF)	- 61 -
Abbildung 21 Spearman Korrelation der MET-Minuten ¹ pro Woche anhand des International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-SF) und der Fatigue im Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)	- 62 -
Abbildung 22 Vergleich der Fatigue im Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) bei Patient:innen mit hohem, moderatem und geringem Aktivitätslevel anhand des International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-SF)	- 63 -
Abbildung 23 Vergleich der MET-Minuten pro Woche anhand des International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-SF) bei Patient:innen mit geringer und hoher Fatigue	64 -
Abbildung 24 T-Werte der Knochendichtemessung der Lendenwirbelsäule, des rechten und linken Femurs	- 65 -
Abbildung 25 Spearman Korrelation der T-Werte der Knochendichtemessung und der selbstberichteten Fatigue im MFI	- 66 -
Abbildung 26 T-Werte der Knochendichtemessung bei Patient:innen mit geringerer und hoher Fatigue nach Lokalisation	- 67 -
Abbildung 27 Schweregrad autonomer Symptome im Composit Autonomic Symptom Score (COMPASS 31)	- 68 -
Abbildung 28 Spearman Korrelation der autonomen Symptome im Composit Autonomic Symptom Score (COMPASS31) und der Fatigue im Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)	- 68 -

Abbildung 29 Vergleich autonomen Symptome im Composit Autonomic Symptom Score (COMPASS31) bei Patient:innen mit geringer und hoher Fatigue	- 69 -
Abbildung 30 Anzahl der Patient:innen mit pSS, die mind. 1 Kriterium der Kategorie der Kanadischen Kriterien erfüllen (mind. 2 bei neurologischen Manifestationen)	- 72 -
Abbildung 31 Anzahl der Patient:innen mit pSS, die eine Veränderung ihrer Fatiguesymptomatik nach körperlicher Belastung angaben	- 73 -
Abbildung 32 Ergebnisse der Handkraftmessungen initial und nach 1 Stunde	- 74 -
Abbildung 33 Handkraft in kg innerhalb von 10 Messungen initial und nach 1 Stunde: 1) maximale Handkraft (Fmax), 2) durchschnittliche Handkraft (Fmean), 3) Verhältnis von Fmax zu Fmean (Fatigue Ratio), 4) Verhältnis von Fmean der initialen Messungen zu Fmean der Messungen nach 1 Stunde (Recovery Ratio)	- 75 -
Abbildung 34 Spearman Korrelation der Parametern der Handkraft und Fatigue im Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) (Fmean 1, Fmean 2, Fmax 1, Fmax 2)	- 77 -
Abbildung 35 Spearman Korrelation der Parameter der Handkraft und der Fatigue im Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) (Fatigue Ratio 1, Fatigue Ratio 2, Recovery Ratio)	- 78 -
Abbildung 36 ROC-Kurve einer geringeren mittleren Handkraft (Fmean1) als Test für die Zugehörigkeit zur Patient:innengruppe mit hoher Fatigue	- 80 -
Abbildung 37 Titer der antiadrenergen Antikörper mit eingezeichnetem Normbereich nach Angaben der Celltrend GmbH	- 82 -
Abbildung 38 Titer der antimuskarineren Antikörper mit eingezeichnetem Normbereich nach Angaben der Celltrend GmbH	- 83 -
Abbildung 39 Spearman Korrelation der Titer der antiadrenergen Autoantikörper mit der Krankheitsaktivität im EULAR Sjögren's Syndrome Disease Severity Index (ESSDAI)	- 85 -
Abbildung 40 Spearman Korrelation der Titer der antimuskarineren Autoantikörper mit der Krankheitsaktivität im EULAR Sjögren's Syndrome Disease Severity Index (ESSDAI)	- 86 -

Abstrakt (deutsch)

Hintergrund: Fatigue gehört mit einer Prävalenz von etwa 70% zu den häufigsten und gleichzeitig belastendsten Symptomen des primären Sjögren Syndroms (pSS). Sowohl das mangelnde Wissen über die Pathogenese dieses Symptoms als auch dessen fehlende Objektivierbarkeit stellen derzeit Hürden in der Therapie und Forschung dar. Ziel dieser Untersuchung war die Evaluation einer Handkraftmessung (HGS) als mögliches diagnostisches Instrument für Fatigue und die Suche nach mit einer höheren Fatigueschwere assoziierten Antikörpern und Charakteristika.

Methoden: Bei 19 Patient:innen mit pSS wurden anhand verschiedener Fragebögen Daten in Bezug auf ihre Fatiguesymptome, Krankheitsaktivität, Depression, Angst, Schlafqualität, Alltagsaktivität und ihre autonomen Symptome erhoben. Zudem wurden die Handkraft, Knochendichte und Titer der α 1-, α 2-, β 1-, β 2-, M3- und M4-Rezeptor-Autoantikörper bestimmt. Die einzelnen Parameter wurden dann mit Fatigue korreliert. Für die HGS wurde eine ROC-Analyse durchgeführt.

Ergebnisse: Parameter der HGS korrelierten eng mit Fatigue ($p < 0.05$). Es konnte eine Patient:innengruppe mit hoher Fatigue identifiziert werden, bei der zudem die Prävalenz von Schmerzen ($p = .045$), depressiven Symptomen ($p = .021$), Schlafstörungen ($p = .020$) signifikant erhöht war. Diese Patient:innengruppe konnte anhand der mittleren Handkraft zuverlässig identifiziert werden. Des Weiteren waren die Titer der β 1-, β 2- und M4-Rezeptor-Autoantikörper erhöht und korrelierten signifikant mit der Krankheitsaktivität ($p < .05$).

Zusammenfassung: Patient:innen mit pSS mit ausgeprägter Fatigue präsentierten sich mit einer höheren Symptomlast des pSS und mehr Komorbiditäten. Wiederholte HGS-Messungen können als objektive Untersuchung geeignet sein, diese vulnerable Gruppe zu identifizieren.

Abstract (English)

Background: Fatigue being prevalent in 70% of patients is one of the most common and debilitating features in primary Sjogren's Syndrome (pSS). Lacking understanding of its underlying mechanisms and failure to objectively quantify symptom load complicates treatment and further research. The aims of this study were to evaluate hand grip strength (HGS) as a diagnostic tool for fatigue assessment and to search for antibodies and characteristics associated with higher fatigue load.

Methods: We assessed the level of fatigue, disease activity, depression, anxiety, sleep quality, physical activity and presence of autonomic symptoms in 19 patients with pSS via questionnaires. HGS, bone density and α 1-, α 2-, β 1-, β 2-, M3- and M4-receptor-autoantibodies were measured. These parameters were then correlated with fatigue. An ROC-Analysis for HGS was performed.

Results: HGS parameters strongly correlated with fatigue symptom severity in pSS ($p < 0.05$). A cluster of patients with high fatigue load could be identified, that also had significantly higher incidence of pain ($p = .045$), depression ($p = .021$) and sleep disorder ($p = .020$). This patient cluster could be sufficiently identified using mean HGS. Furthermore, levels of β 1-, β 2- and M4-receptor-autoantibodies were elevated and correlated significantly with disease activity ($p < 0.05$).

Conclusions: Highly fatigued pSS patients presented with higher symptom load and more comorbidities. Repeat HGS assessment could be an objective measure to identify this vulnerable group of patients.

1 Das primäre Sjögren Syndrom und Fatigue

1.1 Epidemiologie

Das Sjögren Syndrom (pSS) ist eine chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung aus der Gruppe der Kollagenosen, die fast immer die Speichel- und Tränendrüsen betrifft, sich jedoch zusätzlich an weiteren Organsystemen manifestieren kann (3).

Weltweit sind ca. 61 pro 100.000 Einwohner am pSS erkrankt, wobei die verfügbaren Studien diesbezüglich heterogene Aussagen treffen. Die höchste Prävalenz findet sich in Europa (4). Frauen entwickeln ca. 10- bis 20-mal häufiger als Männer ein pSS. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 45 Jahren, wobei häufig mehrere Monate bis Jahre bis zur Diagnosestellung vergehen können. In Bezug auf Deutschland liegen wenige Daten vor, insgesamt ist aber in Bezug auf immunpathologische Sicca-Symptomatik von einer Prävalenz von mindestens 0,4% auszugehen (5). Damit ist das Sjögren Syndrom nach der Rheumatoiden Arthritis (RA) die zweithäufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung (6).

Vom primären ist das sekundäre Sjögren Syndrom (sSS) abzugrenzen, welches zusammen mit einer weiteren Autoimmunerkrankung wie beispielsweise Systemischem Lupus Erythematodes (SLE), RA oder Systemischer Sklerose (SSc) auftritt (7).

1.2 Klinische Präsentation

1.2.1 Glanduläre Manifestationen

Hauptsymptom der Erkrankung ist die sogenannte Sicca-Symptomatik, eine Trockenheit von Augen und Mund, von der mit 98% fast alle der Patient:innen betroffen sind. In Bezug auf die Augen kann sich diese Trockenheit beispielsweise in Form von Brennen, Erschöpfung der Augen oder Lichtempfindlichkeit äußern. Längerfristig kann es durch den nicht ausreichenden Tränenfilm zu Ulzerationen der Kornea oder Entzündungen des Auges kommen (8).

Folgen der Mundtrockenheit können Probleme beim Sprechen und Schlucken sein. Zudem kann es zu Schmerzen, Zahn- und Zahnfleischerkrankungen wie Karies und Zahnverlust sowie Pilzinfektionen kommen. In den von der Krankheit betroffenen Speicheldrüsen selbst können Infektionen, Schwellungen oder Steine entstehen (9).

Zusätzlich zur Mundschleimhaut können andere Schleimhäute wie der Nasopharynx oder die Vaginalschleimhaut betroffen sein (8).

1.2.2 Extraglanduläre Manifestationen

Sicca-Symptome sind zwar die Leitsymptome des Sjögren Syndroms, jedoch nicht die einzigen und häufig nicht die schwerwiegendsten Manifestationen der autoimmunbedingten Erkrankung. Den Sicca-Symptomen können verschiedene Symptome folgen oder vorausgehen, die weitere Organsysteme betreffen. Diese sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Zum Diagnosezeitpunkt am häufigsten beteiligt sind die Gelenke (10) in Form von Arthralgien und einer meist nicht-erosiven Polyarthrit (8), während die schwerwiegendste Komplikation das Auftreten maligner B-Zell Non-Hodgkin Lymphome darstellt, wofür das Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung ca. 20-fach erhöht ist (11). Etwa jede fünfte Patient:in, die mit einem pSS verstirbt, verstirbt an einem Lymphom (12). Die insgesamt häufigste extraglanduläre Manifestation der Krankheit ist jedoch mit 70% das Symptom Fatigue (13). Patient:innen mit pSS beschreiben Fatigue als einen ständig präsenten, fluktuierenden und nicht voraussagbaren Mangel an Vitalität, der sich der eigenen Kontrolle entziehe und über einfache Müdigkeit hinausgehe (14). Fatigue wird von den Patient:innen mit pSS als der am meisten verbesserungsbedürftige Faktor ihrer Erkrankung benannt (15) und ist für den Großteil ihrer Arztbesuche verantwortlich (16). Fatigue ist somit nicht nur eines der am häufigsten auftretenden Symptome des Sjögren Syndroms, sondern auch derjenige Aspekt der Erkrankung, bei dem die Patient:innen aufgrund des heutigen Kenntnisstandes die am wenigsten zufriedenstellende Behandlung erfahren können.

Tabelle 1 Häufigkeit der extraglandulären Manifestationen beim pSS

Organ	Form der Manifestation	Häufigkeit	Quelle
Gelenke	Arthralgien und meist nicht-erosive Arthritis	40%	(8)
Niere	Tubulointerstitielle Nierenveränderung oder Immunkomplex-Glomerulonephritis	5%	(17)
Lunge	Interstitielle Erkrankung mit Fibrosierung oder Beteiligung von Bronchien und Trachea	9-20%	(18)
Gefäße	Vaskulitis kleiner und mittelgroßer Gefäße mit Purpura	10%	(8)
	Raynaud-Syndrom	10-20%	(8)
Haut	Erythema anulare	10%	(8)
Nervensystem	Polyneuropathie, Autonome Dysregulation, zerebrale Vaskulitis, immunmodulatorische Demyelinisierung	18-45%	(19)
	Fatigue	70%	(13)
Psyche	Depression	19%	(20)
	Angststörung	17%	(20)
Knochen	Osteoporose	18,5 %	(21)
Lymphatisches System	B-Zell Non-Hodgkin-Lymphome	2,6-3,9%	(12)

1.2.3 Definition von Fatigue

Die Übersetzung des lateinischen Herkunftsworts „fatigare“ lautet „ermüden“ oder „erschöpfen“. Der aktuelle Wortgebrauch im medizinischen Kontext geht meist über die wörtliche Übersetzung hinaus, jedoch gibt es in verschiedenen Studien durchaus unterschiedliche Interpretationen und Definitionen. Dies kann mit zu dem Umstand beitragen, dass der Begriff von einigen Autoren als ungreifbar, subjektiv, unspezifisch (22) und schwierig zu beschreiben (23) empfunden wird.

Im Unterschied zu einfacher Müdigkeit oder Somnolenz, Begriffe, die sich auf einen verminderten Erregtheitszustand des Nervensystems beziehen (22), liegt hier ein Problem in der Aufbringung von genügend Kraft für die alltäglichen Aktivitäten vor, obwohl der Antrieb hierzu vorhanden ist. Dies grenzt Fatigue wiederum gegenüber psychischen

Erkrankungen wie der Depression ab. Im technischen Sinne kann Fatigue als das Missverhältnis zwischen einer aufgebrauchten Anstrengung und der währenddessen tatsächlich erreichten Arbeit verstanden werden, oder auch als eine übermäßige Erschöpfung nach dieser Arbeit (24).

Zum weiteren Begriffsverständnis kann die Aufschlüsselung in verschiedene Teilaspekte erfolgen. Häufig erfolgt eine grundsätzliche Unterteilung in mentale und physische Fatigue (23), die sich auch in den diagnostischen Instrumenten wiederfinden lässt (s.u.). Dies beschreibt jedoch nicht die Ursache der Fatigue, sondern ihre Auswirkung. Mentale Fatigue wäre also eine unverhältnismäßige Erschöpfung und Anstrengung der kognitiven Funktionen wie der Konzentration nach einer kognitiv anstrengenden Arbeit, während physische Fatigue sich auf die körperliche Leistungsfähigkeit bezieht (24).

Eine weitere Unterscheidung, die getroffen werden kann, ist die Unterscheidung in die selbst empfundene, subjektive Fatigue, die durch einen Außenstehenden außer durch Befragung der Patient:innen nicht gemessen werden kann, von einer objektiven und quantifizierbaren Fatigue. Subjektive Fatigue wäre das Empfinden von Anstrengung und Ermüdung, während objektive Fatigue in einer gegebenen mechanischen, metabolischen oder psychischen Arbeit als Ausmaß, bzw. Ausmaß der Veränderung, der aufgebrauchten Kraft über eine bestimmte Zeit relativ zu einem Referenzwert gemessen werden kann. Hierzu existiert auch der Begriff "Fatigability", was so viel bedeutet wie Ermüdbarkeit bzw. "Fatiguebarkeit" (24).

1.2.4 Fatigue als Symptom weiterer Erkrankungen

Chronische Fatigue im Sinne einer unverhältnismäßigen Anstrengung und Erschöpfung ist ein häufiges Symptom und kann im Rahmen verschiedener Erkrankungen auftreten. Hervorzuheben sind dabei chronisch entzündliche und infektiöse Erkrankungen, neurologische und psychiatrische Störungen sowie Krebserkrankungen (25). Dabei ist Fatigue eines mehrerer fakultativer Symptome der Erkrankungen, wie es auch beim pSS der Fall ist. Hiervon abzugrenzen ist das Chronische Fatigue Syndrom, in der Literatur auch Myalgische Enzephalomyelitis genannt (ME/CFS), bei dem Fatigue als das Leitsymptom auftritt.

Die genaue Pathogenese des ME/CFS ist bislang nur unzureichend bekannt. Eine prominente Hypothese geht von einer Virusinfektion als Auslöser der Erkrankung aus, insbesondere im Verdacht stehen hierbei unter anderem Infektionen mit Epstein-Barr-Viren, Enteroviren, Humanem Herpesvirus-6 and 7, Cytomegalieviren oder Chlamydien

(26, 27). Im weiteren Verlauf können unter anderem Dysregulationen des zentralen Nervensystems und des Immunsystems, des zellulären Energiestoffwechsels und kardiovaskuläre Abnormalitäten zu vielfältigen klinischen Manifestationen beitragen (28). Aus der Zusammenschau und Evaluation dieser vorliegenden Symptome ergibt sich auch die Diagnosestellung. Für diese gibt es bislang keinen etablierten spezifischen Test oder Marker. Der Versuch den diagnostischen Prozess zu standardisieren, führte in den letzten Jahren zur Entwicklung verschiedener Diagnosekriterien durch unterschiedliche Organisationen, die sich in Teilen unterscheiden. Die mit am häufigsten angewandten Diagnosekriterien sind die Kanadischen Konsensus Kriterien (CCC) von 2003. Anhand dieser Kriterien ist das ME/CFS durch ein breites Spektrum an Symptomen zu charakterisieren, die neben Fatigue auch neurokognitive Einschränkungen, Schlafstörungen, Schmerzen sowie Probleme mit dem Energiestoffwechsel, Immunsystem und Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt umfassen (27).

Die Fatiguesymptomatik selbst wird durch weitere Kriterien näher charakterisiert. Sie sollte zunächst so stark ausgeprägt sein, dass das Aktivitätslevel der Patient:innen im Vergleich zum Zeitpunkt vor ihrer Erkrankung um mindestens die Hälfte reduziert wurde (27). Weiterhin kennzeichnend ist die sogenannte postexertionelle Malaise, welche eine Exazerbation der Symptomatik oder auch das Auftreten anderer, z.B. grippeähnlicher Symptome, beschreibt. Dies wiederum kann sofort nach der Belastung oder auch zeitverzögert auftreten, muss dann jedoch mindestens 24 Stunden anhalten (28).

Die Abgrenzung des ME/CFS zu anderen Erkrankungen ist mitunter schwer und kann die Diagnostik und spezifische Therapie verzögern. Aufgrund der ähnlichen Symptomatik und der Beteiligung multipler Organsysteme ist an dieser Stelle auch das pSS zu nennen. Symptome wie muskuloskelettale Schmerzen, kognitive Dysfunktionen und autonome Dysregulationen sind häufige Symptome beider Krankheitsentitäten (s. Tabelle 1, (28)). Insbesondere besteht bei beiden Erkrankungen die prominente Fatiguesymptomatik. Im Vergleich zum ME/CFS bestehen für die Fatiguesymptomatik beim pSS die obengenannten Bedingungen jedoch nicht, sodass bislang nicht klar zu eruieren ist, inwiefern sich die Fatiguebeschwerden tatsächlich gleichen bzw. an welcher Stelle sie sich möglicherweise unterscheiden.

1.2.5 Osteoporoseprävalenz beim pSS als mögliche Folge von Fatigue

Osteoporose ist ein im Rahmen systemischer Autoinflammation häufig beobachtetes Phänomen. Somit tritt sie gehäuft bei anderen rheumatischen Erkrankungen wie RA,

SLE, SSc oder auch dem pSS auf. Neben der gestörten Regulation des Knochenbaus, der durch verschiedene Cytokine und damit eine dauerhafte Inflammation beeinflusst wird, bestehen beim pSS zudem weitere Risikofaktoren für die Knochendichte wie ein oftmals verminderter Vitamin-D-Spiegel, die mögliche Nierenbeteiligung oder auch Koinzidenz mit weiteren Autoimmunerkrankungen (29). Beim pSS korreliert die Osteoporoseinzidenz positiv mit steigendem Alter, einer längeren Krankheitsdauer sowie der gehäuften Therapie mit Glukokortikoiden (21).

Bisher wenig untersucht wurde, inwiefern das Vorliegen von Fatiguesymptomen mit der Knochendichte in Beziehung steht. Dies ist von Interesse, da sie über mehrere Mechanismen, für die ein Einfluss auf die Knochendichte in der Literatur bekannt ist, mit der Knochendichte in Beziehung steht. So könnte Fatigue, falls sie auch beim pSS in dem Maße, wie es für das ME/CFS beschrieben ist (28), zu einer Einschränkung der physischen Aktivität führt, einen negativen Einfluss auf die Knochendichte haben. Regelmäßige sportliche Aktivität mit hoher Intensität ist für die Aufrechterhaltung einer gesunden Knochendichte relevant, während eine reduzierte physische Aktivität zum Verlust von Knochendichte führen kann (30). Ein Vitamin-D-Mangel, der einen weiteren Risikofaktor für Osteoporose darstellt (29), könnte wiederum durch ein fatiguebedingtes Gebundensein an die Häuslichkeit aggraviert werden. Zuletzt ist das Zusammenspiel von Fatigue und der Regulation der inflammatorischen Aktivität beim pSS nicht abschließend geklärt (31). Da das Immunsystem den Knochenumsatz in hohem Maße mitreguliert (32), wäre auch hier eine Korrelation von Fatigue mit der Knochendichte denkbar.

1.3 Hypothesen zur Pathophysiologie

1.3.1 Hypothesen zur Ätiologie des primären Sjögren Syndroms

Derzeit ist die Ätiologie des pSS nicht vollständig verstanden. Es wird von einer Reihe externer und endogener Triggerfaktoren ausgegangen, die zur Auslösung und Erhaltung einer systemischen autoimmunen Epitheliitis führen. In deren Verlauf kommt es mit der Zerstörung von Epithelzellen zum Freiwerden von Antigenen, welche sowohl eine angeborene als auch eine erworbene Immunantwort einleiten. In deren Folge wird die Autoantikörperproduktion der B-Zellen gegen das Drüsenepithel und weitere Gewebe angeregt (33).

Verschiedene Faktoren werden als Trigger der initialen Epithelinflammation diskutiert. Da überwiegend Frauen von der Erkrankung betroffen sind, stehen weibliche Sexualhormone im Verdacht, eine Rolle in der Pathogenese zu spielen (33). Zudem sind

bestimmte genetische Konstellationen bekannt, die bei am Sjögren Syndrom Erkrankten besonders häufig vorliegen. Betroffene Gene können vor allem vier verschiedenen Signalwegen zugeordnet werden: Dem Interferon-Signalweg, dem NF- κ B Signalweg und Signalwegen von B- und T-Zellen. Die stärksten Assoziationen fanden sich im Bereich der Humanen Leukozytenantigene (HLA) (34). In einem systematischen Review wurden HLA-Allele beschrieben, die entweder als Risikofaktoren oder protektiv auf die Entwicklung eines pSS wirkten (35). Auch Veränderungen im Stoffwechsel der Epithelzellen selbst könnten zu einer Suszeptibilität für Inflammationen beitragen (36).

Vor allem virale Infekte werden seit Langem als relevante Induktoren der Krankheitsentwicklung angesehen. Vor dem Hintergrund einer möglicherweise bestehenden genetischen Prädisposition könnten ins Genom integriertes Virusmaterial, mikrobielle Bruchstücke oder ein dysbiotisches Milieu die hyperaktive B-Zell-Immunantwort bewirken. Die hierbei produzierten Antikörper würden wiederum durch Reaktionen mit den viralen oder auch bakteriellen Antigenen die Immunreaktion unterhalten. Als Auslöser hierfür stehen besonders Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus, Cytomegalievirus, Humanen T-lymphotropen Virus 1, Mumpsvirus, Hepatitis B- und C-Virus, Mycobacterium tuberculosis oder Helicobacter pylori im Verdacht (37).

In der frühen Krankheitsphase kommt es zu einer Epitheliitis mit einer erhöhten Apoptoserate der Epithelzellen. Hierbei erfolgt die Präsentation verschiedener intrazellulärer Proteine an der Zelloberfläche, wie auch der Kernproteine Ro/SSA- und La/SSB (3, 38). Die im Verlauf der Immunreaktion entstehenden Autoantikörper gegen diese Strukturen sind Bestandteil der Diagnosekriterien für das pSS (39).

Die an der folgenden autoimmunen Reaktion wesentlich beteiligten Zellen sind B-Zellen in enger Kommunikation mit aktivierten T-Zellen durch verschiedene Zytokine (3). Infiltrate beider Zelltypen finden sich im befallenen Drüsengewebe (40). Insbesondere die poly- oder oligoklonal expandierenden B-Zellen bilden ektope keimzentrumsähnliche Strukturen (3) (s. Abbildung 1), welche mit dem erhöhten Risiko für die Entwicklung maligner, nahezu ausschließlich B-Zell-Lymphome einhergehen (40).

Noch bevor sich diese Infiltrate inklusive der Destruktion des Drüsengewebes jedoch histologisch zeigen, kommt es funktionell bereits zu einer deutlichen Einschränkung der Sekretion. Ursächlich hierfür könnte die zu diesem Zeitpunkt bereits bestehende Autoantikörperproduktion sein. So könnten gegen Muskarinrezeptoren vom Typ 3 (M3R) gerichtete Autoantikörper durch Inhibition des Parasympathikus für die frühe Dysfunktion der Drüsen verantwortlich sein (3).

Die Anwesenheit dieser Antikörper korreliert positiv mit einer stärkeren Krankheitsaktivität und mehr extraglandulären Manifestationen, was auf eine ursächliche Rolle der Antikörper in der Krankheitsentstehung schließen lässt (41). Weiterhin spricht hierfür die mit ca. 90% hohe Anzahl der pSS-Patient:innen, bei der diese Antikörper nachgewiesen werden konnten (42).

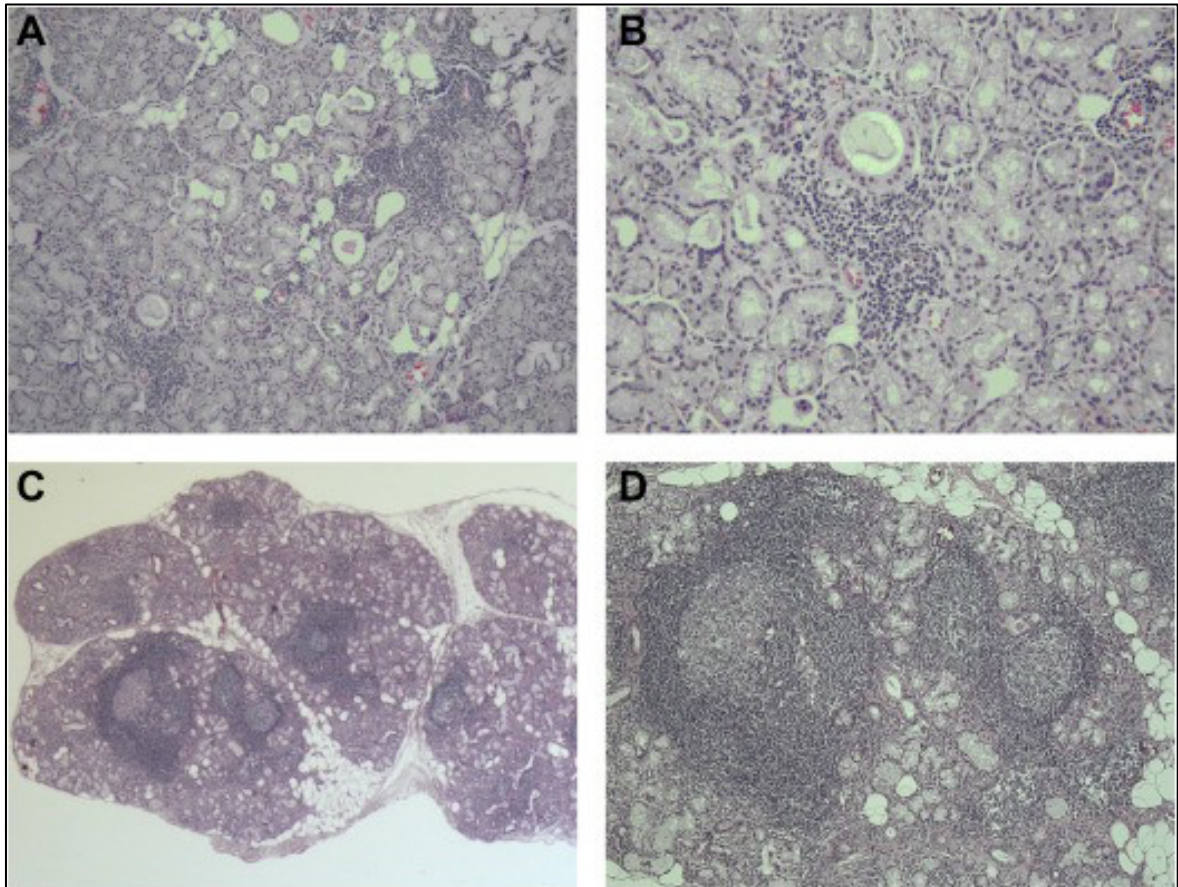


Abbildung 1 Chronische Inflammation der kleinen Speicheldrüsen in einer Unterlippenbiopsie beim Sjögren-Syndrom (1)

A und B: Speicheldrüsen in Hämatoxylin-Eosin-Färbung mit fokal periduktalen Infiltraten mononukleärer Zellen, *C und D:* organisierte lymphoide Infiltrate, sogenannte ektope Keimzentren

1.3.2 Fatigue als zentralnervöse Reaktion auf chronische Inflammation

Fatigue kann ein Symptom verschiedener Erkrankungen sein, die meist als chronisch inflammatorisch beschrieben werden können. Beispiele hierfür sind RA, SLE oder Multiple Sklerose (MS), bei denen Fatigue ein prävalentes Symptom darstellt. Zudem kann Fatigue im Rahmen einer akuten Inflammation auftreten. Aufgrund dieser Koinzidenz von Fatigue und Inflammation entstand die Annahme, dass Fatigue wohl auch immunologisch bedingt sein müsse, also der Anstieg verschiedener Zytokine (insbesondere IL-1, IL-6 und TNF α), über Wechselwirkungen mit dem zentralen Nervensystem zu Fatigue führen würde (25).

Peripher stattfindende Immunprozesse können die Funktion des zentralen Nervensystems über verschiedene Signalwege beeinflussen. Diese können als „immuno-to-brain Kommunikationswege“ bezeichnet werden. Periphere Immunmediatoren können, indem sie direkt aktiv und passiv über die Blut-Hirn-Schranke transportiert werden, oder indirekt über den N. vagus und andere afferente Nerven interagieren, die zentrale Produktion und Freisetzung von Immunmediatoren anregen. Diese zentralen Immunmediatoren, z.B. Prostaglandine und Cytokine, werden durch die zentralen Endothelzellen, Makrophagen und Mikroglia produziert. Sie können die neuronale Funktion direkt oder indirekt beeinflussen (43).

Dies könnte letzten Endes zu bestimmten Verhaltensänderungen beitragen, die dann als Fatigue erlebt werden. Beispielsweise wurden Einflüsse von Inflammation auf die dopaminerge, adrenerge und serotonerge Neurotransmission beschrieben (43). Auf struktureller Ebene könnte dies beispielsweise zu einer striatofrontalen Dysfunktion führen. Wesentliche Bestandteile des striatofrontalen Regelkreises sind das Striatum als Teil der Basalganglien und der Frontallappen. Dessen Funktion ist notwendig für den Erhalt der exekutiven Funktionen, sodass eine Dysfunktion zu einer reduzierten motorischen Funktion und Motivation, erinnernd an Fatigue, führen könnte (43).

Diese Hypothese von Fatigue als neuronale Reaktion auf systemische Inflammation bietet eine plausible Erklärung für das gehäufte Auftreten von Fatiguesymptomen bei chronisch inflammatorischen Erkrankungen. Dennoch besteht Kritik an dieser Hypothese, da Sie nicht alle Aspekte umfassend erklären kann. So bleibt unbeantwortet, warum bisher nicht hinreichend gezeigt werden konnte, dass Immunmodulatoren und Biologika, die eine Minderung der systemischen Inflammation bewirken, nicht somit auch zu einer Linderung der Fatiguebeschwerden führen würden (44-46). Zudem wurde weder für pSS

noch für die anderen Kollagenosen eine konsistente, signifikante Korrelation von Krankheitsaktivität, Entzündungswerten oder Zytokinspiegeln im Serum mit Fatigue berichtet (25).

1.3.3 Fatigue als mögliche Folge autonomer Dysregulation bei pSS und ME/CFS

Neben den beim pSS auftretenden M3R-Antikörpern, die zu einer eingeschränkten Speicheldrüsenfunktion führen (s.a. 1.5.1), bestehen weitere Anzeichen für Funktionseinschränkungen des autonomen Nervensystems (19). So konnten bereits mehrere Studien zeigen, dass pSS-Patient:innen oft unter einer kardiovaskulären autonomen Dysregulation mit eingeschränkter Herzfrequenz- und Blutdruckregulation leiden, welche zudem eine starke Korrelation mit der Fatigueausprägung zeigt (47, 48). Ob diese autonome Dysfunktion über einen direkten Einfluss der peripheren Inflammationsmediatoren auf autonome Nerven oder durch im Rahmen der Erkrankung gebildete Autoantikörper ausgelöst wird, bleibt jedoch bislang eine ungeklärte Frage (48).

Interessanterweise findet sich hierbei eine Parallele zum ME/CFS, bei dem ebenfalls bei einem Großteil der Patient:innen eine autonome Dysfunktion auftritt. Zudem konnten bei einem Teil dieser Patient:innen antimuskarinerge sowie auch β -adrenerge Antikörper gefunden werden (49). Während die Pathophysiologie des ME/CFS nicht abschließend geklärt ist, wurde diesbezüglich in 2020 eine neue Hypothese vorgestellt, nach der der möglicherweise durch diese Antikörper ausgelöste hohe Sympathikotonus in Kombination mit einer vaskulären Dysregulation und der gegenregulatorischen Produktion algetischer vasodilatatorischer Mediatoren für eine Vielzahl der Symptome verantwortlich sein könnte (50). Zudem konnte gezeigt werden, dass die Elimination dieser Antikörper per Immunadsorption zu einer Symptomlinderung führen konnte (51). Darüber hinaus konnten in einer Studie 55 verschiedene Gene identifiziert werden, die prädiktiv für die Ausprägung von Fatigue beim pSS waren (52). Unter den betroffenen Genen befanden sich auch einige, die beim ME/CFS ebenfalls betroffen sind (53) (54), was Überschneidungen in der Pathophysiologie der beiden Erkrankungen weiterhin wahrscheinlich erscheinen lässt.

1.3.4 Psychische und soziale Einflussfaktoren auf Fatigue

Nicht zu vernachlässigen sind zudem die erheblichen psychosozialen Einflüsse auf die empfundene Stärke der Fatigue und die dadurch entstehende Belastung beim pSS. Positive Prädiktoren für ein stärkeres Fatigueempfinden sind in erster Linie psychische Faktoren wie Depressionen und Angst (55-57). Ebenfalls mit der Fatiguestärke korrelieren die Anzahl geschlafener Stunden (58), eine beeinträchtigte Schlafqualität (59) sowie nächtliche Schmerzen und eine höhere Tagesmüdigkeit (57). Eine geringe körperliche Aktivität und ein Vermeidungsverhalten ihr gegenüber (60) sowie eine verminderte aerobe Kapazität (55) korrelieren ebenfalls mit stärker ausgeprägter Fatigue.

1.4 Diagnostik

1.4.1 Diagnostische Kriterien

Anlass zum Verdacht auf eine Erkrankung am pSS und eine diesbezügliche Diagnostik sollte eine über drei Monate bestehende Augen- und Mundtrockenheit sein. (61) Sofern die Patient:innen eines dieser Symptome angeben, sind die Kriterien der European League Against Rheumatism (EULAR) und des American College of Rheumatology (ACR) von 2016 anwendbar. Sie dienen der Diagnosestellung eines pSS und beruhen auf fünf unterschiedlich gewichteten Tests (s. Tabelle 2), von denen vier der Quantifizierung dieser Sicca-Symptomatik dienen.

Zur direkten Messung der Tränenproduktion kann der Schirmer-Test durchgeführt werden, bei dem die Ausbreitung des Tränenfilms anhand eines ins Unterlid eingebrachten Filterpapiers bestimmt wird. Analog kann die Menge produzierten Speichels mithilfe des Saxon-Tests bestimmt werden, bei dem eine gekaute Kompresse gewogen wird (38).

Zur indirekten Quantifizierung des Tränenfilms kann die Kornea mittels Fluoreszin- oder Lissamingrün-haltiger Augentropfen angefärbt werden, um durch die mangelnde Benetzung verursachte Läsionen zu erkennen, welche mithilfe des in den ACR/EULAR Kriterien enthaltenen Ocular staining scores klassifiziert werden können (62).

Derzeit nicht Bestandteil der Klassifikationskriterien aber aufgrund der Einfachheit häufig Bestandteil der klinischen Praxis ist die Sonographie der Speicheldrüsen, bei der insbesondere auf Inhomogenitäten im Parenchym der großen Speicheldrüsen zu achten ist (63).

Pathognomonisch für das Sjögren Syndrom ist der Nachweis lymphozytärer Infiltrate in einer Speicheldrüsenbiopsie bei anderweitig strukturell intaktem Gewebe (64). Erfolgen sollte diese Biopsie bei anhaltendem Verdacht auf die Erkrankung, wenn die Antikörper-Serologie jedoch uneindeutig oder negativ blieb (38).

Tabelle 2 ACR/EULAR Klassifikationskriterien des pSS (39)

Kriterium	Punkte
Speicheldrüsenbiopsie aus der Unterlippe mit fokaler lymphozytärer Sialadenitis und Fokusscore mit ≥ 1 Fokus/4mm ²	3
Positiver Nachweis von Anti-SS-A (Ro)	3
Ocular Staining Score* ≥ 5 in mindestens 1 Auge	1
Schirmer-Test ≤ 5 mm/5 Minuten in mindestens einem Auge	1
Unstimulierte Speichelflussmessung $\leq 0,1$ ml/Minute	1

* wie beschrieben von Whitcher et al., 2010 (62)

Patient:innen, die eine Summe aus ≥ 4 Punkten erreichen, mindestens ein Symptom von Augen- oder Mundtrockenheit angeben und keine der Ausschlusskriterien erfüllen, können mit pSS diagnostiziert werden.

1.4.2 Weiterführende Diagnostik

Nachdem die Diagnostik der Drüsenfunktionen durchgeführt wurde und damit in den meisten Fällen anhand der oben erwähnten Kriterien eine Diagnose gestellt werden konnte, sollte sich symptombezogen eine erweiterte Diagnostik anschließen. Diese kann die Durchführung verschiedener apparativer Untersuchungen beinhalten; so kann beispielsweise eine Arthritis mithilfe einer Arthrosonographie oder eine Dyspnoe anhand einer Lungenfunktionsmessung quantifiziert werden (33).

Weiterhin kann die Erfassung verschiedener Laborparameter sinnvoll sein. Wie Tabelle 2 zu entnehmen ist, ist der Nachweis von Anti-Ro/SSA-Autoantikörpern in die diagnostischen Kriterien miteinbezogen und unterstützt in hohem Maße die Stellung der Diagnose pSS. Anti-Ro/SSA- und Anti-La/SSB-Antikörper, die gegen einen Riboneukleoproteinkomplex im Cytoplasma der Drüsenepithelzellen gerichtet sind, können je nach Detektionsverfahren bei 33-74% (anti-Ro/SSA) bzw. 23-52% (anti-La/SSB) der Patient:innen mit pSS gefunden werden. Letztere kommen nur selten isoliert vor, sondern meist nur, wenn auch gleichzeitig Anti-Ro/SSA-Antikörper nachgewiesen werden, weshalb sie nicht selbst Teil der Kriterien sind. Klinisch sind sie mit einer früheren Erkrankung, einem stärkeren objektiven Nachweis von Sicca-Symptomen sowie einer größeren lymphozytären Infiltration der Speicheldrüsen sowie einer höheren Prävalenz extraglandulärer Manifestationen assoziiert (65).

Weiterhin kann die Testung auf Antinukleäre Antikörper (ANA) im Kontext der Diagnosestellung relevant sein, da Erhöhungen des Titers häufig im Rahmen von Kollagenosen zu finden sind. Darüber hinaus kann es u.a. zu Erhöhungen der Spiegel mono- oder polyklonaler Kryoglobuline, Anti-cyclischer-citrullinierter-Peptid-Antikörper (Anti-CCP), Antimitochondrialer Antikörper (AMA,) sowie der Antikörper gegen glatte Muskulatur (ASMA), kommen (65). Zudem konnte eine Assoziation zwischen erhöhten Spiegel von beta-2-Mikroglobulin und freien Leichtketten mit der Krankheitsaktivität gefunden werden (66).

1.4.3 Erfassung der Krankheitsaktivität

Die in der Diagnostik erworbenen Informationen bezüglich der Beteiligung verschiedener Organe sowie des serologischen Profils lassen sich bei der Erstellung des ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome disease activity index) zusammenführen. Dieser Index ist der aktuelle Goldstandard zur Bestimmung der Krankheitsaktivität in der Klinik und in den meisten Studien. In den Index einbezogen werden das Vorhandensein von B-Symptomatik, Manifestationen an Lymphknoten, Gelenken, Haut, Lunge, Nieren, Muskeln, Nervensystem sowie das Vorhandensein von Zytopenien und Abweichungen der Spiegel von Immunglobulin G, Kryoglobulinen oder Komplementfaktoren (67) (s. Anhang 2.1).

Zusätzlich zum ESSDAI kann der ESSPRI (EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index) verwendet werden. Dieser Index dient der Erfassung der

Symptomschwere. Es werden die Symptome Trockenheit, Schmerz und Fatigue in Form einer numerischen Rating-Skala (NRS) erfasst. Diese drei Symptome werden von EULAR als die drei Hauptsymptome der Erkrankung benannt (68) (s. Anhang 1.1).

Diese Auswahl ist bezeichnend für die Relevanz dieser Symptome für die Patient:innen. Insbesondere Schmerz und Fatigue stellen die primären Faktoren für die Einschränkung der Lebensqualität der Patient:innen dar (69). Unter Schmerz können hierbei sowohl Arthralgien als auch Myalgien fallen, eine Manifestation in Form von diffusem Schmerz ist ebenfalls möglich. Häufig wird eine Behandlung mit Hydroxychloroquin versucht, allerdings konnte hier über einen längeren Zeitraum gegenüber Placebo kein signifikanter Vorteil gezeigt werden (70). Dennoch ist eine symptomatische Schmerztherapie mit NSAR oder anderen Analgetika gegebenenfalls möglich (71), während es hierzu im Fall von Fatigue keine Möglichkeit gibt (s.a. 1.5.3).

1.4.4 Erfassung von Fatigue

Zur Evaluation subjektiver Fatigue stehen sowohl unidimensionale als auch multidimensionale Fragebögen zur Verfügung, die zwischen verschiedenen Fatigueteilaspekten differenzieren. Eine Übersicht der häufig beim Sjögren Syndrom eingesetzten Fragebögen findet sich in Tabelle 3.

Tatsächlich sind jedoch nur wenige dieser Fragebögen für das pSS validiert. Beispielsweise konnte eine Studie zeigen, dass es anhand der Chalder Fatigue Scale nicht möglich war, gesunde Proband:innen von Patient:innen mit pSS zu unterscheiden, obwohl sie, wie anhand anderer Fragebögen gezeigt wurde, eigentlich deutlich stärker unter Fatigue litten (72). Beim Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) konnten dagegen eine gute Reliabilität sowie inhaltliche, diskriminierende und Konstruktvalidität auch für pSS-Patient:innen gezeigt werden. (58).

Äquivalente Subskalen des PROFAD korrelieren mit denen des MFI, wobei letzterer von Goodchild et al. aufgrund der besser belegten internen Struktur zur Verwendung in klinischen Studien eher empfohlen wird (73), obwohl der PROFAD eigens für Patient:innen mit pSS entwickelt wurde (74). Patient:innen bewerten die Aussagekraft des MFI im median als „gut“ (58).

Zur Evaluation objektiver Fatigue (Fatiguability) dagegen gibt es bisher keine für das pSS etablierte Methode. Allerdings ist die Muskelkraft der durch Fatigue am meisten betroffene Faktor (24), sodass es bei anderen Erkrankungen mit Fatiguesymptomen Versuche gab, das Ausmaß der Fatigue durch wiederholte Handkraftmessungen zu

bestimmen. Bei Patient:innen mit ME/CFS korrelierten eine verringerte Handkraft und erhöhte Fatiguability mit einer größeren Krankheitsschwere (75). Ebenso konnte bei Patient:innen mit Tumorfatigue eine signifikante Korrelation zwischen der Verminderung der Handkraft und der subjektiven Fatigue gezeigt werden (76, 77).

Auch bei Patient:innen mit Chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (78), primär biliärer Zirrhose (79) und Chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (80) war Fatigue in der jeweiligen Patientengruppe signifikant mit einer geringeren Handkraft assoziiert. Die Methoden dieser Handkraftmessungen variierten allerdings in den verschiedenen Studien.

Tabelle 3 Auswahl häufig verwendeter Instrumente zur Erfassung von Fatigue beim pSS (68, 72, 74, 81, 82)

Fragebogen	Beschreibung	Anzahl Subskalen	Anzahl Items
CFS	Selbstaufgefülltes Instrument zur Erfassung von Fatigue bei erkrankten und gesunden Populationen	2	11
MFI	Selbstaufgefülltes Instrument zur Erfassung von Fatigue in den Dimensionen allgemeine Fatigue, physische Fatigue, geistige Fatigue, reduzierte Motivation und reduzierte Aktivität	5	20
SF-36 (Domäne Vitalität)	Insgesamt ein Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, 4 Fragen dienen der Erfassung der Vitalität	8	36
NRS Fatigue	Einordnung von Fatigue auf 10 cm Skala durch den Patienten	1	1

Abkürzungen: CFS, Chalder Fatigue Scale; MFI, Multidimensional Fatigue Inventory; NRS, numerische Rating-Skala; SF-36, Medical Outcomes Survey Short-Form

1.5 Therapeutische Möglichkeiten

1.5.1 Therapie der glandulären Manifestationen

Gegen die Sicca-Symptomatik ist derzeit keine kausale Therapie vorhanden, die EULAR empfiehlt bei ausschließlichem Befall der Drüsen eine symptomatische Behandlung. So kann beispielsweise eine Stimulation der Speicheldrüsen durch Bonbons, Kaugummi oder parasymphikomimetisch mit Pilocarpin erfolgen. Bei vollständigem Funktionsverlust ist der Einsatz von Speichelersatzmitteln möglich. Analog ist der Einsatz von Tränenersatzmitteln gegen die Xerophthalmie empfohlen (71). Die Sicca-Symptome sind auch aufgrund der therapeutischen Möglichkeiten oft nicht der entscheidende Faktor für die schlechte Lebensqualität der Patient:innen (69).

1.5.2 Therapie der extraglandulären Manifestationen

Anhand des mithilfe des ESSDAI ermittelten Schweregrads lassen sich Empfehlungen für die Therapie ableiten. So befürwortet die EULAR im Allgemeinen eine systemische Therapie erst ab einer insgesamt mindestens moderaten Krankheitsaktivität oder mindestens einem moderat betroffenen Organ (71).

Zur Anwendung kommen können dann analog zur Behandlung anderer Kollagenosen immunmodulatorische Therapeutika wie Glukokortikoide, Antimalariamittel, Immunsuppressiva, intravenöse Immunglobuline oder Biologika. Dabei sollte in der Regel in einem ersten Schritt zur Remissionsinduktion eine intensive Immuntherapie durchgeführt werden, auf die eine Erhaltungstherapie folgen sollte (71).

Die Auswahl des konkreten Therapeutikums ist abhängig von den betroffenen Organen. Zur Behandlung milder bis moderater Symptome wird häufig Hydroxychloroquin eingesetzt (33), obwohl eine Metaanalyse von 2017 (44) keine signifikante Überlegenheit und teilweise sogar eine Unterlegenheit von Hydroxychloroquin gegenüber Placebo in Bezug auf die Besserung der subjektiven Symptomatik wie Augen- und Mundtrockenheit sowie Fatigue zeigen konnte. In Bezug auf die Wirksamkeit gegen weitere extraglanduläre Krankheitsmanifestationen sei die Datenlage aktuell limitiert, sodass die Autoren insgesamt trotz des breiten Einsatzes des Medikaments derzeit keine medizinische Evidenz hierfür sahen. Auch für Rituximab, einen gegen CD20 gerichteten monoklonalen Antikörper, konnte kein Vorteil gegenüber Placebo in der Behandlung von Siccasympptomen gezeigt werden (45). Generell ist die Datenlage randomisiert

kontrollierter Studien zum Therapieerfolg der systemischen Immuntherapie limitiert (83). Bei Patient:innen mit starker Organbeteiligung konnte allerdings gezeigt werden, dass eine Hochdosistherapie mit Methylprednisolon und Cyclophosphamid wirksam war (33).

1.5.3 Möglichkeiten zur Therapie von Fatiguesymptomen

Auf die Fatiguesymptomatik wirkt allerdings keines der unter 1.5.2 genannten Medikamente nachweislich. Für das häufig gerade für mildere Verläufe eingesetzte Hydroxychloroquin konnte kein signifikanter Vorteil im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die Besserung der Fatiguesymptomatik aufgezeigt werden (44). Auch für Rituximab (45) oder Anakinra, einen Interleukin-1 Rezeptor Antagonisten (46), konnte kein Vorteil gegenüber Placebo in der Behandlung von Fatigue gezeigt werden.

In Ermangelung eines nachweislich gegen Fatigue wirksamen Medikaments wird von der EULAR ein aerobes Ausdauertraining empfohlen, da dies ein günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis aufweise (71). Bezogen wird sich in den Empfehlungen auf eine kleine Fall-Kontroll-Studie mit 21 Teilnehmer:innen, in der die Fallgruppe über zwölf Wochen dreimal wöchentlich für 45 Minuten zum Nordic Walking angeleitet wurde, was zu einer signifikanten Verbesserung der Fatiguesymptome im PROF (Profile of Fatigue) führte (84).

Ein weiterer Therapieansatz ist die Einflussnahme auf bekannte, beeinflussbare Risikofaktoren. In erster Linie wird hierzu die Einhaltung einer guten Schlafhygiene empfohlen (33). Gezeigt werden konnte, dass sowohl die Anzahl geschlafener Stunden (58) als auch die Schlafqualität (57, 59) eine negative Korrelation zur Fatiguestärke haben. Auch eine adäquate Schmerztherapie ist zu beachten, da zwischen Schmerz und Fatigue ebenfalls in mehreren Studien Korrelationen gefunden werden konnten (31, 56, 85). Zu stärker ausgeprägten Sicca-Symptomen besteht ebenfalls eine Korrelation (85), bisher konnte jedoch keine Korrelation von Fatigue mit der allgemeinen Krankheitsaktivität bzw. dem ESSDAI gefunden werden.

Zudem kann es sinnvoll sein, in der betroffenen epidemiologischen Gruppe häufig vorkommende Erkrankungen mit ähnlicher klinischer Präsentation auszuschließen bzw. diese bei gleichzeitigem Vorliegen zu behandeln. Zu nennen sind hier als bekannter negativer Prädiktor für die Ausprägung von Fatigue insbesondere depressive Erkrankungen (31, 56, 59) sowie Angststörungen (57). Zudem ausgeschlossen werden sollten beispielsweise eine Hypothyreose, ein Hypocortisolismus, Vitaminmängel oder Neoplasien (71).

In diesem Zusammenhang hervorzuheben ist, dass trotz ähnlicher Präsentation von Fatigue beim ME/CFS und beim pSS über den epidemiologischen Zusammenhang hinaus bislang keine Verbindung der verschiedenen Erkrankungen nachgewiesen werden konnte (31). Dennoch empfiehlt die EULAR, auch diese Erkrankungen anhand standardisierter Instrumente auszuschließen (71).

Wie diese verschiedenen Einflussfaktoren zur Ausbildung von Fatigue beitragen, ist bislang jedoch nicht ausreichend bekannt.

Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Studie war es zunächst, ein geeignetes Instrument zur objektiven Bestimmung des Schweregrads von Fatigue bei Patient:innen mit primärem Sjögren Syndrom zu finden.

Dies geschah vor dem Hintergrund, dass Fatigue bei dieser Patientengruppe, obwohl sie als hoch prävalent und als die Lebensqualität am stärksten beeinträchtigend gilt, nicht gezielt therapierbar ist. Neben fehlendem Wissen über die Ätiologie könnte dieser Sachverhalt auf die nicht einheitliche oder objektive Erfassung des Symptoms in den zum Thema vorhandenen Studien zurückzuführen sein. Die Bewertung des Erfolgs von Therapiemaßnahmen sowie der Vergleich zwischen Patient:innen sind derzeit auf die vorhandenen, allerdings nicht spezifisch für das Sjögren Syndrom entwickelten, Fragebögen beschränkt und somit auf das subjektive Patientenempfinden limitiert. Eine objektive Messung ist derzeit nicht Teil der klinischen Routine.

Wir stellten diesbezüglich die Hypothese auf, dass eine wiederholte Messung der Handkraft sowie die Erholung der Handkraft eine diagnostische Maßnahme ist, die mit dem Schweregrad der Fatiguesymptomatik der Patient:innen korreliert.

Sekundär sollte herausgearbeitet werden, welche Korrelationen zwischen Fatigue und weiteren klinischen Parametern der Patient:innen bestehen, sodass diese Symptome im Rahmen des Managements von Sjögren-Patient:innen mit Fatigue besondere Berücksichtigung finden können. Diesbezüglich sollte zunächst untersucht werden, ob

Korrelationen der Fatiguesymptomatik mit psychosozialen Einflussfaktoren wie Depression und Angstsymptomen, Schlafstörungen und Schmerzen bestehen. Weiterhin sollte der mögliche negative Einfluss der Fatigue auf den Aktivitätsgrad der Patient:innen und eine damit verbundene mögliche negative Korrelation mit der Knochendichte untersucht werden. Eine weitere Nebenfragestellung war, ob Überschneidungen mit der Symptomatik des ME/CFS in Form von autonomer Dysfunktion, dem Vorliegen postexertioneller Malaise sowie einer ähnlichen Titererhöhung antiautonomer Autoantikörper bestehen.

Langfristig soll diese Studie einen Beitrag zur verlässlichen Evaluation von Fatiguesymptomen bei Patient:innen mit primärem Sjögren Syndrom leisten. Dies könnte in Zukunft neben verbesserter Diagnostik die Möglichkeit bieten, neue Therapieoptionen zusätzlich zum subjektiven Patientenempfinden zu bewerten.

Material und Methoden

1 Patientenkollektiv

Die Untersuchungen wurden zwischen Februar 2020 und März 2021 in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Immunologie der Charité Campus Mitte im Rahmen der Rh-GIOP- („Aufbau einer wissenschaftlichen Biodatenbank für Patienten mit rheumatischen Erkrankungen und glukokortikoid-induzierter Osteoporose“) Studie (Ethikantrag vorliegend, Studienregisternummer NCT02719314) durchgeführt. Rh-GIOP ist eine seit 2015 laufende Kohortenstudie, die der Erstellung einer biomedizinischen Datenbank für Patient:innen mit rheumatischen Erkrankungen und glukokortikoidinduzierter Osteoporose dient. Weiterhin fand die Studie in Kooperation mit dem Charité Fatigue Centrum statt, welches Materialien zur Handkraftmessung bereitstellte und die Durchführung der Antikörpermessungen koordinierte.

Eingeschlossen wurden Patient:innen mit der anhand der EULAR Kriterien (s. Tabelle 2) gestellten Diagnose eines primären Sjögren Syndroms. Davon abzugrenzen ist das sekundäre Sjögren Syndrom, welches zusammen mit weiteren Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise SLE, RA oder SSc auftritt (7). Da in diesen Fällen die Symptome und laborchemischen Veränderungen nicht klar auf eine Krankheitsentität zurückzuführen wären, wurden hier ausschließlich Patient:innen mit pSS untersucht. Da zudem eine Knochendichtemessung durchgeführt wurde, wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen eine Indikation hierfür bestand und deren letzte Messung mindestens zwei Jahre zurück lag, um eine unnötige Strahlenbelastung zu vermeiden. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Die Teilnehmer:innen wurden aus der rheumatologischen Fachambulanz der Klinik rekrutiert und nahmen primär an der Rh-GIOP Studie teil. Die Patient:innen stellten sich nach telefonischer Terminvereinbarung und Aufklärung über die Inhalte und Bedingungen der Studie elektiv in der Knochendichte-Sprechstunde der Rh-GIOP-Studie zur Untersuchung vor.

Insgesamt konnten für die Studie über den Zeitraum von einem Jahr 19 Patient:innen rekrutiert werden, welche die Einschlusskriterien erfüllten und der Teilnahme zustimmten.

Tabelle 4 Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme

Einschlusskriterien
Alter zwischen 18 und 99 Jahre
Diagnose eines primären Sjögren Syndroms
Ausreichende Kenntnisse der deutschen Schrift und Sprache
Bestehende Indikation zur Knochendichtemessung nach DVO Leitlinie zur Osteoporose (z.B. Therapie mit Corticosteroiden, Postmenopause, bekannte Osteoporose, Z.n. Frakturen, erhöhtes Sturzrisiko) (86)
Einwillung zur Teilnahme am Projekt Rh-GIOP

Ausschlusskriterien
Akuter fieberhafter Infekt
Bettlägerigkeit
Knochendichtemessung < 2 Jahre zurückliegend
Adipositas per magna (BMI >40 kg/m ²)
Unfähigkeit der Handkraftmessung durch unzureichende Beweglichkeit oder Koordinationsfähigkeit oder Amputation der dominanten Hand
Zusätzliche rheumatologische Erkrankung
Fehlende Einwilligungsfähigkeit aufgrund einer psychischen Erkrankung oder aus anderen Gründen
Schwangerschaft und Stillzeit
HIV-Infektion und/oder aktive Hepatitis

2 Verwendete Fragebögen

Im Rahmen der Untersuchungen wurden alle Proband:innen gebeten, ein zusammenhängendes Paket der Fragebögen (s. Anhang) in deutscher Sprache eigenständig schriftlich ohne Einflussnahme durch das Studienpersonal zu beantworten. Lediglich zur Erstellung des aktuellen ESSDAI und zur Frage bezüglich der Erfüllung der Kanadischen Konsensus Kriterien für das ME/CFS wurden die Proband:innen interviewt und eine Fremdevaluation anhand der individuellen Antworten durchgeführt.

2.1 Indizes des pSS (ESSPRI und ESSDAI)

Zur Erfassung der aktuellen Krankheitsaktivität wurden sowohl der ESSDAI zur Messung der Krankheitsaktivität anhand klinischer Parameter, als auch der ESSPRI, bei dem die Patient:innen ihre Symptomlast selbst einschätzen, verwendet.

Der ESSDAI beinhaltet die Erfassung der Krankheitsaktivität in 12 Organsystemen durch den Untersuchenden. Für jede der 12 Domänen wird eines von 3-4 möglichen Aktivitätsleveln, für welche detaillierte Beschreibungen vorgegeben sind, angegeben.

Hierdurch ergibt sich ein theoretisch möglicher Maximalscore von 123 Punkten, je höher der Score, desto höher ist die Krankheitsaktivität einzuschätzen. Ab ≥ 5 Punkten wird von einer moderaten Krankheitsaktivität ausgegangen (67). Der ESSDAI wurde anhand einer großen Kohorte validiert und zeigte dabei eine hohe Inhaltsvalidität, war hochgradig reproduzierbar und in der Lage, Veränderungen zuverlässig zu detektieren (87, 88).

Der ESSPRI-Gesamtscore ergibt sich aus dem durchschnittlichen Score der drei Symptome Schmerz, Trockenheit und Fatigue, die anhand einer NRS von 0-10 selbst eingeschätzt werden. Je höher der Score, desto höher ist auch hier die Krankheitsaktivität (68). Auch für den ESSPRI konnten eine gute Reliabilität, Validität und Fähigkeit, Veränderungen der Krankheitsaktivität zu detektieren, gezeigt werden. Allerdings besteht zwischen ESSPRI und ESSDAI bekanntermaßen eine geringe Korrelation, sodass diese als supplementär zu betrachten sind (87).

Die im ESSPRI enthaltene NRS für Fatigue diente in dieser Untersuchung zudem separat als eine Art der Bestimmung der subjektiven Fatigue der Patient:innen. Es konnte gezeigt werden, dass es anhand einer einfachen NRS genauso möglich war, signifikante Unterschiede im Fatigueempfinden bei Patient:innen mit pSS und anderen rheumatischen Erkrankungen zu detektieren, wie anhand komplexerer Fragebögen (72).

2.2 Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)

Der MFI ist ein durch die Patient:innen selbst auszufüllender Fragebogen, der ebenfalls der Messung der subjektiven Fatigue dient. Ein höherer Score entspricht einem höheren Schweregrad. Dabei werden je nach Grad der Zustimmung zu 20 vorgegebenen Aussagen 1-5 Punkte verteilt, welche den Fatigue-Dimensionen „Generelle Fatigue“, „Physische Fatigue“, „Mentale Fatigue“, „Reduzierte Motivation“ und „Reduzierte Aktivität“ sowie einem Gesamtscore zugeordnet werden (82), sodass im Vergleich zur

NRS eine genauere Differenzierung möglich ist. Für gesunde Probandinnen lag der Score für „Generelle Fatigue“ im Mittel bei 8,16 (SD 3,8) (89). Der MFI wurde für die Population der Sjögren-Patient:innen als reliabel und valide beschrieben und korrelierte zudem mit der Fatiguestärke in der NRS (58). Obwohl die Verwendung des Gesamtscores von den Entwicklern des Fragebogens nicht empfohlen wurde, wird dieser zur Evaluation von Fatigue bei verschiedenen Erkrankungen eingesetzt, insbesondere um Veränderungen der Fatigueausprägung zu erfassen (90).

2.3 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Da in verschiedenen Studien Korrelationen zwischen Angst, Depression und Fatigue bestanden (56, 59) und Depression und Angststörungen zudem wichtige Differentialdiagnosen zu Fatigue darstellen, wurde zum Screening auf diese Symptome der HADS verwendet. Hier geben Patient:innen anhand vier vorgegebener Antworten, welche in der Auswertung 0 bis 3 Punkten entsprechen, den Grad Ihrer Zustimmung zu 14 vorgegebenen Aussagen an, welche emotionale und psychische Aspekte, jedoch keine physischen Symptome, von Depression und Angst beschreiben. Der Gesamtscore ergibt sich als Summe der 14 Items, die Subscores für Depression und Angst ergeben sich aus der Summe der jeweils 7 korrespondierenden Items. Ein höherer Score entspricht einem höheren Schweregrad. Der Cutoff liegt jeweils bei ≥ 8 Punkten (91). Für den HADS sind eine gute Reliabilität, Validität und Sensitivität beschrieben, die Korrelation mit vergleichbaren Fragebögen war hoch (92). Der HADS wurde für medizinische Populationen, aber auch für Personen zwischen 65 und 80 Jahren empfohlen (93).

2.4 Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Es konnte gezeigt werden, dass eine schlechte Schlafqualität sowie nächtliches Erwachen beispielsweise durch muskuloskelettale Schmerzen die Fatiguesymptomatik von Sjögren-Patient:innen signifikant beeinflussen (57). Der PSQI dient der Erfassung der Schlafqualität und kann zwischen guten und schlechten Schläfern differenzieren. Erfasst werden 19 Antworten zu 7 Aspekten der Schlafqualität (subjektive Schlafqualität, Einschlafzeit, Schlafdauer, Schlaffeffizienz, Schlafstörungen, Dysfunktionalität am Tag und der Gebrauch von Schlafmedikation) erhoben. Die Gesamtpunktzahl ergibt sich aus der ungewichteten Summe der 7 Domänen. Eine höhere Punktzahl spricht für eine

schlechtere Schlafqualität. Ein Score von ≥ 5 spricht für eine schlechte Schlafqualität (94). Der Fragebogen wird häufig sowohl für klinische als auch nicht-klinische Populationen eingesetzt und korrelierte gut mit anderen Markern der Schlafqualität (95).

2.5 International Physical Activity Questionnaire – Short Form (IPAQ-SF)

Zur Bestimmung der physischen Aktivität der Proband:innen wurde der IPAQ in der Kurzform verwendet, bei dem die alltägliche Aktivität in verschiedenen Leveln von Sitzen bis hochintensiver aerobischer Aktivität anhand der Patient:innenangaben quantifiziert wird. Es ergibt sich eine kategorische Einschätzung des Aktivitätslevels als gering, moderat oder hoch sowie eine kontinuierliche Angabe als Metabolisches Äquivalent (MET) -Minuten pro Woche. Der Fragebogen zeigte in der Kurzform international eine gute Reliabilität und Validität bei Proband:innen zwischen 18 und 65 Jahren (96). Die Einschätzung des Aktivitätsgrads war zum einen in Hinblick auf Bewegung als möglicherweise Fatigue-mindernden Faktor relevant (84), zum anderen wurde auch die Knochendichte der Proband:innen bestimmt, auf die Bewegung ebenfalls einen Einfluss haben würde (97).

2.6 Composite Autonomic Symptom Score (COMPASS 31)

Der COMPASS 31 dient der Quantifizierung autonomer Dysfunktion anhand von 31 Fragen, welche vasomotorischen, orthostatischen, okulären, gastrointestinalen und Blasensymptomen zugeordnet werden. Daraus ergeben sich ein Gesamtscore sowie Scores für die genannten sechs Symptomkomplexe. Der Score der verschiedenen Domänen wird mit einem vorgegebenen gewichtenden Faktor multipliziert, der sich nach der klinischen Signifikanz der Symptome richtet. Der Gesamtscore ist die Summe der Subscores und kann von 0-100 reichen. Ein höherer Score zeigt eine stärkere Einschränkung der autonomen Funktionen (98). Der Score hat eine gute Reliabilität und interne Validität (99). Bei einigen Patient:innen mit ME/CFS (100) und weiteren Krankheitsentitäten wie MS (101), M. Parkinson (102) oder Psoriasis-Arthritis (100) konnte bereits eine Assoziation zwischen Fatigue und einem höheren Score im COMPASS 31 gezeigt werden.

2.7 Kanadische Konsensus Kriterien für Myalgische Enzephalomyelitis (CCC)

Die CCC sind durch ein Expertengremium erstellte Kriterien und dienen der Diagnose des ME/CFS. Um diese zu erfüllen, muss bei den Patient:innen seit mindestens sechs Monaten Fatigue bestehen, welche sich post-exertionell für mindestens 24 Stunden verschlechtern muss. Zudem müssen Schlafstörungen, Schmerzen, neurologische Manifestationen sowie autonome, neuroendokrine und immunologische Symptome bestehen (28). Allerdings wurden die Kriterien hier nicht zur Diagnose eines ME/CFS eingesetzt, da bei den Patient:innen bereits die Diagnose des pSS bekannt war. Ziel war vielmehr ein Vergleich der Symptome der beiden Patientenpopulationen.

3 Handkraftmessung

Zur Messung der Handkraft wurde ein digitales Handdynamometer (Modell EH101 von Deyard) genutzt. Zur Handkraftmessung mussten die Proband:innen in aufrechter Position einem Tisch zugewandt sitzen. Zur Messung wurde stets die dominante Hand verwendet. Vor Beginn der Messung wurde die korrekte Durchführung vorgeführt. Hierzu soll der dominante Unterarm in Supination auf der Tischfläche abgelegt und das Dynamometer mit der dominanten Hand umfasst werden. Der Griff des Dynamometers sollte dann mit maximaler Kraft für 3 Sekunden gezogen und daraufhin wieder für 5 Sekunden locker gehalten werden. Die Messung wurde zehn Mal unter Supervision und verbaler Motivation, die maximale Kraft aufzubringen, wiederholt. Im Abstand von 60 Minuten wurde eine zweite Messreihe durchgeführt. Während dieser Wartezeit wurden weitere Untersuchungen durchgeführt, sodass die Proband:innen währenddessen keine kraftaufwendigen Tätigkeiten mit der dominanten Hand durchführten. Protokolliert wurden jeweils die innerhalb der 3 Sekunden aufgebrauchte maximale Kraft in kg. Der Versuch mit der höchsten Kraft in kg wurde als Maximalkraft notiert. Das Untersuchungsprotokoll findet sich im Anhang. Dies wurde so bereits an Patient:innen mit ME/CFS, Tumorfatigue und gesunden Proband:innen durchgeführt (75).

4 Knochendichtemessung

Zur Knochendichtemessung wurde eine Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) mithilfe des Knochendichtemessgeräts „LUNAR Prodigy“ von GE Healthcare durchgeführt. Die

Knochendichte (BMD) wurde hierbei im 1.-4. Lendenwirbelkörper sowie im rechten und linken Femur bestimmt. Entsprechend der DVO Leitlinie von 2017 wurde an der Lendenwirbelsäule (LWS) der mittlere T-Wert jeweils aus den beurteilbaren Lendenwirbelkörpern bestimmt, jedoch mussten mindestens 2 Lendenwirbelkörper auswertbar sein (86). Am Femur wurden zur Beurteilung die Messung des Schenkelhalses und der Wert „Femur gesamt“ das verwendet. Als osteoporotisch wurden T-Werte < -2,5 gewertet, als osteopen Werte < -1.

5 Laboruntersuchungen

Im Anschluss an die oben genannten Untersuchungen wurden von allen Patient:innen Blutproben abgenommen. Dabei wurden die in Tabelle 5 aufgeführten Parameter bestimmt. Sie dienten zur Evaluation der aktuellen Krankheitsaktivität mithilfe des ESSDAI. Zudem wurde ein Screening auf häufige Differentialdiagnosen für Fatigue durchgeführt (26) sowie Parameter des Knochenstoffwechsels untersucht. Durchgeführt wurden die Untersuchungen im Labor Berlin, Charité Vivantes GmbH, Sylter Straße 2, 13353 Berlin.

Tabelle 5 Untersuchte Laborparameter

Parameter	Material	Methode
Alkalische Phosphatase	Heparin-Plasma	Photometrie
Alanin-Aminotransferase	Heparin-Plasma	Enzymatischer Farbttest
Aspartat-Aminotransferase	Heparin-Plasma	Enzymatischer Farbttest
Bilirubin	Heparin-Plasma	Photometrie
C3-Komplement	Heparin-Plasma	Immunturbidimetrie
C4-Komplement	Heparin-Plasma	Immunturbidimetrie
Calcium	Heparin-Plasma	Photometrie
C-reaktives Protein	Heparin-Plasma	Immunturbidimetrie
Creatinkinase	Heparin-Plasma	UV-Test

Parameter	Material	Methode
Differentialblutbild	EDTA-Blut	Fluoreszenz-Flowzytometrie
Ferritin	Heparin-Plasma	Elektro Chemilumineszenz Immuno-Assay
Gamma-Glutamyltransferase	Heparin-Plasma	Enzymatischer Farbttest
Harnstoff	Heparin-Plasma	Photometrie
Homocystein	EDTA-Plasma	Enzyme-Cycling-Assay
Immunglobulin A	Heparin-Plasma	Immunturbidimetrie
Immunglobulin G	Heparin-Plasma	Immunturbidimetrie
Immunglobulin M	Heparin-Plasma	Immunturbidimetrie
Kalium	Heparin-Plasma	Ionenselektive Elektrode
Kreatinin	Heparin-Plasma	Kinetischer Farbttest
Laktatdehydrogenase	Heparin-Plasma	Photometrie
Natrium	Heparin-Plasma	Ionenselektive Elektrode
Ostase	Serum	Elektro Chemilumineszenz Immuno-Assay
Osteocalcin	Serum	Elektro Chemilumineszenz Immuno-Assay
Parathormon	Serum	Elektro Chemilumineszenz Immuno-Assay
Phosphat	Heparin	UV-Test
Thyreotropin (TSH)	Heparin	Elektro Chemilumineszenz Immuno-Assay
Vitamin B12, Holo-Transcobalamin	Serum	Elektro Chemilumineszenz Immuno-Assay
25-OH-Vitamin D	Serum	Elektro Chemilumineszenz Immuno-Assay
1,25-(OH) ₂ -Vitamin D	Serum	Elektro Chemilumineszenz Immuno-Assay

5.1 Antiadrenerge und Anticholinerge Antikörper

Darüber hinaus wurde in den Seren der Patient:innen mithilfe des ELISA-Verfahrens (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) eine quantitative Bestimmung der Autoantikörper gegen die in Tabelle 6 aufgeführten adrenergen und in Tabelle 7

aufgeführten muskarinergen Rezeptoren bestimmt. Die Messungen wurden durch die CellTrend GmbH, im Biotechnologiepark 3, 14943 Luckenwalde durchgeführt.

Tabelle 6 Testdurchführung der ELISA der Autoantikörper gegen α 1-, α 2 -, β 1- und β 2-Rezeptoren

Schritt	Dauer	Temperatur
Inkubation der Probe	120 min	4°C
Waschen		
Inkubation des Detektionsantikörpers	60 min	Raumtemperatur
Waschen		
Substratinkubation	20 min	Raumtemperatur
Zugabe der Stopplösung		
Messung bei 450 nm		

Tabelle 7 Testdurchführung der ELISA der Autoantikörper gegen M3- und M4-Rezeptoren

Schritt	Dauer	Temperatur
Inkubation der Probe	120 min	4°C
Waschen		
Inkubation des Detektionsantikörpers	60 min	Raumtemperatur
Waschen		
Substratinkubation	30 min	Raumtemperatur
Zugabe der Stopplösung		
Messung bei 450 nm		

Tabelle 8 Normwerte der antiadrenergen und antimuskarinen Antikörper nach Angaben der CellTrend GmbH

Antikörper	Cut-off
α 1-Rezeptor-Antikörper	7 U/ml
α 2-Rezeptor-Antikörper	15 U/ml
β 1-Rezeptor-Antikörper	15 U/ml
β 2-Rezeptor-Antikörper	14 U/ml
M3-Rezeptor-Antikörper	10 U/ml
M4-Rezeptor-Antikörper	10,7 U/ml

6 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen erfolgten mit den Statistikprogrammen IBM SPSS Statistics® in der Version 27.0. für Mac OS sowie R 4.2.1 für MacOS.

Die statistische Analyse beinhaltete die Darstellung der deskriptiven Daten als Mittelwert, Median, Quartilen, Minimum, Maximum und als Maß der Streuung die Standardabweichung.

Die Korrelationsanalyse der Daten erfolgte anhand der Spearman Rangkorrelation. Hierbei wurden Werte von ρ unter 0,30 als geringe, zwischen 0,30 und 0,50 als mittlere, und über 0,50 als sehr enge Korrelation betrachtet. Es wurde sich für die Durchführung nicht-parametrischer Tests entschieden, da der überwiegende Teil der Daten sich aus Punktwerten ergab, die anhand von Fragebögen erhoben wurden. Diese wiesen somit zwar eine Rangfolge auf, während nicht zwangsläufig angenommen werden kann, dass das Intervall zwischen den Punktwerten, insbesondere bei denjenigen Fragebögen mit einem geringeren möglichen Punktebereich, immer äquivalent ist, sodass sich eine rangbasierte Statistik hier mehr anbot. Zudem sprachen die geringe Probandenzahl und die vereinzelt Ausreißer für die Durchführung nicht-parametrischer Tests.

Anschließend wurde zur Clusterung der Proband:innen entsprechend der Ausprägung ihrer Fatigue eine Hierarchische Clusteranalyse in R durchgeführt. Hierbei wurden die Proband:innen algorithmisch anhand der Nähe der Datenpunkte gruppiert und das entstandene Dendrogramm anschließend in 2 Cluster aufgeteilt.

Für den Vergleich zwischen den beiden so definierten Gruppen erfolgte die Berechnung anhand des Mann-Whitney-U-Tests.

In Bezug auf die Handkraftmessung, welche metrische Daten erzeugte, wurden die beiden Messreihen anhand eines gepaarten T-Tests verglichen. Weiterhin wurde eine receiver operating characteristic (ROC)-Analyse durchgeführt, um die Genauigkeit zu beurteilen, anhand derer eine Voraussage über die Fatigue der Patient:innen anhand der Handkraftmessung möglich war.

Für alle Untersuchungen wurde ein p-Wert $<0,05$ als signifikant angenommen.

Ergebnisse

Alle Tests wurden ohne Komplikationen und Zwischenfälle durchgeführt. Es wurden insgesamt Daten von 19 Patient:innen erhoben (s. Tabelle 9).

Tabelle 9 Klinische Charakteristika der eingeschlossenen Patient:innen

Parameter	Mittelwert (\pm SD)	Median (IQR)
Demographische Daten		
Stichprobengröße (n)	19	
	weiblich	männlich
	18	1
Alter (Jahre)	61,79(\pm 11,06)	63 (52-68)
Krankheitsdauer (Jahre)	7,58 (\pm 4,83)	7 (3-10)
pSS Indizes		
ESSDAI	2,95 (\pm 3,95)	2 (0-5)
ESSPRI	4,84 (\pm 1,81)	4 (3,33-6)
MFI		
Generelle Fatigue	12,11 (\pm 3,83)	12 (11-15)
Physische Fatigue	11,16 (\pm 4,29)	10 (7-14)
Reduzierte Aktivität	11,21 (\pm 4,35)	11 (7-14)
Reduzierte Motivation	8,84 (\pm 3,72)	8 (6-13)
Mentale Fatigue	10,21 (\pm 5,31)	8 (6-15)
NRS Fatigue	4,63 (\pm 2,95)	4 (3-8)
NRS Schmerz	3,32 (\pm 2,71)	3 (0-5)
NRS Trockenheit	6,58 (\pm 2,65)	6 (5-9)
Handkraft (kg)		
Fmean 1	20,08 (\pm 8,17)	20,18 (15,18-25,27)
Fmean 2	19,38 (\pm 9,04)	19,30 (15,03-25,35)
Fmax 1	24,27 (\pm 8,71)	25,70 (19,20-30,70)
Fmax 2	22,64 (\pm 9,03)	21,20 (18,50-28,00)
Fatigue Ratio 1	1,25 (\pm 0,22)	1,18 (1,09-1,36)
Fatigue Ratio 2	1,23 (\pm 0,19)	1,11 (1,07-1,35)
Recovery Ratio	0,96 (\pm 0,14)	0,98 (0,79-1,35)

Parameter	Mittelwert (\pm SD)	Median (IQR)
HADS	11,53 (\pm 6,75)	10 (8-15)
Depression	4,53 (\pm 3,81)	4 (1-8)
Angst	7,00 (\pm 3,84)	7 (5-9)
PSQI	8,89 (\pm 4,57)	8 (6-13)
COMPASS 31	24,89 (\pm 15,99)	18,22 (13,47-39,12)
Knochendichte (T-Wert)		
LWS	-0,36 (\pm 1,5)	-0,4 (-1,73-0,3)
Linker Femur	-0,74 (\pm 1,36)	-0,8 (-2,0-0,05)
Rechter Femur	- 0,67 (\pm 1,44)	-1,1(-1,7-0,65)
IPAQ		
MET-Minuten/Woche ¹⁾	3.645 (\pm 3.188)	2919 (1278-6238)
Antikörper (U/ml)		
M3	5,44 (\pm 2,68)	4,2 (3,7-6,7)
M4	7,52 (\pm 4,85)	5,7 (5,1-10)
α 1	7,37 (\pm 3,74)	5,5 (5,2-9,3)
α 2	9,63 (\pm 2,37)	9,2 (7,7-11,9)
β 1	15,24 (\pm 9,93)	12,2 (8,9-19)
β 2	20,72 (\pm 14,34)	15,6 (11,2-24,4)

Daten sind präsentiert als Mittelwert (\pm Standardabweichung) sowie Median (Interquartilsabstand)

¹⁾ Nur Aktivitäten von mindestens 10 Minuten Dauer wurden in die Rechnung mit einbezogen

Legende: *COMPASS 31*, Composit Autonomic Symptom Score; *ESSDAI*, the European League Against Rheumatism Sjögren`s Syndrome Disease Activity Index; *ESSPRI*, the European League Against Rheumatism Sjögren`s Syndrome Patient Reported Index; *HADS*, Hospital Anxiety and Depression Scale, *IPAQ*, International Physical Activity Questionnaire; MET, metabolisches Äquivalent (Vielfache des Ruheumsatzes); *MFI*, Multidimensional Fatigue Inventory; *NRS*, Numerische Rating-Skala; *pSS*, primäres Sjögren Syndrom; *PSQI*, Pittsburgh Sleep Quality Index; *LWS*, Lendenwirbelsäule

1 Quantifizierung der selbstberichteten Fatigue

13 der Patient:innen stimmten der Aussage zu, an einer „anderweitig nicht erklärbaren körperlichen oder mentalen Erschöpfung, die zu einer erheblichen Reduktion des Aktivitätsniveaus führt“ zu leiden (s.a. Abbildung 30). In der NRS für Fatigue (enthalten im ESSPRI) lag die Punktzahl dabei im Median bei 4. Bei einer möglichen Punktzahl von 4-20 in jeder der fünf Subskalen des MFI, wobei eine höhere Punktzahl einer größeren Fatigueausprägung entspricht, hatten die Patient:innen im Median 12 Punkte in der Domäne „generelle Fatigue“. Boxplots der einzelnen Subskalen finden sich in Abbildung 2.

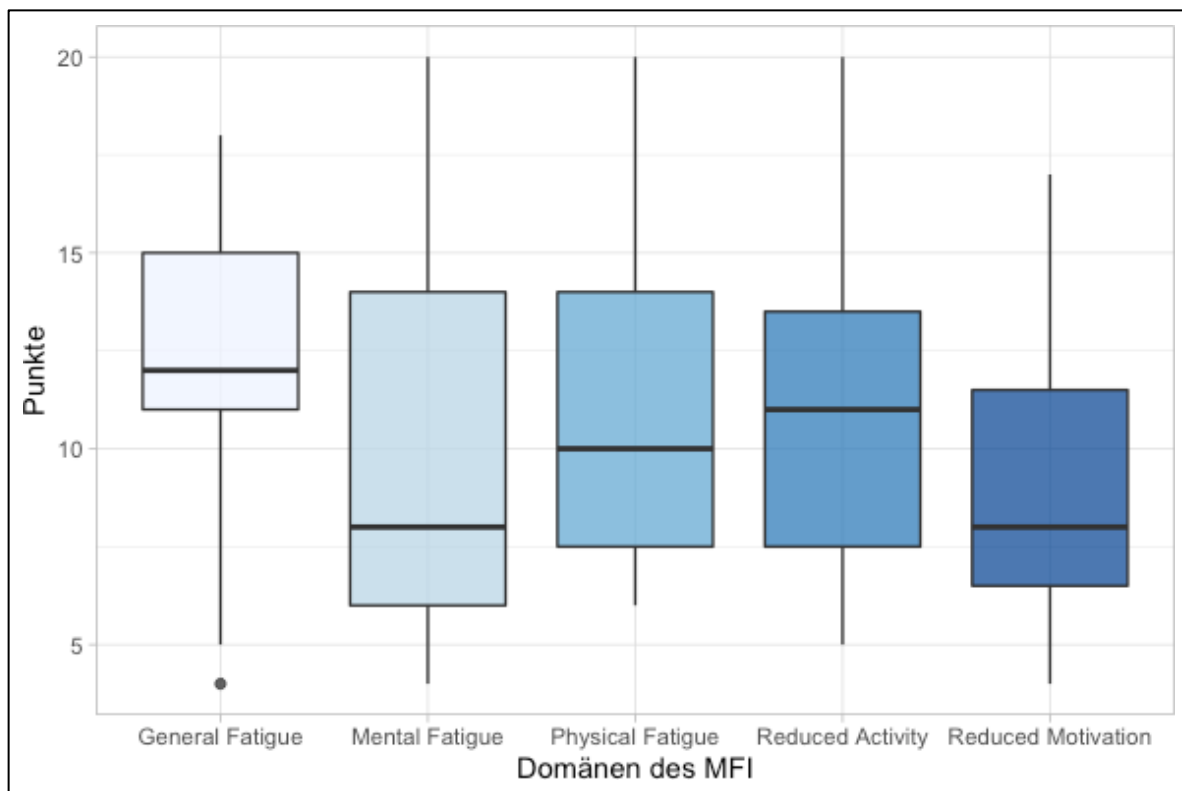


Abbildung 2 Ausprägung der Fatigue anhand der Subskalen des Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)

Zwischen dem Gesamtscore im MFI und der NRS für Fatigue bestand eine hohe Korrelation (Spearman's $\rho = .631$, $p = .004$) (s. Abbildung 3).

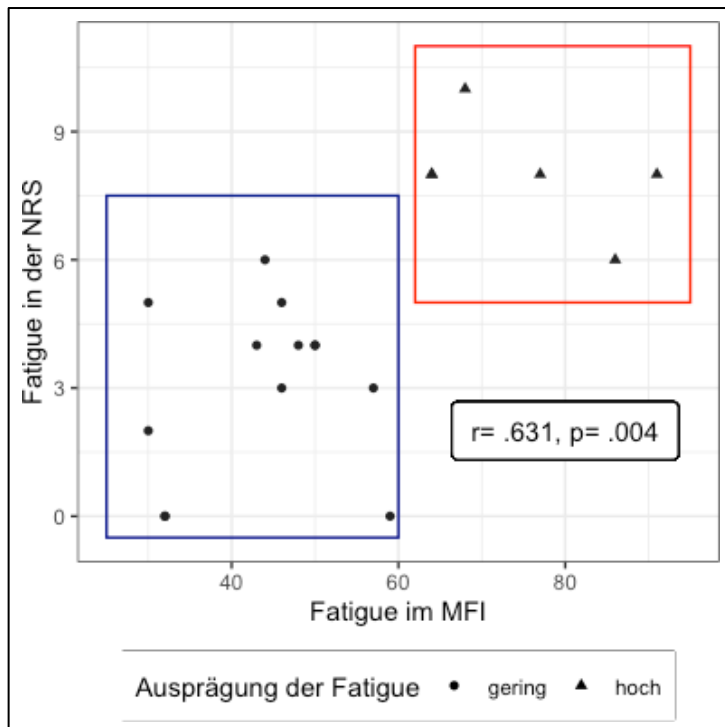


Abbildung 3 Spearman Korrelation der Fatigue im Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) und der Numerischen Rating Scale (NRS) bei Patient:innen mit mäßiger Fatigue ($n=13$) sowie starker Fatigue ($n=6$)

Bei der durchgeführten Hierarchischen Clusteranalyse (s. Abbildung 4) zeigte sich eine Clusterung der Patient:innen in eine Gruppe von 6 Patient:innen mit besonders hohen Punktwerten sowohl in der NRS als auch im MFI sowie eine zweite Gruppe von 13 Patient:innen mit einer geringen bis mittleren Fatigueausprägung. Diese Gruppen sind in Abbildung 3 graphisch dargestellt.

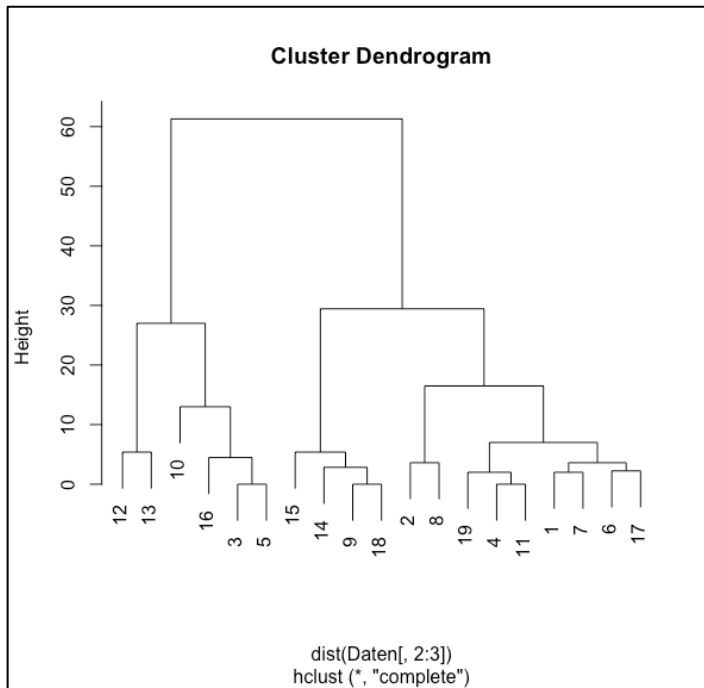


Abbildung 4 Graphische Darstellung der Hierarchischen Clusteranalyse als Dendrogramm in R

2 pSS Indizes

2.1 Deskriptive Statistik

Die Werte des ESSDAI lagen im Median bei 2 Punkten, was einer niedrigen Krankheitsaktivität (< 5 Punkten) entspricht. Bei insgesamt 4 Patient:innen lag eine moderate Krankheitsaktivität vor, nur eine Patientin hatte eine hohe Krankheitsaktivität. Diese Patientin hatte einem Score von 16 Punkten (s. Abbildung 5). Die Erhöhungen des ESSDAI bei diesen 3 Patient:innen waren vorrangig durch Lymphadenopathien sowie Blutbildveränderungen bedingt. Der ESSPRI lag bei den Patient:innen bei einer möglichen Summe zwischen 0 und 10 Punkten im Median bei 4 Punkten. (s. Abbildung 6).

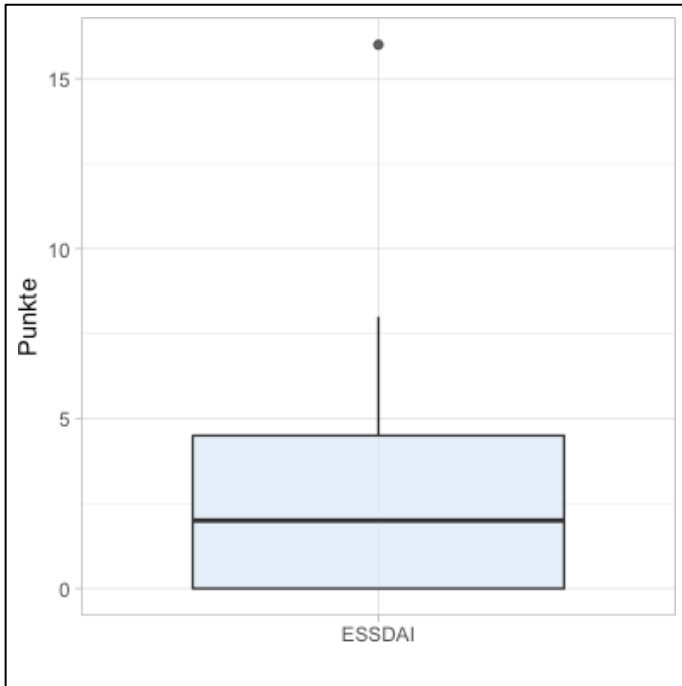


Abbildung 5 Krankheitsaktivität im EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI)

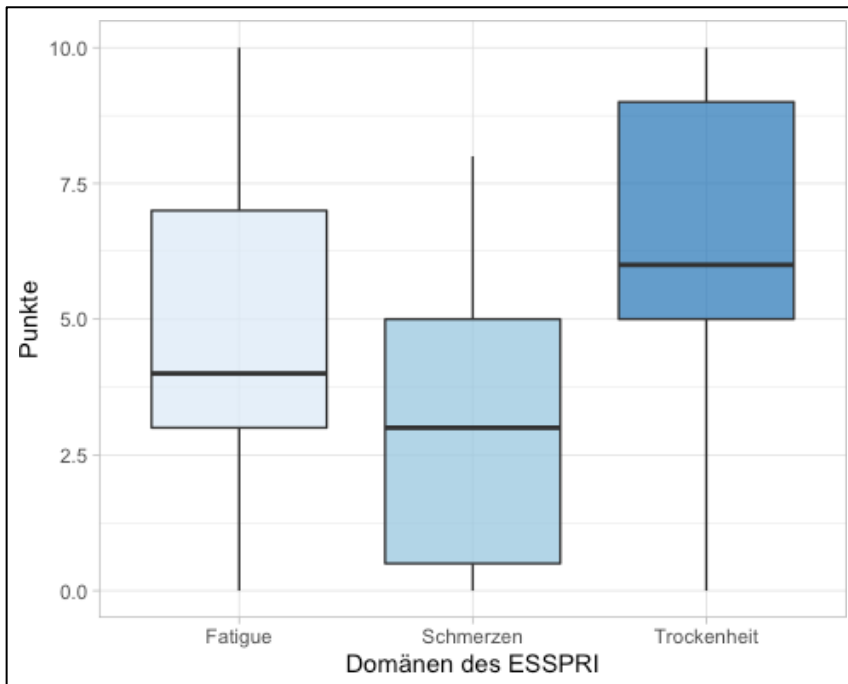


Abbildung 6 Schweregrad der einzelnen Symptome des EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI)

2.2 Krankheitsaktivität und Fatigue

Die Symptomschwere im ESSPRI korrelierte nicht signifikant mit der Krankheitsaktivität im ESSDAI (Spearman's $\rho = .188$, $p = .441$). Es gab keine signifikante Korrelation des ESSDAI mit der Fatigue im MFI (Spearman's $\rho = .331$, $p = .166$). Jedoch korrelierte der ESSPRI signifikant mit der Fatigue im MFI (Spearman's $\rho = .680$, $p = .001$) (s. Abbildung 7).

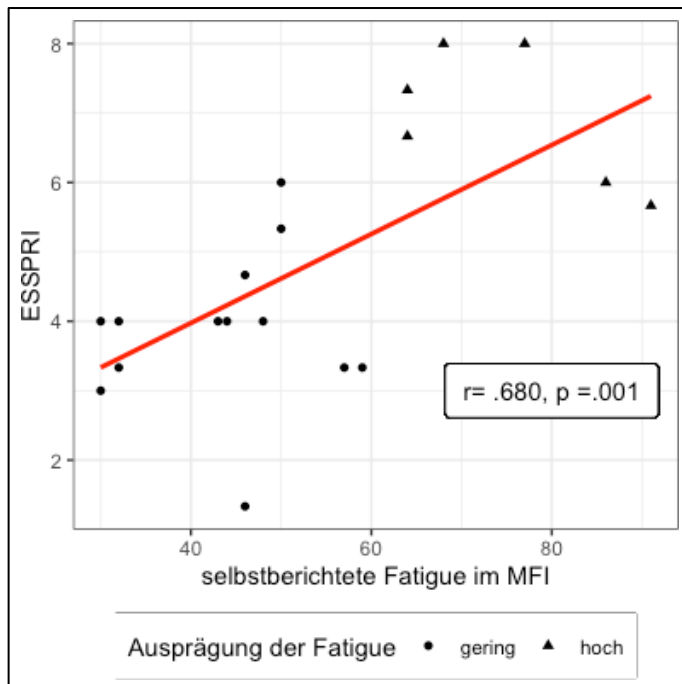


Abbildung 7 Spearman Korrelation der Symptomschere im EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI) mit der selbstberichteten Fatigue im Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)

Ein Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, um zu überprüfen, ob sich die Krankheitsaktivität im ESSDAI und Symptomschwere im ESSPRI nach der Höhe der Fatigue unterschied. Die Verteilungen der beiden Gruppen unterschieden sich nicht voneinander, Kolmogorov-Smirnov $p > .05$. Für den ESSDAI war der Unterschied der Mediane zwischen Patient:innen mit hoher (Mdn = 3,5) und geringerer Fatigue (Mdn = 2) nicht signifikant, $U=22.500$, $Z=-1.509$, $p= .131$. Für den ESSPRI gab es jedoch einen signifikanten Unterschied der Mediane der Punkte zwischen Patient:innen mit hoher (Mdn = 7) und geringerer Fatigue (Mdn = 4), $U = 1,500$, $Z = -3.327$, $p = .001$. (s. Abbildungen 8,9).

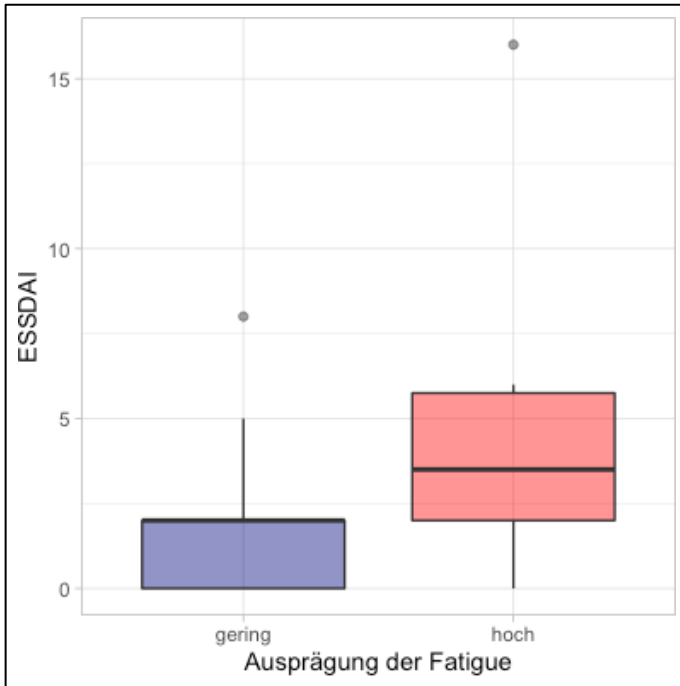


Abbildung 8 Krankheitsaktivität im EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) bei Patient:innen mit geringer und hoher Fatigue

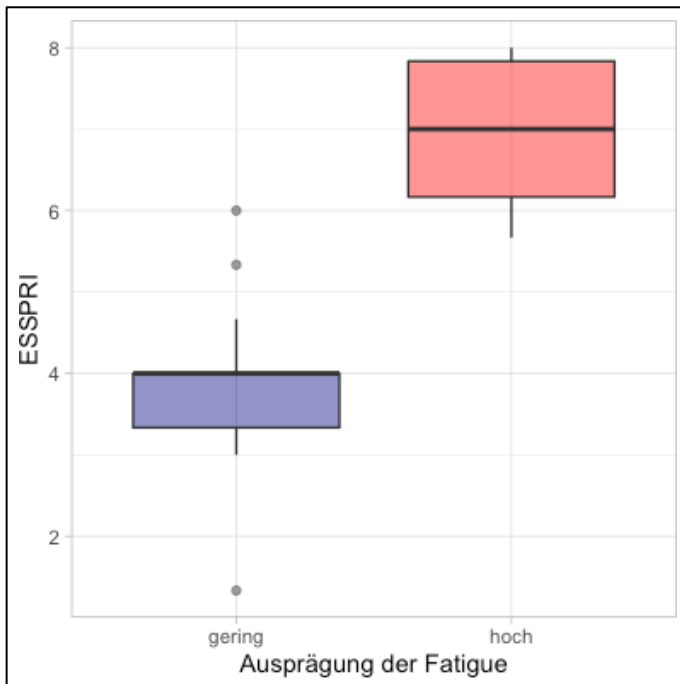


Abbildung 9 Symptomschwere im EULAR Sjögren's Syndrom Patient Reported Index (ESSPRI) bei Patient:innen mit geringer und hoher Fatigue

3 Schmerzen und Xerostomie

3.1 Deskriptive Statistik

In der NRS „Schmerz“ gaben die Patient:innen im Median 3 an, während der Median für die NRS „Trockenheit“ bei 6 lag (s. Abbildung 6), nur 3 der Patient:innen gaben weniger als 5 Punkte für „Trockenheit“ an.

3.2 Schmerzen, Xerostomie und Fatigue

Es gab eine signifikante Korrelation der NRS „Schmerz“ mit der Fatigue im MFI (Spearman's $\rho = .460$, $p = .047$) (s. Abbildung 10, die NRS „Trockenheit“ korrelierte nicht signifikant mit der Fatigue im MFI (Spearman's $\rho = .211$, $p = .386$) (s. Abbildung 11).

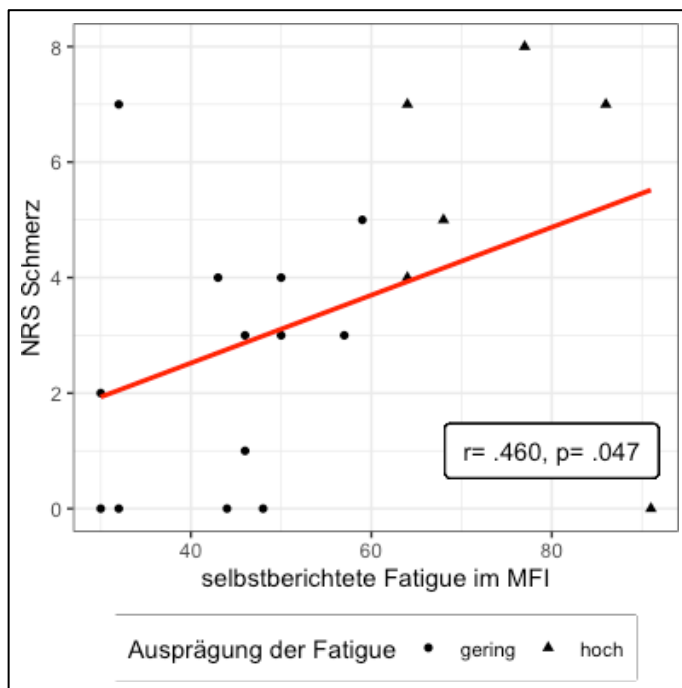


Abbildung 10 Spearman Korrelation der Schmerzstärke in der Numeric Rating Scale (NRS) und der Fatigueausprägung im Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)

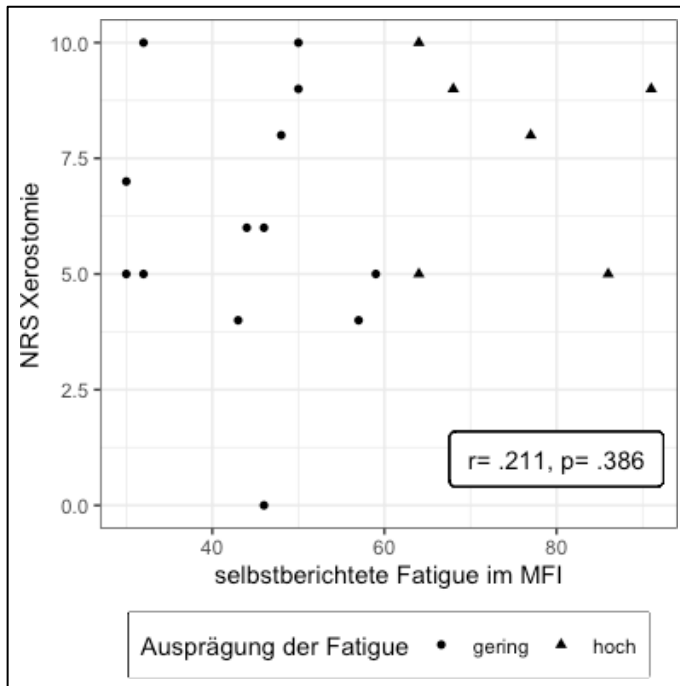


Abbildung 11 Spearman Korrelation von Xerostomie in der Numeric Rating Scale (NRS) mit der Ausprägung der Fatigue im Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)

Ein Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, um zu überprüfen, ob sich die Ausprägung der Schmerzen und Xerostomie nach der Höhe der Fatigue unterschied. Die Verteilungen der beiden Gruppen unterschieden sich nicht voneinander, Kolmogorov-Smirnov $p > .05$. Für die NRS „Xerostomie“ war der Unterschied der Mediane zwischen Patient:innen mit hoher (Mdn = 8.5) und geringerer Fatigue (Mdn = 6) nicht signifikant, $U=26.500$, $Z=-1.112$, $p= .266$. Für die NRS „Schmerz“ gab es jedoch einen signifikanten Unterschied der Mediane der Punkte zwischen Patient:innen mit hoher (Mdn = 6) und geringerer Fatigue (Mdn = 3), $U = 16,500$, $Z = -2.003$, $p = .045$ (s. Abbildung 12).

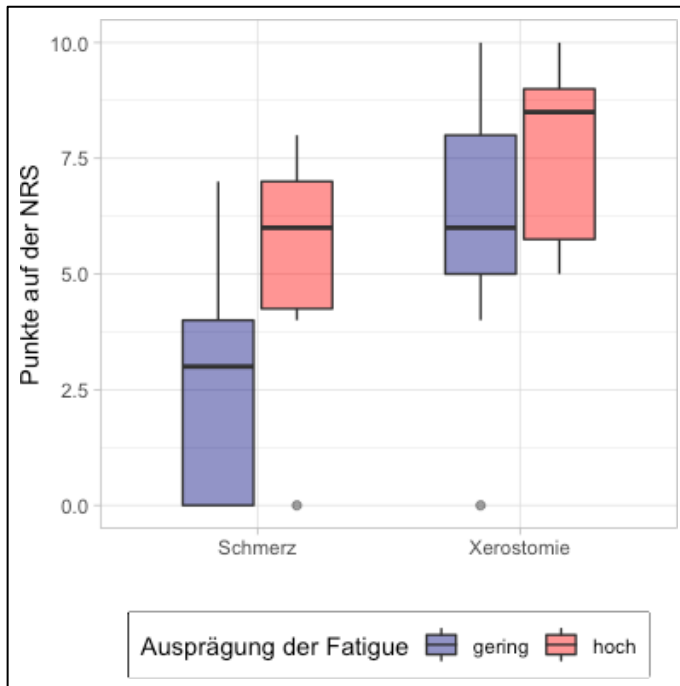


Abbildung 12 Schmerzen und Xerostomie in der Numeric Rating Scale (NRS) bei Patient:innen mit geringer und hoher Fatigue

4 Angst und Depression

4.1 Deskriptive Statistik

Im HADS wiesen die Werte bei 21,1% der Patient:innen auf eine mittlere bis moderate Angststörung (Werte >10) hin, bei 10,5 % auf eine mittlere bis moderate Depression (s. Abbildung 13). Eine schwere Angststörung oder Depression lag bei keiner der Patient:innen vor.

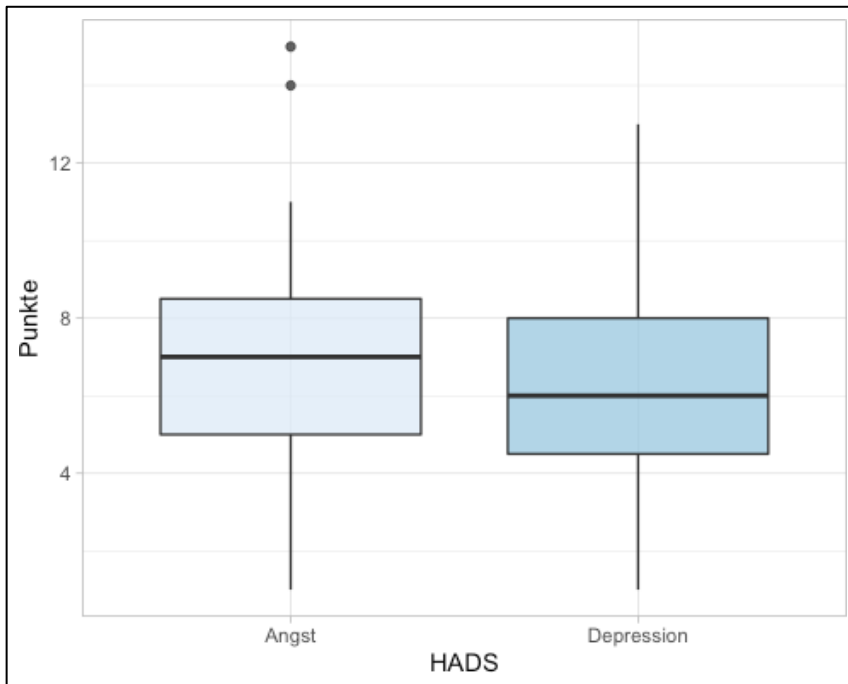


Abbildung 13 Ausprägung der Subskalen Angst und Depression in der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

4.2 Depression und Fatigue

Es zeigte sich eine starke Korrelation zwischen dem Gesamtscore des HADS und der selbstberichteten Fatigue im MFI (Spearman's $\rho=.565$; $p=.012$) (s. Abbildung 14), sowie nur des Depressions-Anteils des Scores mit dem MFI (Spearman's $\rho=.559$; $p=.013$); mit nur dem Teil für Angst allein gab es keine signifikante Korrelation (Spearman's $\rho=.385$; $p=.104$). Ein Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, um zu überprüfen, ob sich die Punktzahl im HADS nach Höhe der Fatigue unterschied. Die Verteilungen der beiden Gruppen unterschieden sich nicht voneinander, Kolmogorov-Smirnov $p >.05$. Es gab einen signifikanten Unterschied der Mediane der Punkte im HADS zwischen

Patient:innen mit hoher (Mdn = 16,5) und geringerer Fatigue (Mdn = 9), $U = 11.50$, $Z = -2.421$, $p = .015$. (s. Abbildung 15).

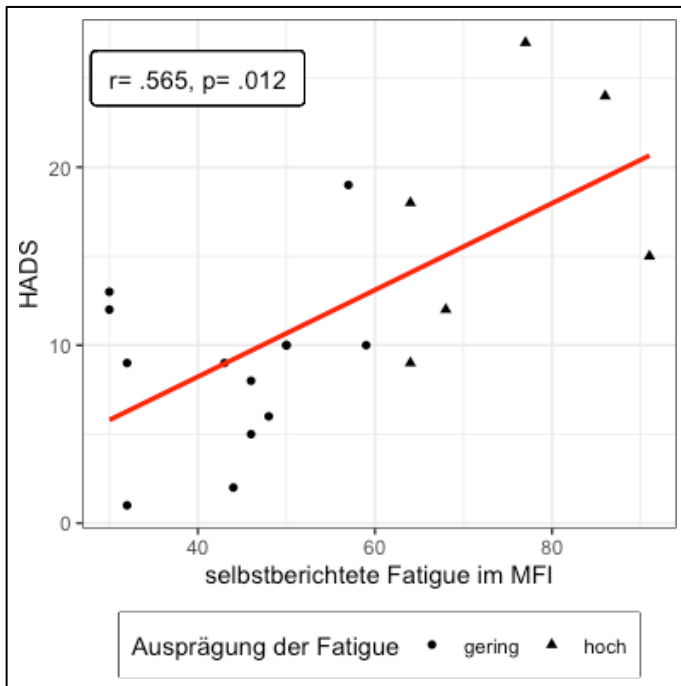


Abbildung 14 Spearman Korrelation von Depression und Angst im Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) und der Ausprägung der Fatigue im Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)

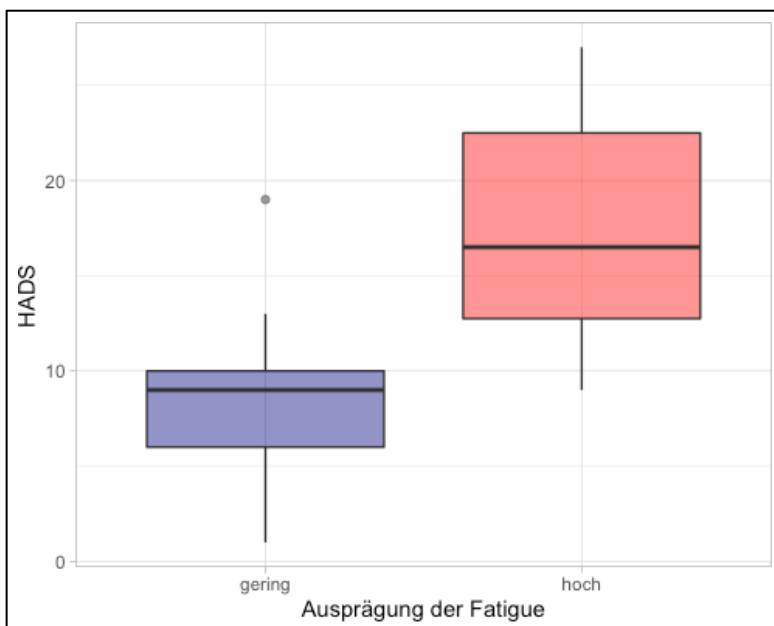


Abbildung 15 Angst und Depression im Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) bei Patient:innen mit geringer und hoher Fatigue

5 Schlafqualität

5.1 Deskriptive Statistik

Die Werte des PSQI lagen im Median bei 8 Punkten (s. Abbildung 16), was einer durchschnittlich schlechten Schlafqualität entspricht, nur weniger als ein Viertel der Patient:innen hatte eine gute Schlafqualität (<5 Punkte). Bei 42,1% der Patient:innen lag laut PSQI eine Schlafstörung vor (≥ 10 Punkte).

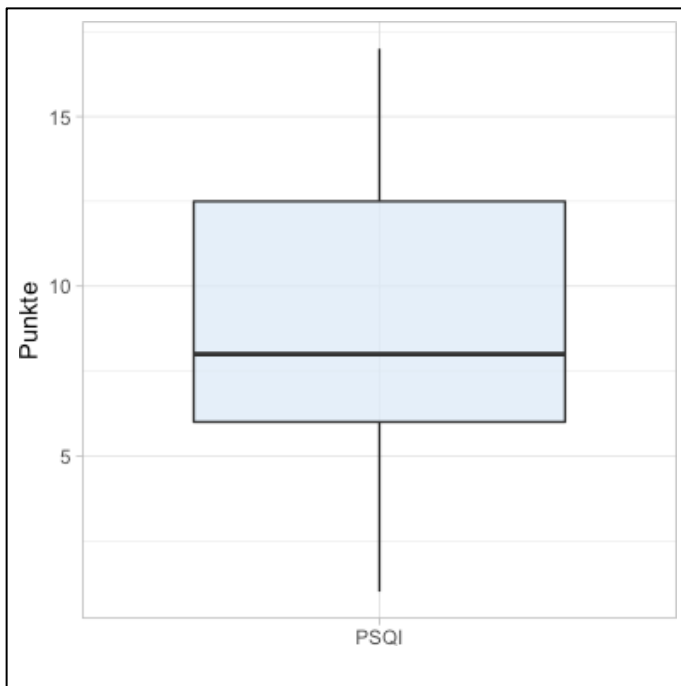


Abbildung 16 Schlafqualität im Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI)

5.2 Gestörter Schlaf und Fatigue

Es zeigte sich eine starke Korrelation zwischen der Schlafqualität im PSQI und der selbstberichteten Fatigue im MFI (Spearman's $\rho = .678$; $p = .001$) (s. Abbildung 17).

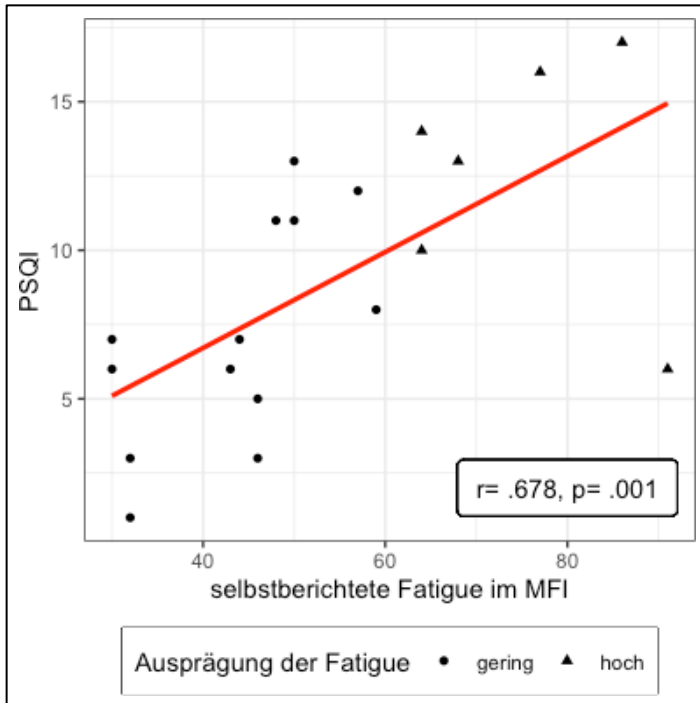


Abbildung 17 Spearman Korrelation von Schlafqualität im Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) und Fatigue im Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)

Ein Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, um zu überprüfen, ob sich die Schlafqualität im PSQI nach Höhe der Fatigue unterschied. Die Verteilungen der beiden Gruppen unterschieden sich nicht voneinander, Kolmogorov-Smirnov $p > .05$. Es gab einen signifikanten Unterschied der Mediane der Punkte im PSQI zwischen Patient:innen mit hoher (Mdn = 13,5) und geringerer Fatigue (Mdn = 7), $U = 12.50$, $Z = -2.332$, $p = .020$. (s. Abbildung 18).

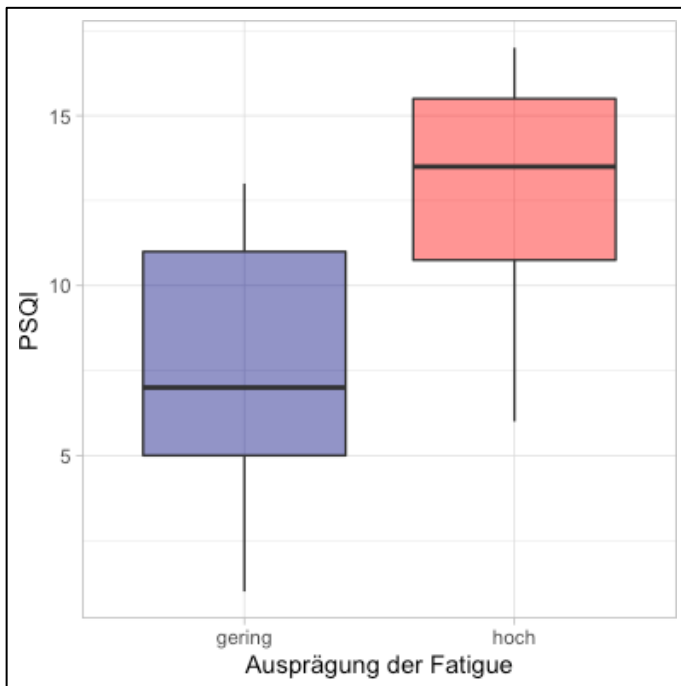


Abbildung 18 Schlafqualität im Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) bei Patient:innen mit geringer und hoher Fatigue

6 Alltagsaktivität

6.1 Deskriptive Statistik

Im IPAQ-SF zeigten nur 2 der Patient:innen eine geringe physische Aktivität in der letzten Woche vor der Untersuchung, alle anderen Patient:innen hatten ein mindestens moderates Aktivitätsniveau, welches über dem minimal empfohlenen Aktivitätslevel für Erwachsene liegt. Mehr als die Hälfte der Patient:innen hatte ein hohes Aktivitätsniveau (s. Abbildung 19).

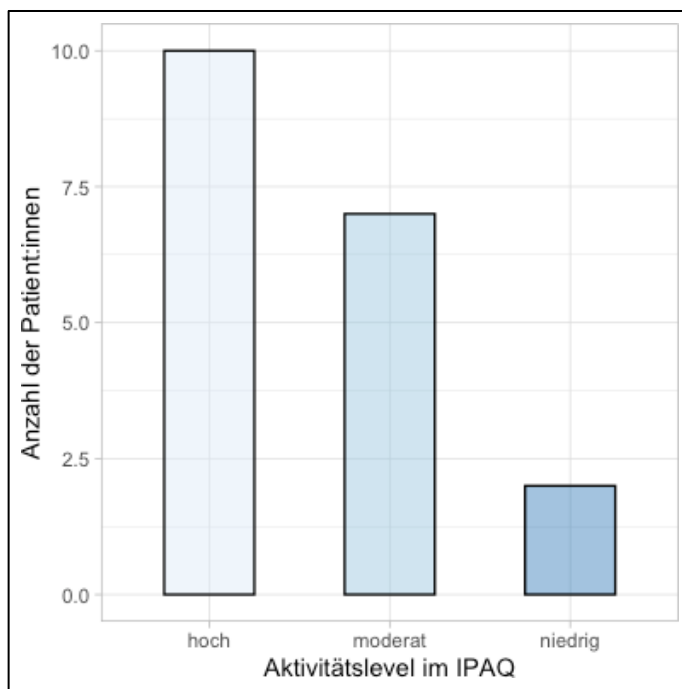


Abbildung 19 Aktivitätslevel der Patient:innen anhand des International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-SF)

Im Median hatten die Patienten 3492 MET-Minuten¹ (s. Abbildung 20). Es gab einen Ausreißer mit 19.278 MET-Minuten pro Woche. Diese Patientin gab an, an jedem Tag der Woche über 3 Stunden hochintensive und über 3 Stunden moderate Aktivität auszuüben sowie zusätzlich über drei Stunden am Tag zu gehen. Der Ausreißer wurde aus der weiteren Analyse ausgenommen, da diese Angaben unplausibel erschienen.

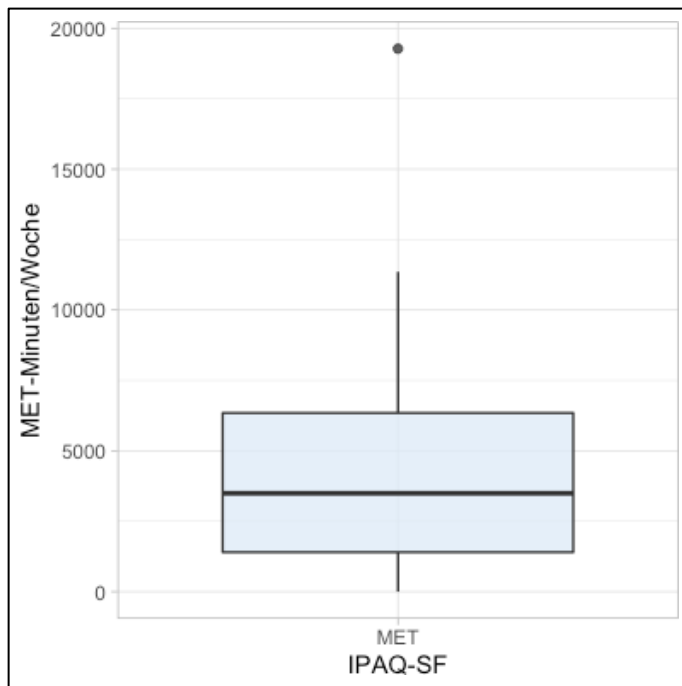


Abbildung 20 MET-Minuten¹ pro Woche anhand des International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-SF)

¹ Eine Möglichkeit der Quantifizierung der Aktivität als kontinuierlicher Score anhand des IPAQ-SF besteht in der Gewichtung der verschiedenen Aktivitäten anhand des erforderlichen Energieaufwands beschrieben als metabolisches Äquivalent (MET). Dabei wird je nach Schwere der Aktivität ein Faktor vergeben. Eine MET-Minute ergibt sich aus der Multiplikation des MET Scores mit der Anzahl der ausgeübten Minuten; z.B.:
*MET-Minuten/Woche für "Gehen" = 3,3 * Minuten, die am Tag gegangen wurde * Tage an denen gegangen wurde*

6.2 Alltagsaktivität und Fatigue

Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der MET-Minuten pro Woche und der Punktzahl im MFI (Spearman's $\rho = -.299$; $p = .288$) (s. Abbildung 21).

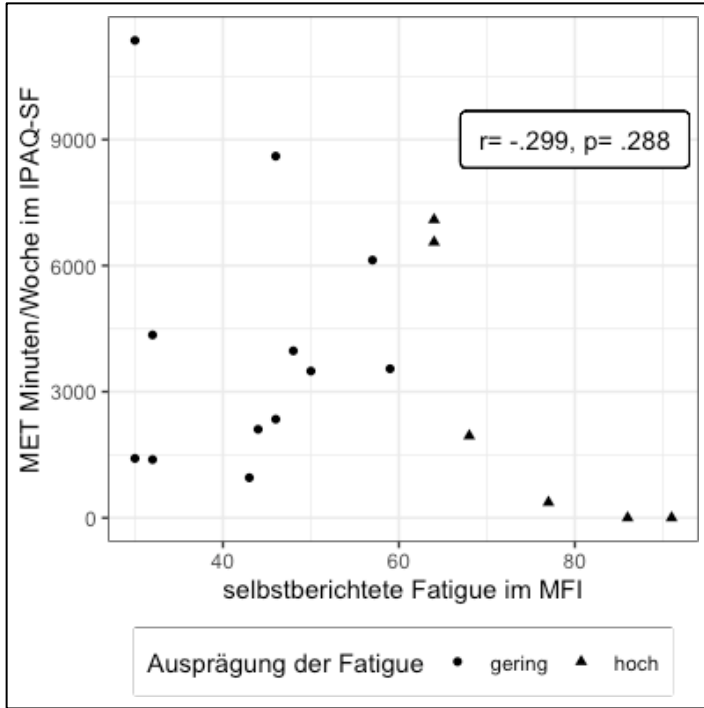


Abbildung 21 Spearman Korrelation der MET-Minuten¹ pro Woche anhand des International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-SF) und der Fatigue im Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)

Ein Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, um zu überprüfen, ob sich die Punktzahl im MFI nach Aktivitätslevel unterschied. Die Verteilungen der Gruppen unterschieden sich nicht voneinander, Kolmogorov-Smirnov $p > .05$. Es zeigte sich bei den Patient:innen mit einem geringeren Aktivitätslevel ein signifikant höherer MFI (Mdn= 88,5) als bei Patient:innen mit einem moderaten (Mdn = 44) oder hohen Aktivitätslevel (Mdn =50), $U = .00$, $Z = -2.049$, $p = .040$ und $U = .00$, $Z = -2.126$, $p = .033$ (s. Abbildung 22).

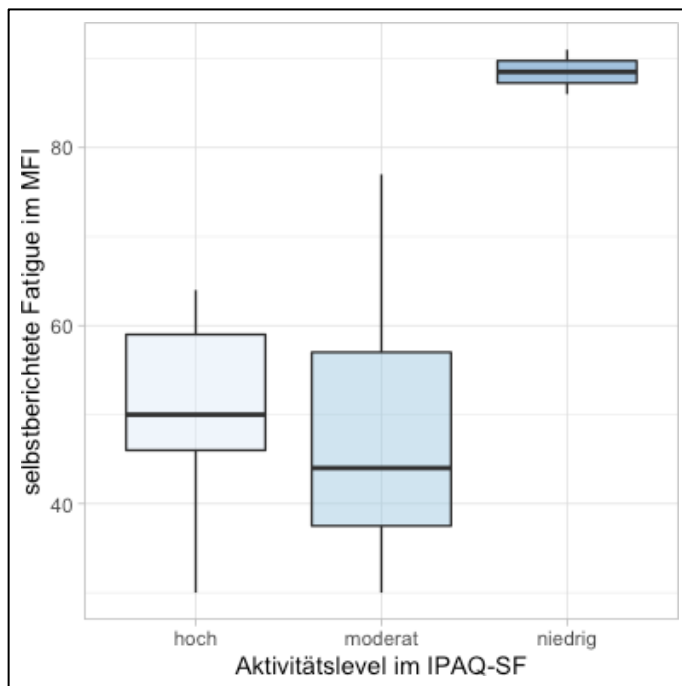


Abbildung 22 Vergleich der Fatigue im Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) bei Patient:innen mit hohem, moderatem und geringem Aktivitätslevel anhand des International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-SF)

Um zu überprüfen, ob sich andersherum die Aktivität in MET-Minuten pro Woche nach der Ausprägung der Fatigue unterschied, wurde ebenfalls ein Mann-Whitney-U-Test berechnet. Die Verteilungen der Gruppen unterschieden sich hier nicht voneinander, Kolmogorov-Smirnov $p > .05$. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, $U = 23.00$, $Z = -1.218$, $p = .223$ (s. Abbildung 23).

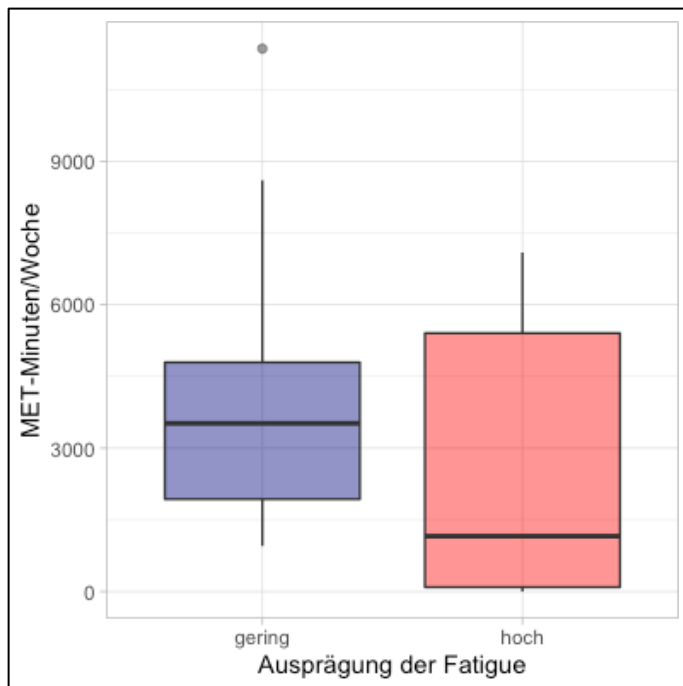


Abbildung 23 Vergleich der MET-Minuten pro Woche anhand des International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-SF) bei Patient:innen mit geringer und hoher Fatigue

7 Knochendichte

7.1 Deskriptive Statistik

In der Knochendichtemessung der LWS, des linken und rechten Femurs (s. Abbildung 24) zeigten sich bei 7 der Proband:innen normwertige T-Werte; bei 10 Patient:innen bestand bei T-Werten < -1 eine Osteopenie, bei 2 Patient:innen bei T-Werten $< -2,5$ eine Osteoporose.

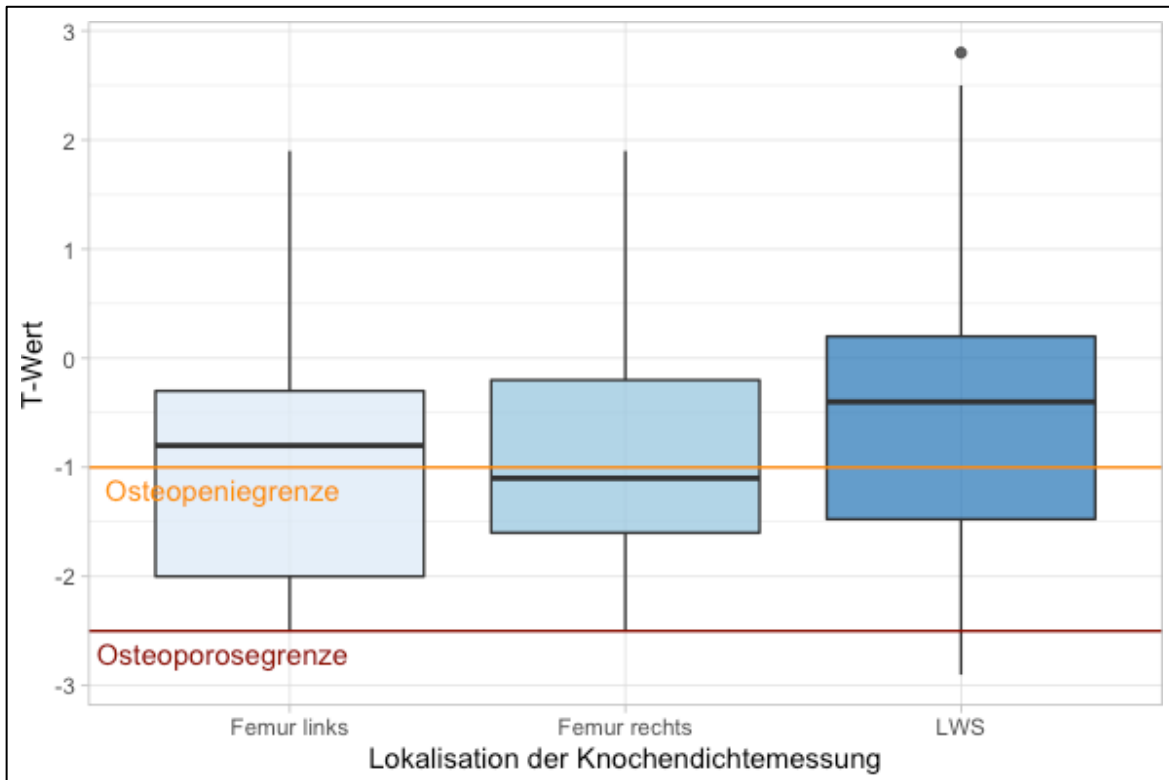


Abbildung 24 T-Werte der Knochendichtemessung der Lendenwirbelsäule, des rechten und linken Femurs

7.2 Knochendichte und Fatigue

Es gab keine signifikante Korrelation zwischen der selbst berichteten Fatigue im MFI und der Knochendichtemessung der LWS (Spearman's $\rho=.220$; $p=.379$), des linken (Spearman's $\rho=.360$; $p=.256$) oder rechten Femurs (Spearman's $\rho=.125$; $p=.631$) (s. Abbildung 25). Auch zwischen den Patient:innen mit hoher und geringerer Fatigue unterschied sich die Knochendichte im Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant (s. Abbildung 26).

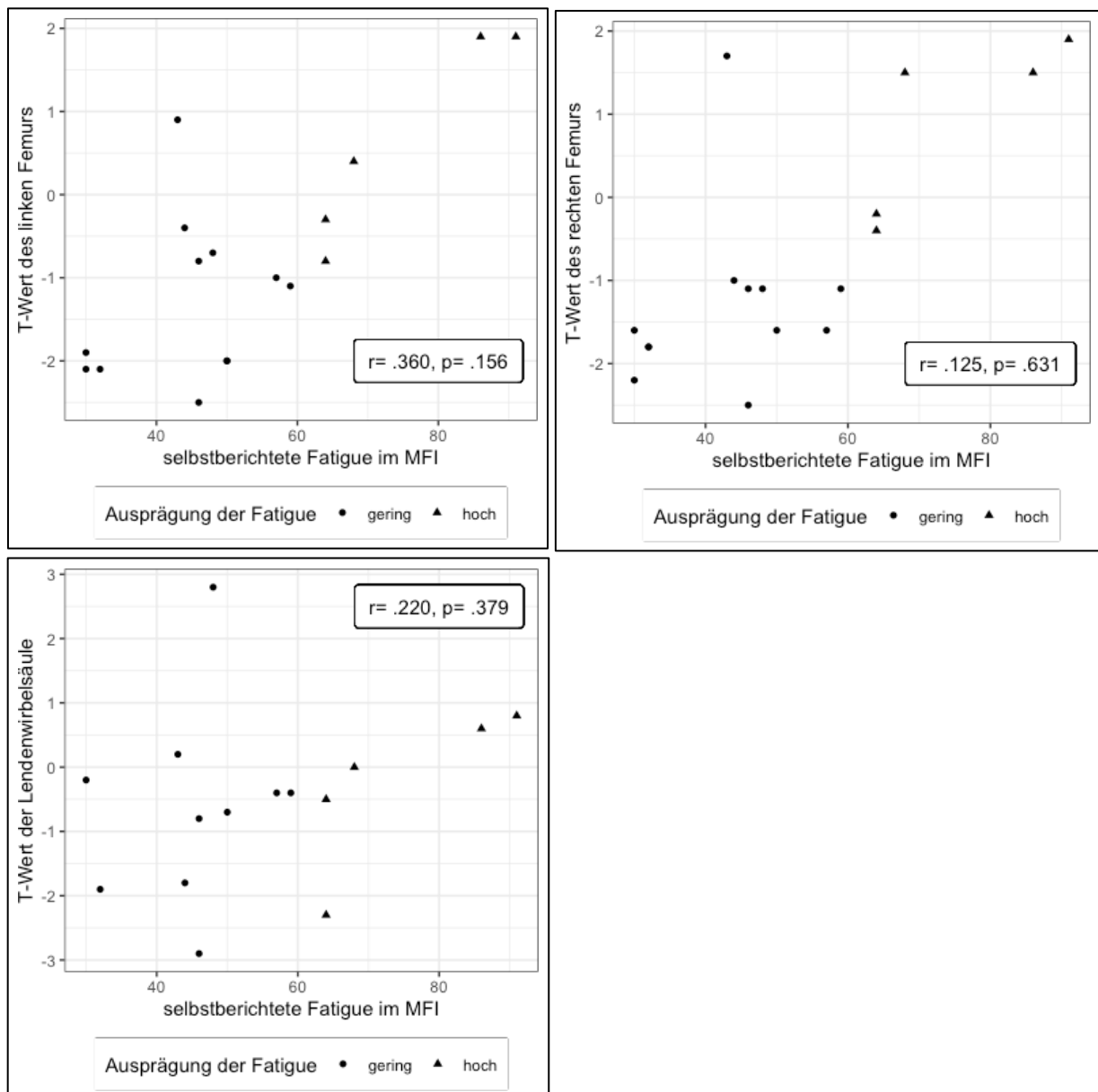


Abbildung 25 Spearman Korrelation der T-Werte der Knochendichtemessung und der selbstberichteten Fatigue im MFI

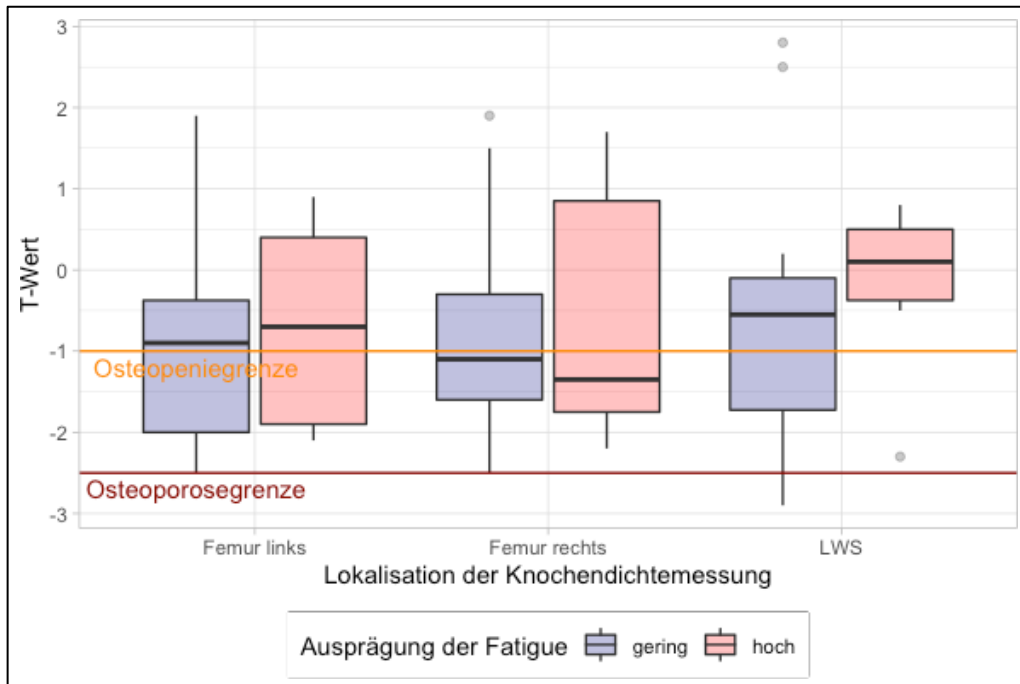


Abbildung 26 T-Werte der Knochendichtemessung bei Patient:innen mit geringerer und hoher Fatigue nach Lokalisation

8 Autonome Symptome

8.1 Deskriptive Statistik

Im Median hatten die Patient:innen einen COMPASS 31-Score von 18,21 Punkten. Im Vergleich zu 20 gesunden Proband:innen, die zur Validierung der deutschen Übersetzung ebenfalls die deutsche Version des COMPASS 31 beantworteten (99), war der Score der Sjögren-Patient:innen im Mittel um 13,7 Punkte höher; sie hatten im Mittel einen Score von 24,9 Punkten (s. Abbildung 27).

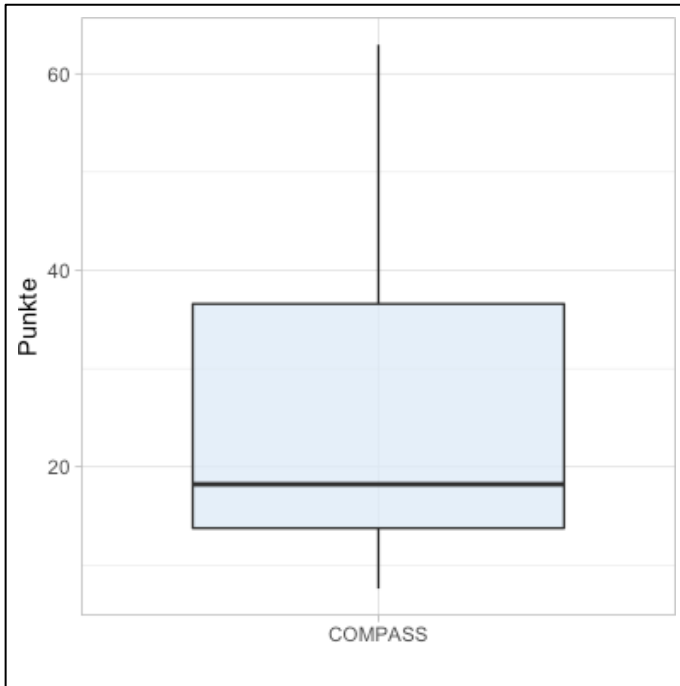


Abbildung 27 Schweregrad autonomer Symptome im Composit Autonomic Symptom Score (COMPASS 31

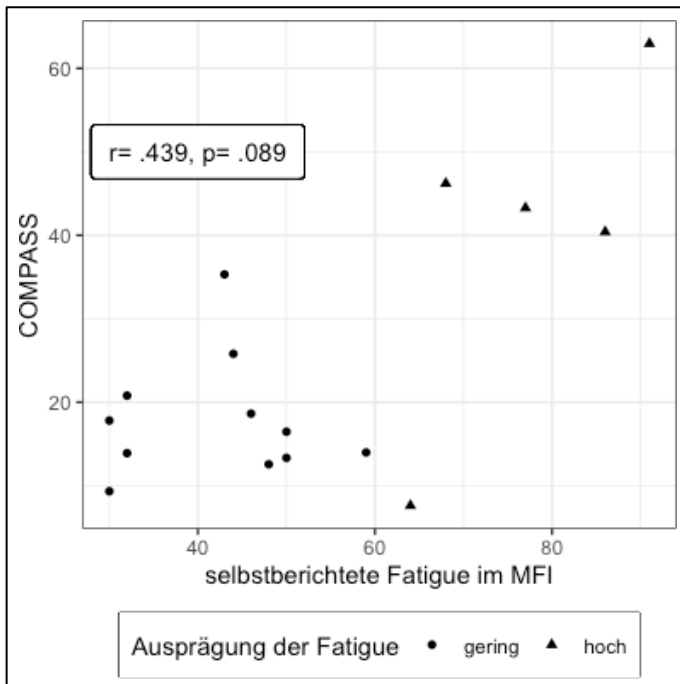


Abbildung 28 Spearman Korrelation der autonomen Symptome im Composit Autonomic Symptom Score (COMPASS31) und der Fatigue im Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)

8.2 Autonome Dysfunktion und Fatigue

Die Korrelation zwischen der selbst berichteten Fatigue im MFI und der Punktzahl im COMPASS 31 war statistisch nicht signifikant (Spearman's $\rho = .439$; $p = .089$) (s. Abbildung 28).

Weiterhin wurde ein Mann-Whitney-U-Test berechnet, um zu überprüfen, ob sich die Punktzahl im COMPASS 31 nach der Ausprägung der Fatigue unterschied. Die Verteilungen der Gruppen unterschieden sich nicht voneinander, Kolmogorov-Smirnov $p > .05$. Der Unterschied zwischen den Patient:innen mit geringerer Fatigue (Mdn = 16) und den Patient:innen mit höherer Fatigue (Mdn = 43) war ebenfalls nicht signifikant, $U = 11.00$, $Z = -1.869$, $p = .062$. In Abbildung 29 findet sich eine graphische Darstellung der Gruppenunterschiede in Bezug auf die Punkte in den einzelnen Subdomänen des COMPASS 31.

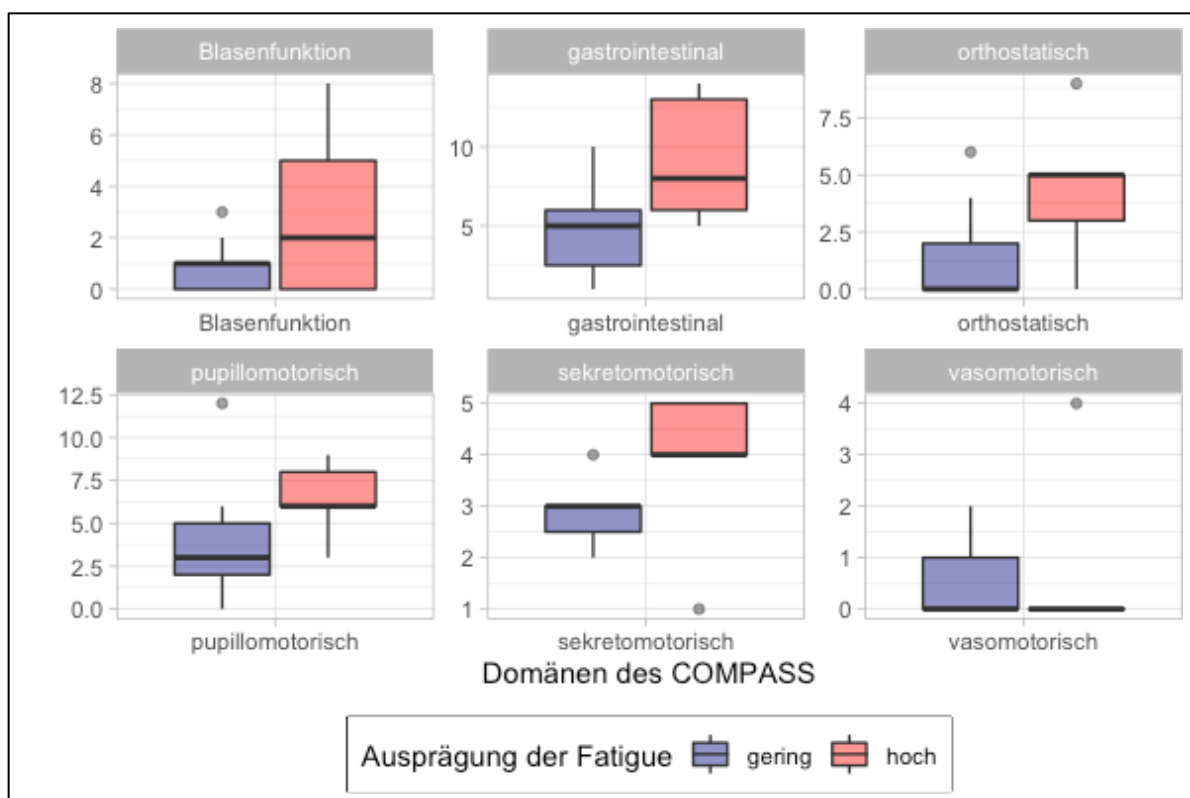


Abbildung 29 Vergleich autonomer Symptome im Composite Autonomic Symptom Score (COMPASS31) bei Patient:innen mit gering und hoher Fatigue

9 Übersicht der mit Fatigue assoziierten Parameter

In Tabelle 10 findet sich eine Übersicht über die Korrelationskoeffizienten der erhobenen Daten mit der selbstberichteten Fatigue im MFI sowie ein Vergleich der Mediane der Gruppen mit größerer und geringerer Fatigue, wie sie sich aus der unter 1 beschriebenen Clusteranalyse ergeben haben.

Tabelle 10 Spearman Korrelationskoeffizienten der erhobenen Parameter mit der Ausprägung der Fatigue im Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) Mediane der Gruppe mit geringer und hoher Fatigue

Parameter	Spearman's ρ - Korrelation mit dem MFI	Median der Gruppe mit geringer Fatigue	Median der Gruppe mit hoher Fatigue
Alter (Jahre)	.077	60	68.5
Krankheitsdauer (Jahre)	-.143	7	7.5
pSS Indizes			
ESSDAI	.331	2	3.5
ESSPRI	.680**	4**	7**
Fatigue			
MFI		46**	72.5**
NRS Fatigue	.631**	4**	8**
NRS Schmerz	.460*	3*	6*
NRS Trockenheit	.211	6	8.5
HADS	.565*	9*	16.5*
Depression	.559*	3*	8*
Angst	.385	6	9
PSQI	.678**	7*	13.5*
COMPASS 31	.439	16.46	43.27

Parameter	Spearman's ρ - Korrelation mit dem MFI	Median der Gruppe mit geringer Fatigue	Median der Gruppe mit hoher Fatigue
Knochendichte (T-Wert)			
LWS	.220	-0.7	0
Linker Femur	.360	-0.8	-0.7
Rechter Femur	.125	-1.1	-1.1
IPAQ			
MET-Minuten/Woche ¹⁾	-.299	3519	1158

Spearman-Korrelationskoeffizienten der Parameter mit der selbstberichteten Fatigue im MFI wurden berechnet. Zum Vergleich zwischen den Gruppen mit größerer und geringerer Fatigue unter den pSS wurde nach Mann-Whitney-U-getestet. Fettdruck: Signifikante Korrelation.

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant.

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant.

¹⁾ Nur Aktivitäten von mindestens 10 Minuten Dauer wurden in die Rechnung mit einbezogen

Legende: *pSS*, primäres Sjögren Syndrom; *ESSDAI*, the European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Disease Activity Index; *ESSPRI*, the European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Patient Reported Index; MET, metabolisches Äquivalent (Vielfache des Ruheumsatzes); *MFI*, Multidimensional Fatigue Inventory; *VAS*, Visuelle Analogskala; *HADS*, Hospital Anxiety and Depression Scale; *PSQI*, Pittsburgh Sleep Quality Index; *COMPASS 31*, Composit Autonomic Symptom Score; *LWS*, Lendenwirbelsäule

10 Überschneidungen zum ME/CFS

72% der Patient:innen gaben an, an einer ausgeprägten Fatigue-Symptomatik zu leiden. Während alle der Kategorien der CCC von einem Teil der Patient:innen erfüllt wurden (s. Abbildung 30), erfüllten nur 30 % der Patient:innen, die Fatiguesymptome bejahten, alle Kategorien der CCC. Insbesondere bei dem obligatorisch zu erfüllenden Kriterium 1b - das Anhalten der Fatigue-Symptome für mehr als 24 Stunden-, fiel eine geringe Zustimmung auf.

Hier stimmten nur 35,7 % der von Fatigue betroffenen Patient:innen zu, der Rest gab eine kürzere Dauer des Symptomatik an.

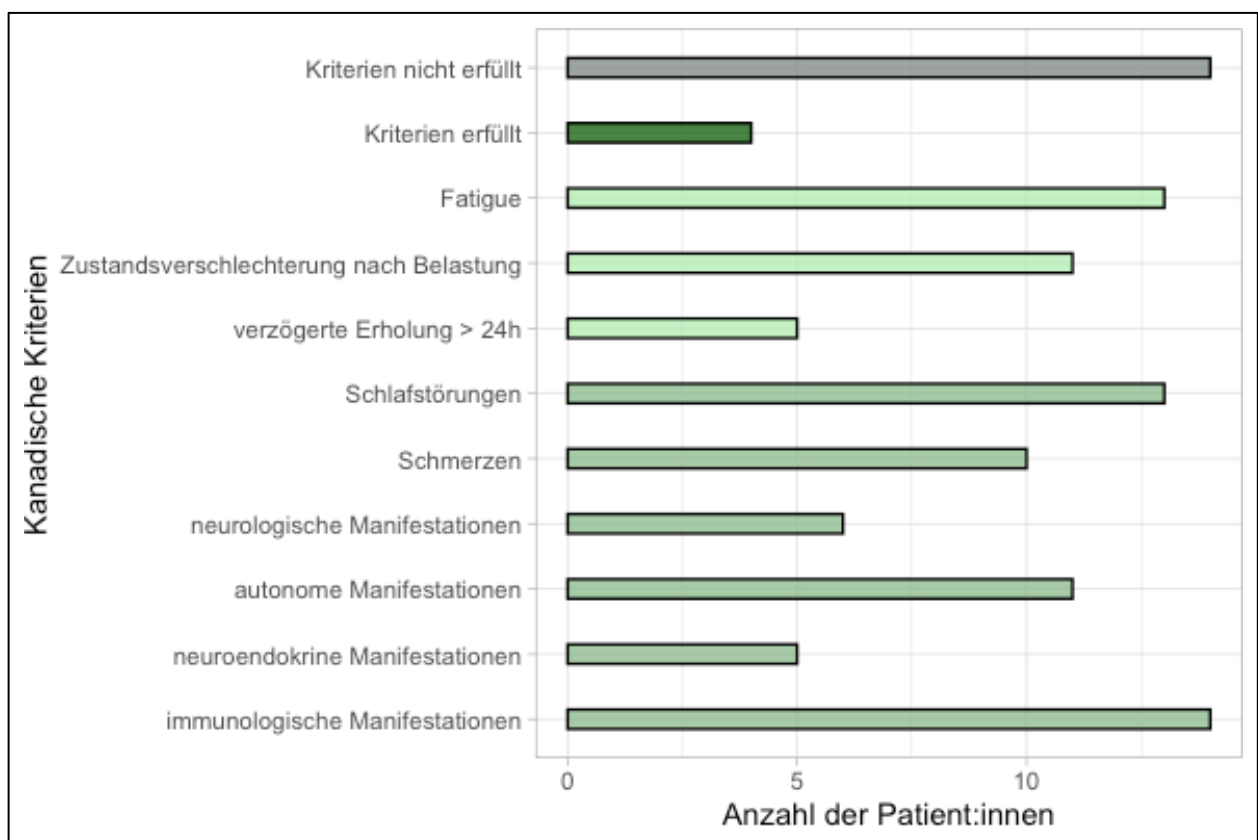


Abbildung 30 Anzahl der Patient:innen mit pSS, die mind. 1 Kriterium der Kategorie der Kanadischen Kriterien erfüllen (mind. 2 bei neurologischen Manifestationen)

hellgrün: obligate Kriterien der Fatiguesymptomatik, *dunkelgrün*: weitere abgefragte Symptomkomplexe

Auf die zusätzliche Frage hin, ob sich die Fatigue durch explizit körperliche Belastung wie Sport verändern würde, gaben 33% keine Veränderung an, 17% eine Zunahme der Symptomatik und 28% eine Beschwerdeminderung an (s. Abbildung 31).

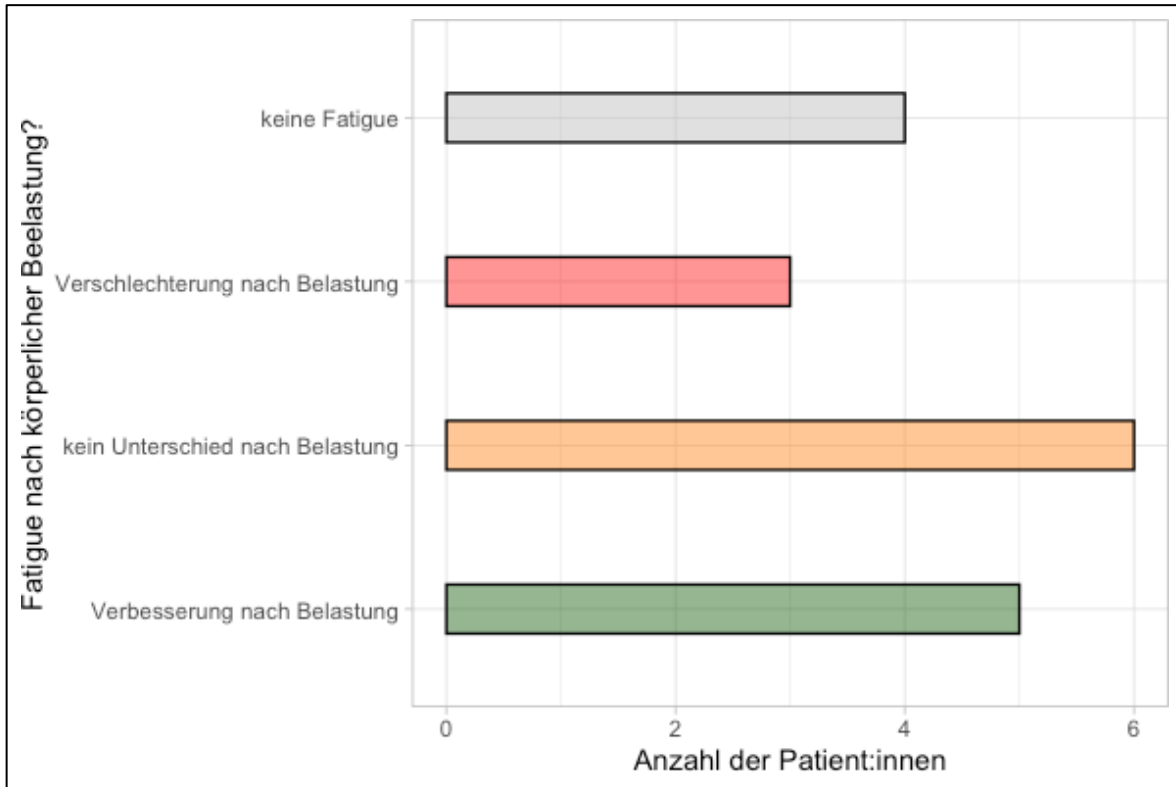


Abbildung 31 Anzahl der Patient:innen mit pSS, die eine Veränderung ihrer Fatiguesymptomatik nach körperlicher Belastung angaben

11 Handkraftmessung

11.1 Deskriptive Statistik

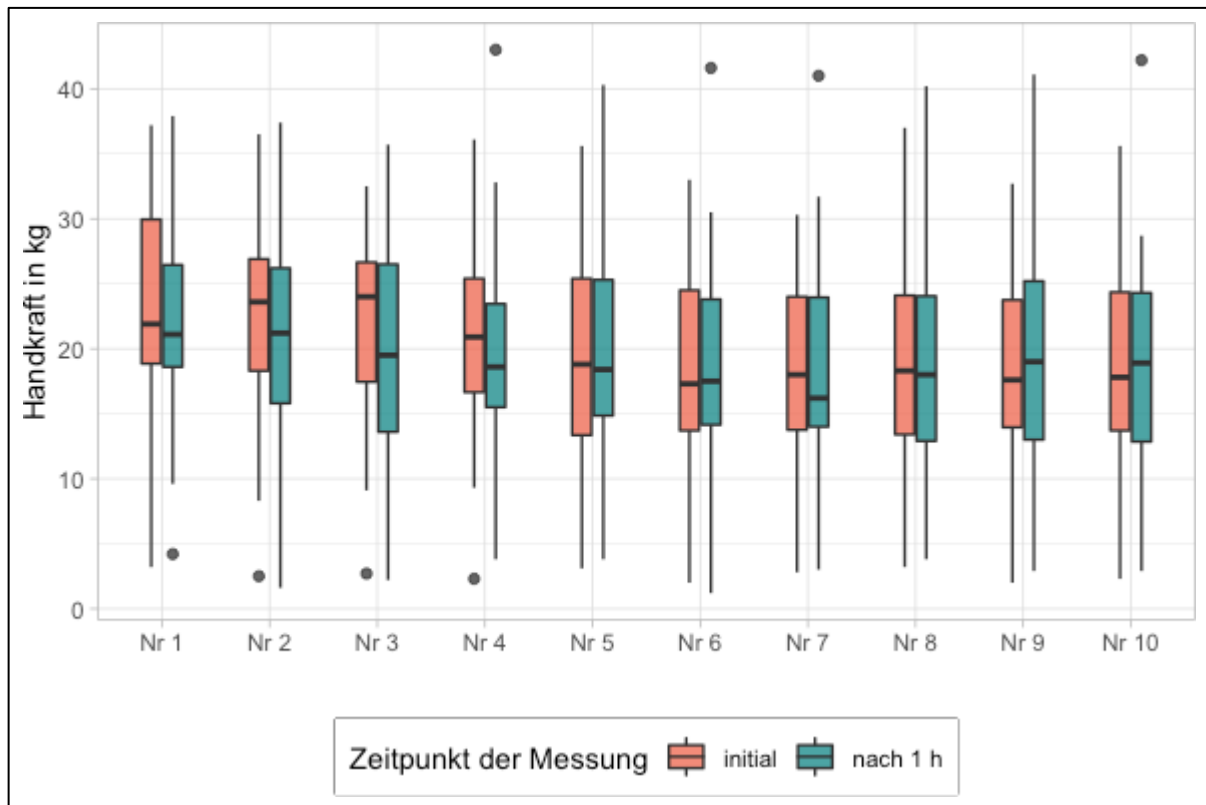


Abbildung 32 Ergebnisse der Handkraftmessungen initial und nach 1 Stunde

Die maximale Handkraft (F_{max}) der Patient:innen lag initial im Median bei 25,7 kg und nach einer Stunde bei 21,2 kg (s. Abbildung 33). F_{max} unterschied sich nicht signifikant zwischen der initialen Messung und der Messung nach einer Stunde ($t(18) = 2.01$; $p = .06$). Die durchschnittliche Handkraft (F_{mean}) der Patient:innen lag bei der initialen Messung im Median bei 20,18 kg und nach einer Stunde bei 19,3 kg (s. Abbildung 33), auch hier gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Messungen ($t(18) = 1.19$; $p = .25$). Dabei lag die durchschnittliche Handkraft bei 46% der Patient:innen unter dem vom Hersteller des Dynamometers angegebenen alters- und geschlechtsabhängigen Normbereich.

Die Fatigue Ratio ($\frac{F_{max}}{F_{mean}}$) lag im Median bei 1,18 in der ersten Messreihe und 1,11 in der zweiten Messreihe. Eine Recovery Ratio ($\frac{F_{mean2}}{F_{mean1}} < 1$) spricht für eine reduzierte

Erholung der Kraft innerhalb der 60 Minuten zwischen der ersten und der zweiten Messreihe. Diese lag bei den Proband:innen mit pSS bei 0,98.

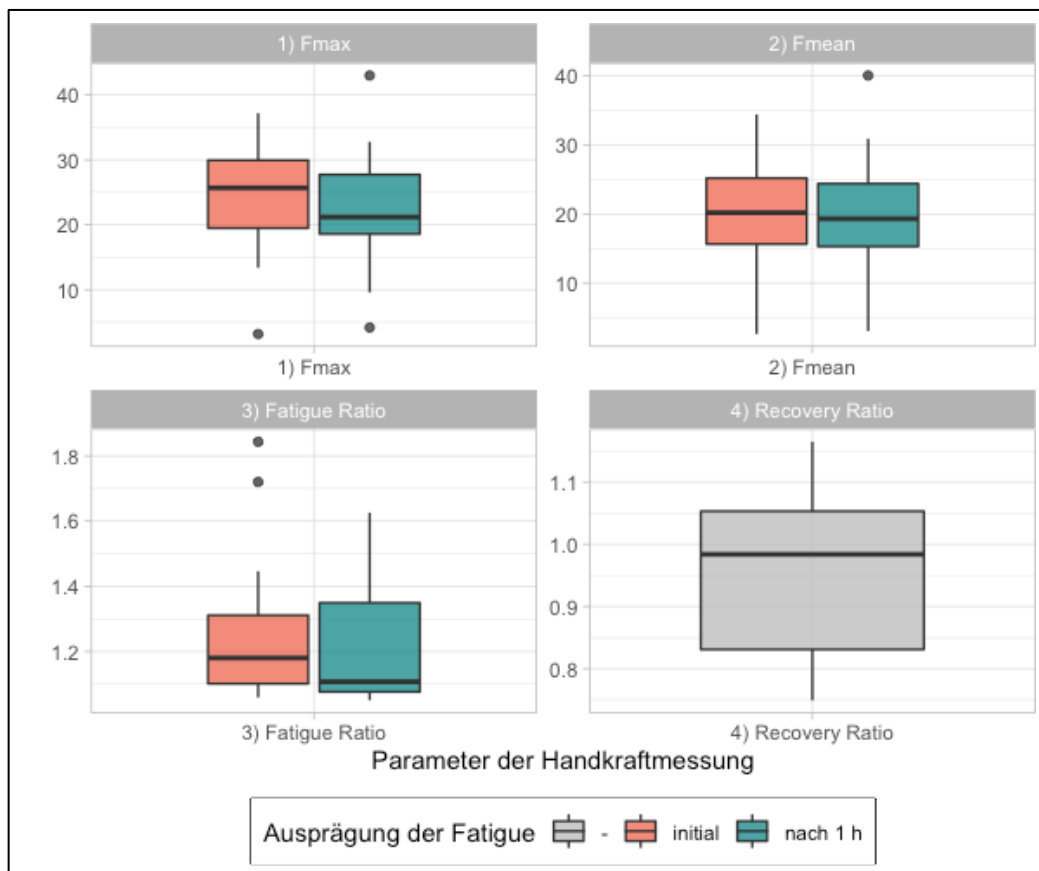


Abbildung 33 Handkraft in kg innerhalb von 10 Messungen initial und nach 1 Stunde: 1) maximale Handkraft (Fmax), 2) durchschnittliche Handkraft (Fmean), 3) Verhältnis von Fmax zu Fmean (Fatigue Ratio), 4) Verhältnis von Fmean der initialen Messungen zu Fmean der Messungen nach 1 Stunde (Recovery Ratio)

11.2 Handkraftmessung als diagnostisches Instrument für Fatigue

11.2.1 Korrelation der Handkraft und der selbst berichteten Fatigue im MFI

Die Anzahl der Gesamtpunkte im MFI korrelierte stark negativ mit der maximalen Handkraft (F_{max}) und mittleren Handkraft (F_{mean}) in beiden Messreihen. (s. Abbildung 34).

Eine höhere Punktzahl im MFI korrelierte ebenfalls mit einem größeren Kraftverlust innerhalb einer Messreihe (Fatigue Ratio). Es gab jedoch keine signifikante Korrelation mit der Erholung zwischen den Messreihen (Recovery Ratio) (s. Abbildung 35).

Ein Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, um zu überprüfen, ob sich die Handkraft nach Höhe der Fatigue unterschied. Es gab einen signifikanten Unterschied der Mediane der mittleren (F_{mean}) und maximalen (F_{max}) Handkraft und der Fatigue Ratio in beiden Messreihen zwischen Patient:innen mit hoher und geringerer Fatigue. (s. Tabelle 11).

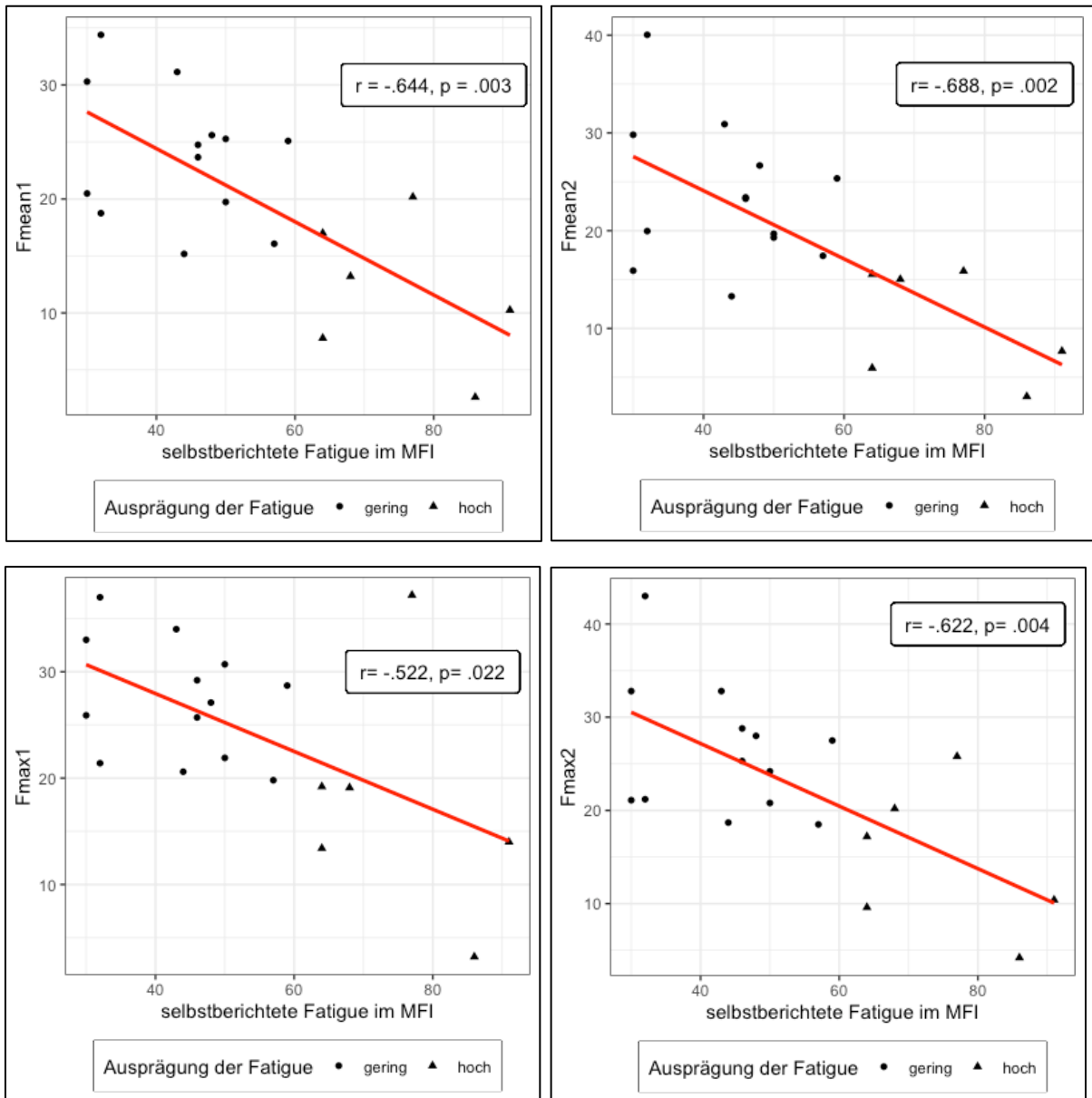


Abbildung 34 Spearman Korrelation der Parametern der Handkraft und Fatigue im Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) (Fmean 1, Fmean 2, Fmax 1, Fmax 2)

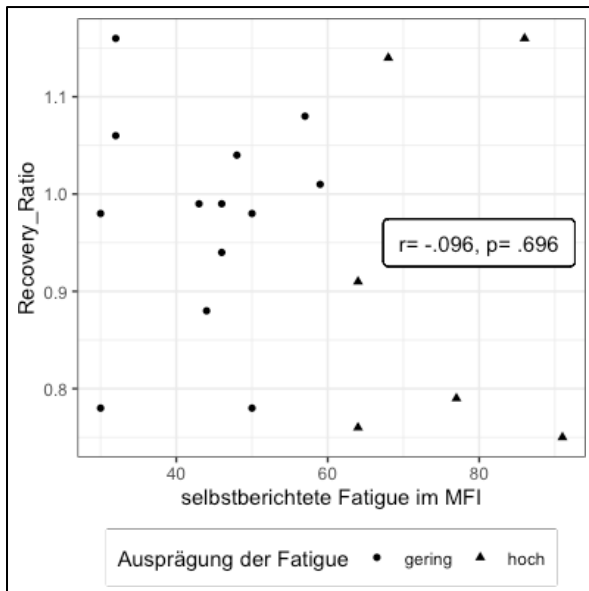
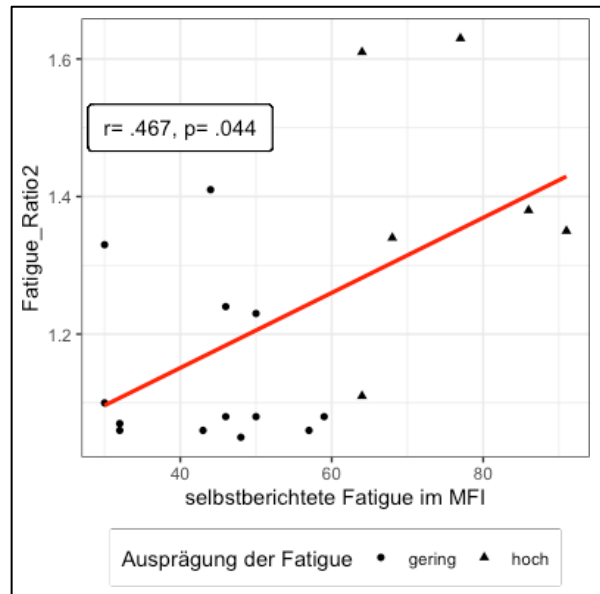
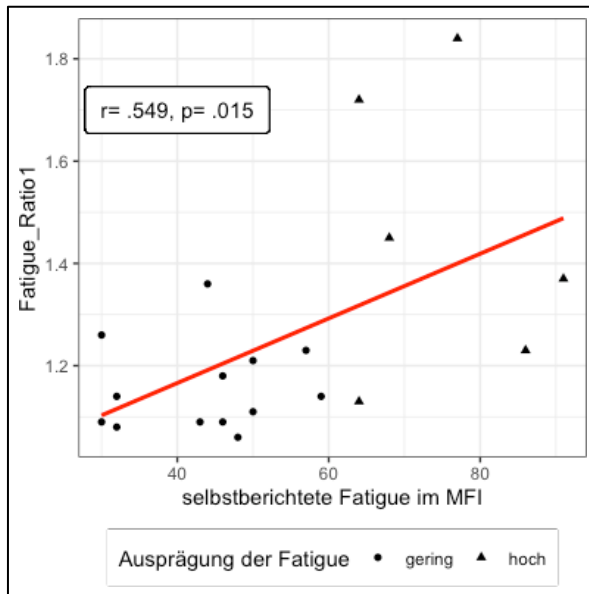


Abbildung 35 Spearman Korrelation der Parameter der Handkraft und der Fatigue im Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) (Fatigue Ratio 1, Fatigue Ratio 2, Recovery Ratio)

Tabelle 11 Ergebnisse des Mann-Whitney-U Tests zum Vergleich zwischen den Patient:innen mit geringerer und hoher Fatigue in Bezug auf die Parameter der Handkraftmessung

Parameter der Handkraft	Median der Gruppe mit geringer Fatigue	Median der Gruppe mit hoher Fatigue	U- Statistik	Z - Statistik	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Fmean 1	24,75 kg	11,73 kg	6,00	-2,984	p = .004
Fmean 2	23,27 kg	11,36 kg	3,00	-3,157	p = .002
Fmax 1	27,10 kg	16,55 kg	13,00	-2,280	p = .023
Fmax 2	25,30 kg	13,80 kg	9,00	-2,632	p = .008
Fatigue Ratio 1	1,14	1,41	101,00	-2,543	p = .011
Fatigue Ratio 2	1,08	1,37	98,00	-2,807	p = .005
Recovery Ratio	0,99	0,85	51,00	-0,789	p = .430

11.2.2 Sensitivität und Spezifität der Handkraftmessung

In der Hierarchischen Clusteranalyse fiel auf, dass sich die Patient:innen in einen Cluster mit hoher sowie einen Cluster mit gering bis mittelgradig ausgeprägter Fatigue aufgeteilt hatten (s. Abbildung 3). Um die Sensitivität und Spezifität der mittleren Handkraft (F_{mean1}) als Test, diese beiden Patient:innengruppen zu unterscheiden, zu evaluieren, wurde eine Receiver Operating Characteristic (ROC) -Analyse durchgeführt (s. Abbildung 36). Es zeigte sich eine hohe Vorhersagekraft (AUC 0,923). Bei einer mittleren Handkraft $\leq 20,3$ kg würden mit einer Sensitivität von 100% bei einer Spezifität von 69,2% die Patient:innen aus der Gruppe mit hoher Fatigue identifiziert werden können; bei einem Cutoff von $\leq 17,9$ kg ergäbe sich ein Sensitivität von 83,3% bei einer Spezifität von 84,6%. (s. Tabelle 12)

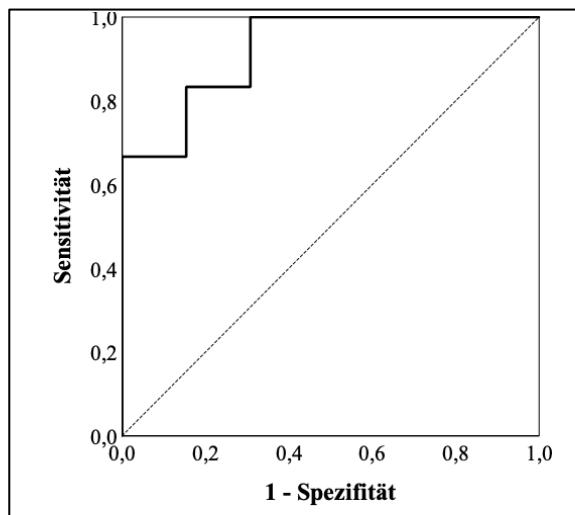


Abbildung 36 ROC-Kurve einer geringeren mittleren Handkraft (F_{mean1}) als Test für die Zugehörigkeit zur Patient:innengruppe mit hoher Fatigue

Tabelle 12 Sensitivität und Spezifität der mittleren Handkraft (F_{mean1}) als Test für die Zugehörigkeit zur Patient:innengruppe mit hoher Fatigue

Positiv, wenn kleiner gleich (kg)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
14,195	66,7	100
15,625	66,7	93,3
16,535	66,7	84,6
17,875	83,3	84,6
19,24	83,3	76,9
19,955	83,3	69,2
20,33	100	69,2

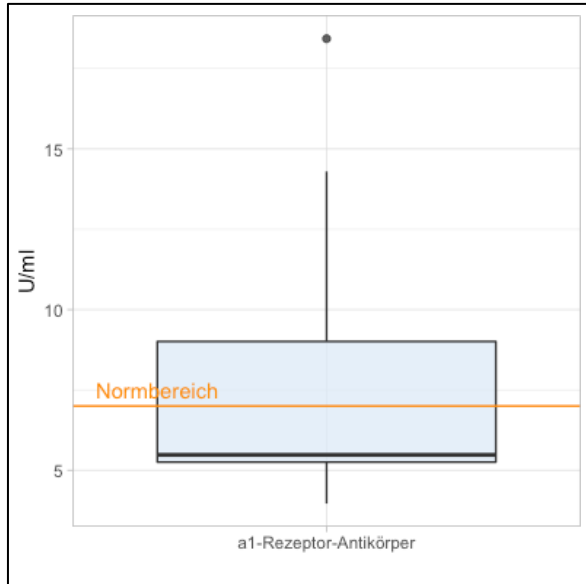
11.2.3 Korrelation der Handkraft mit Parametern der Symptomschwere

Die Parameter der Handkraftmessung korrelierten nicht signifikant mit anderen Parametern der Symptomschwere des pSS wie dem Score im ESSDAI, der angegebenen Trockenheit oder dem Score im COMPASS 31. Insbesondere gab es keine signifikante Korrelation eines der Handkraftparameter mit der Schmerzstärke in der NRS.

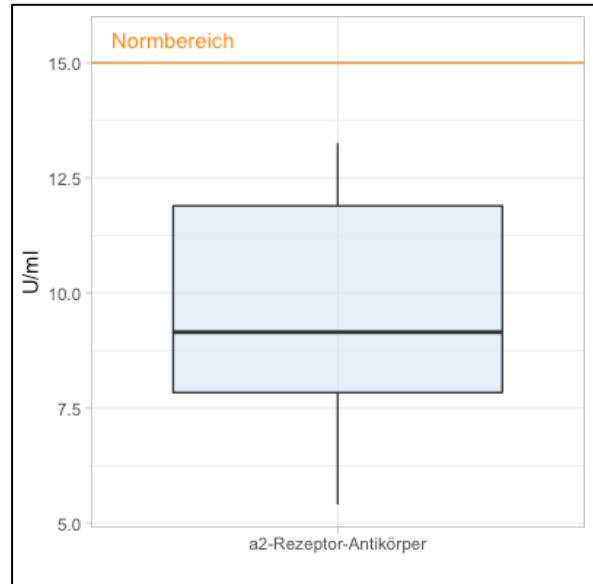
12 Autoantikörper

12.1 Deskriptive Statistik

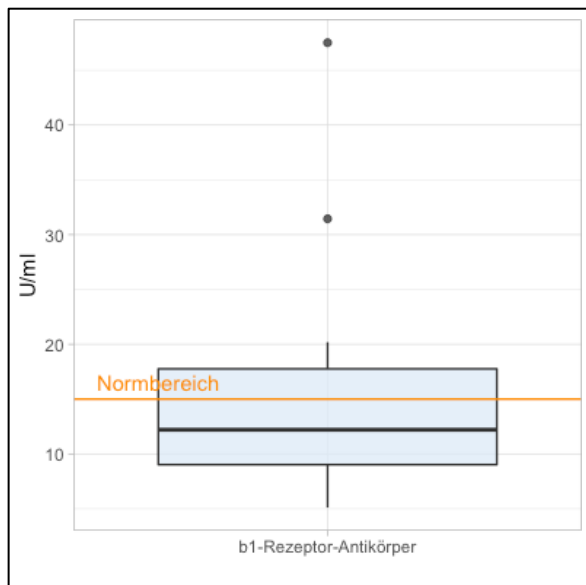
A



B



C



D

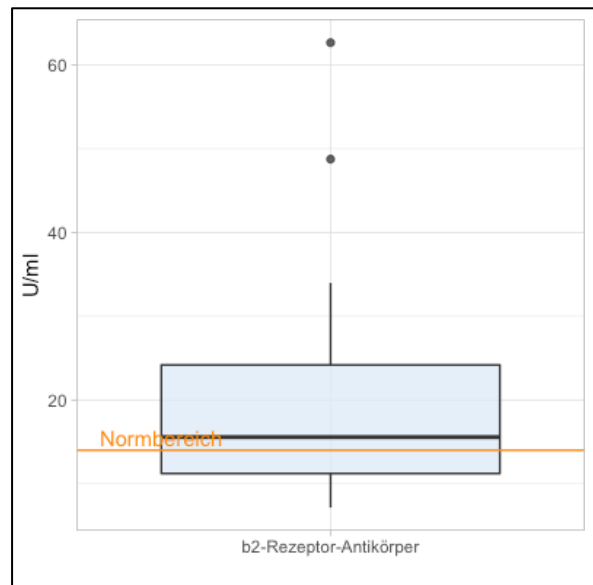


Abbildung 37 Titer der antiadrenergen Antikörper mit eingezeichnetem Normbereich nach Angaben der Celltrend GmbH

A) α 1-Rezeptor Autoantikörper B) α 2-Rezeptor Autoantikörper C) β -1 Rezeptor Autoantikörper D) β -2 Rezeptor Autoantikörper

Während bei allen Patient:innen die Titer der α 2-Rezeptor-Antikörper im Normbereich lagen, lagen die mittleren Titer der α 1-, β 1- und β 2-Rezeptor-Antikörper über dem jeweiligen Normalbereich (s. Abbildung 37). Der Median der β 1-Rezeptor Autoantikörper lag mit 12,2 U/ml unter dem Mittelwert und unter dem Normbereich.

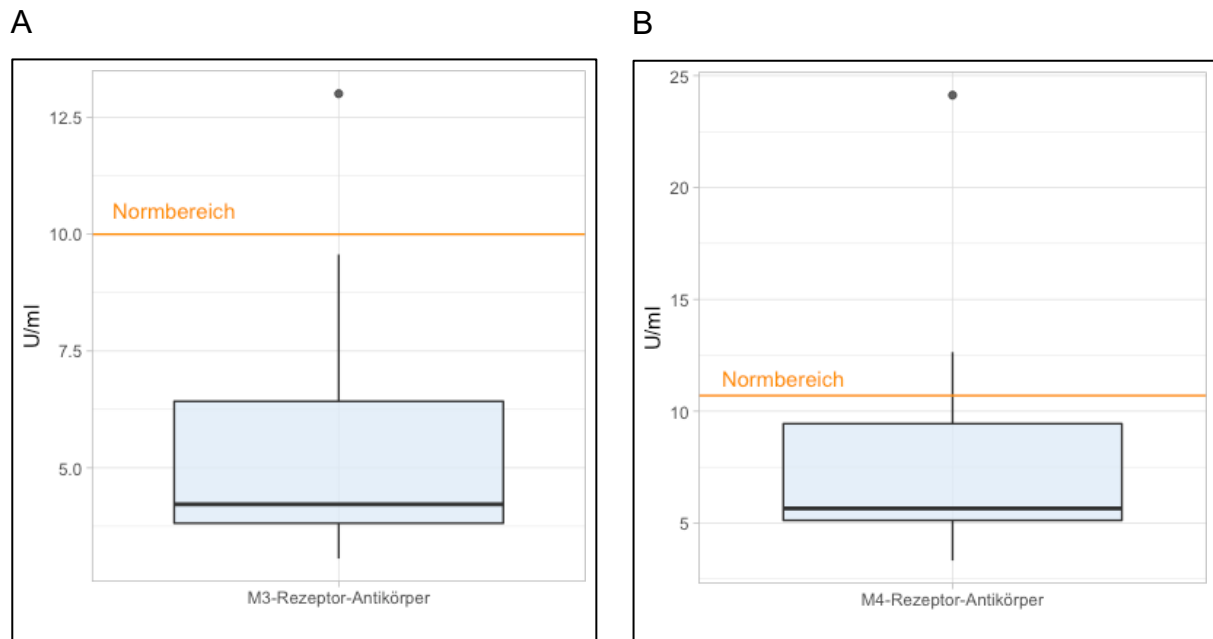


Abbildung 38 Titer der antimuskarinen Antikörper mit eingezeichnetem Normbereich nach Angaben der Celltrend GmbH

A) M3-Rezeptor Autoantikörper B) M4-Rezeptor Autoantikörper

Die Titer der antimuskarinen Antikörper gegen den M3- und M4-Rezeptor lagen im Median im Normalbereich und waren nur bei vereinzelt Patient:innen erhöht (s. Abbildung 38).

12.2 Autoantikörper und Krankheitsaktivität

Einige der antiadrenergen und antimuskarinen Antikörper waren bei der Patient:innenpopulation erhöht (s. Abbildungen 37 und 38), jedoch korrelierte diese Erhöhung nicht signifikant mit der Fatiguestärke. Es zeigten sich jedoch signifikante Korrelationen der β 1-Rezeptor-Antikörper, β 2-Rezeptor-Antikörper und M4-Rezeptor-Antikörper mit der Krankheitsaktivität im ESSDAI (s. Abbildungen 39 und 40). Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen finden sich in Tabelle 13.

Tabelle 13 Spearman Korrelation der Titer der antiautonomen Antikörper und der Krankheitsaktivität im EULAR Sjögren's Syndrome Disease Severity Index (ESSDAI) sowie der Fatigue im Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)

	ESSDAI	MFI
α 1-Rezeptor-Antikörper	.350	.309
α 2-Rezeptor-Antikörper	.144	.254
β 1-Rezeptor-Antikörper	.644 **	.358
β 2-Rezeptor-Antikörper	.477 *	.316
M3-Rezeptor-Antikörper	.433	.358
M4-Rezeptor-Antikörper	.588 **	.404

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

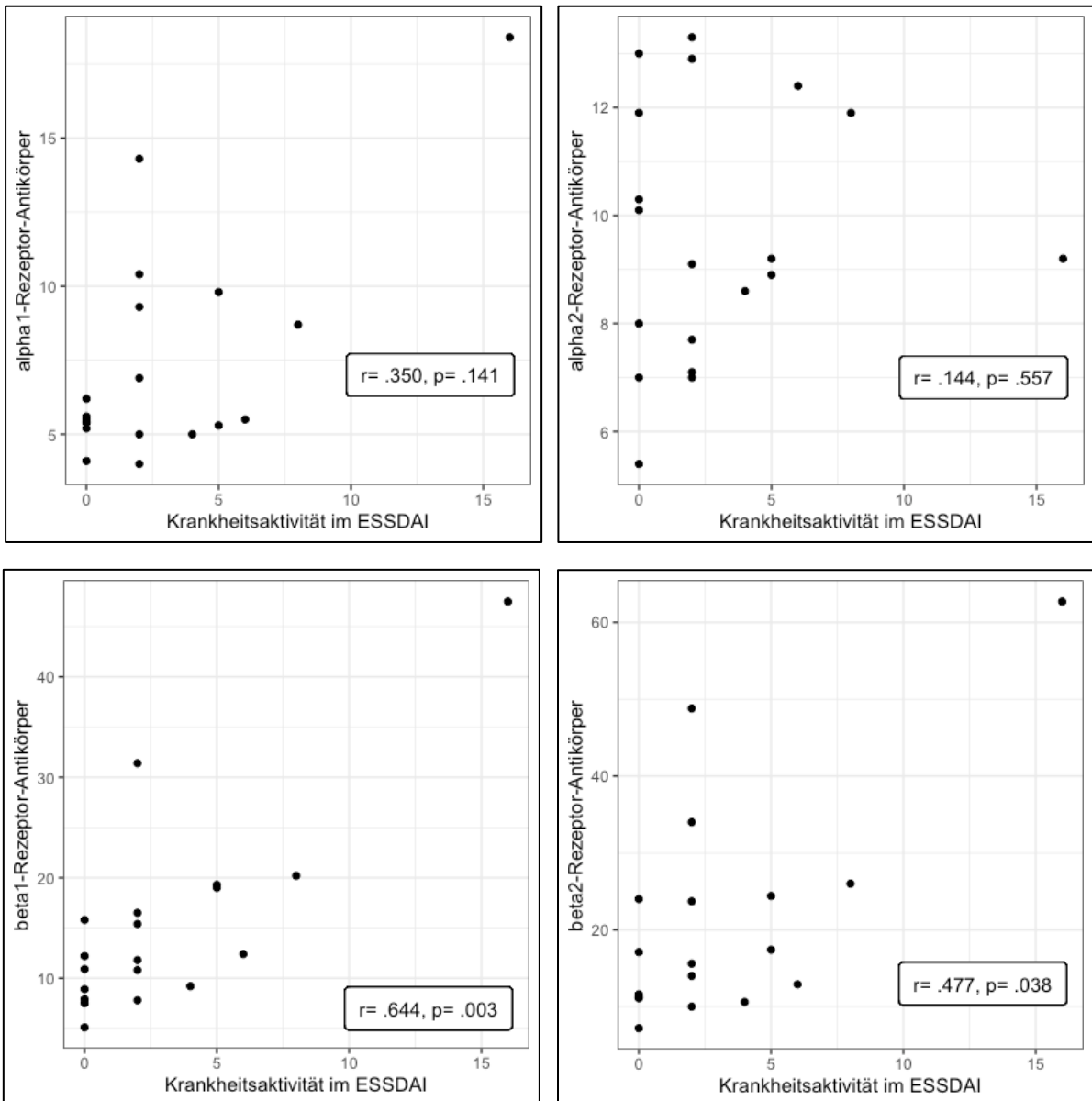


Abbildung 39 Spearman Korrelation der Titer der antiadrenergen Autoantikörper mit der Krankheitsaktivität im EULAR Sjögren's Syndrome Disease Severity Index (ESSDAI)

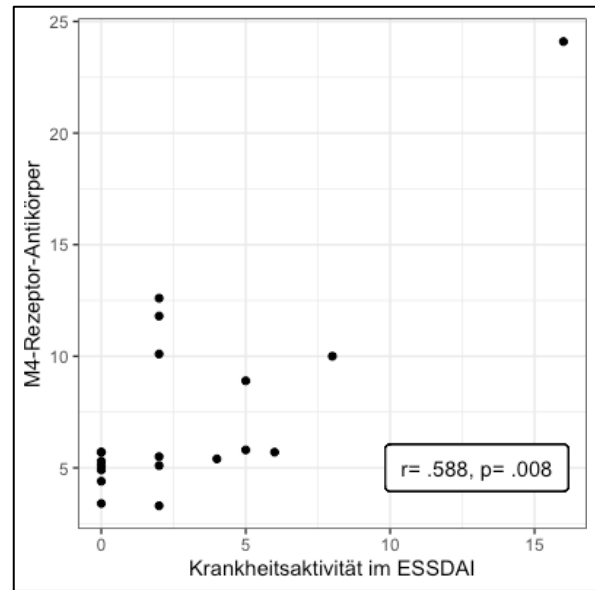
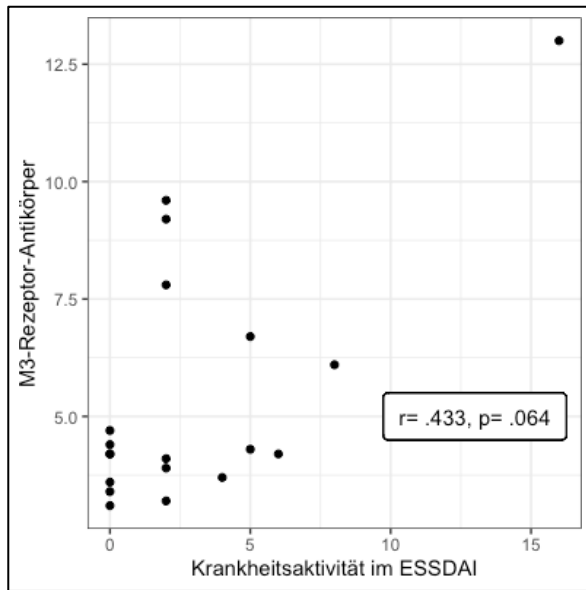


Abbildung 40 Spearman Korrelation der Titer der antimuskarineren Autoantikörper mit der Krankheitsaktivität im EULAR Sjögren's Syndrome Disease Severity Index (ESSDAI)

Diskussion

1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Primäres Ziel der vorliegenden Arbeit war die Evaluation einer wiederholten Handkraftmessung als mögliches Instrument zur Objektivierung von Fatiguesymptomen bei einer Gruppe von 19 Patient:innen mit pSS. Es wurde diesbezüglich die Hypothese aufgestellt, dass eine wiederholte Messung der Handkraft sowie die Messung der Erholung der Handkraft Werte liefern würden, die mit dem Schweregrad der Fatiguesymptomatik der Patient:innen signifikant korrelieren. Im Rahmen dieser Untersuchung bestätigte sich dies. Es zeigte sich insbesondere bei der mittleren Handkraft aus 10 Messungen eine starke Korrelation mit der selbstberichteten Fatigue. Bei einer mittleren Handkraft von $\leq 17,9$ kg konnten mit einer Sensitivität von 83,3% bei einer Spezifität von 84,6% die Patient:innen aus der Gruppe mit hoher Fatigue identifiziert werden.

Sekundär sollte herausgearbeitet werden, welche Korrelationen zwischen Fatigue und weiteren klinischen Parametern der Patient:innen bestanden. Hier fiel auf, dass es unter den Patient:innen eine Gruppe mit besonders ausgeprägter Fatigue gab. Diese Patient:innen litten gleichzeitig im erhöhten Maß an Schmerzen, Schlafstörungen und Depression und hatten eine größere selbstberichtete Krankheitsaktivität. Entgegen der Hypothese fand sich jedoch keine signifikante Korrelation zwischen der selbst angegebenen Fatigue und einer verminderten Alltagsaktivität oder einer verminderten Knochendichte. Des Weiteren sollte die Fatiguesymptomatik der Patient:innen mit pSS mit der Symptomatik von Patient:innen mit ME/CFS verglichen werden. Vermutet wurde, dass auch bei Patient:innen mit pSS autonome Dysfunktionen, postexertionelle Malaise und eine ähnliche Titererhöhung antiautonomer Autoantikörper bestehen würden. In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich bei der untersuchten Gruppe von Patient:innen mit pSS tatsächlich eine deutliche Titererhöhung antiadrenerger und antimuskaringer Antikörper. Diese korrelierten mit der Krankheitsaktivität des pSS, jedoch nicht mit der Fatiguestärke. Wie beim ME/CFS litten die hier untersuchten Patient:innen an autonomer Dysfunktion. Allerdings unterschied sich der Charakter der Fatiguesymptomatik in Bezug auf die Dauer der Symptome und das Vorhandensein postexertioneller Malaise.

2 Diskussion der Ergebnisse

2.1 Handkraftmessung als diagnostisches Instrument für Fatigue

2.1.1 Zusammenhang zwischen Fatigue und reduzierter Handkraft

Im Rahmen dieser Arbeit wurden wiederholte Handkraftmessungen bei Patient:innen mit pSS durchgeführt. Die durchschnittliche Handkraft etwa der Hälfte der Patient:innen lag hierbei zunächst deutlich unter dem alters- und geschlechtsabhängigen Normbereich. Bislang liegen keine Untersuchungen vor, die die HGS spezifisch bei Patient:innen mit pSS evaluiert haben. Es konnte jedoch in verschiedenen Populationen gezeigt werden, dass eine reduzierte Handkraft nicht nur ein Indikator für funktionelle Einschränkungen sein kann, da sie eine verminderte Gesamtmuskelkraft anzeigt, sondern auch mit schlechteren gesundheitsbezogenen Outcomes assoziiert ist (103, 104). So kann eine verminderte Handkraft mit einem erhöhten Risiko für Sarkopenie und einer höheren Gesamtmortalität (105) sowie einer schlechteren kognitiven Funktion (106) einhergehen. Die Haupthypothese dieser Arbeit lautete, dass eine wiederholte Handkraftmessung eine geeignete Methode sei, insbesondere die physische, muskuläre Fatigue der Patient:innen mit pSS zu objektivieren. In diesem Zusammenhang fiel auf, dass die Handkraft der Patient:innen bereits innerhalb der 10 durchgeführten Messungen einer Messreihe deutlich nachließ (die Fatigue Ratio war erhöht). Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen der initialen Messreihe und der Messreihe nach einer Stunde (die Recovery Ratio war nicht vermindert), sodass davon auszugehen ist, dass diese Zeitspanne ausreichend war, damit sich die Kraft der Patient:innen regenerieren konnte.

Verschiedene Parameter der Handkraftmessungen wurden in Hinblick auf ihre Korrelation mit der selbstberichteten Fatigue untersucht, welche anhand von Fragebögen ermittelt wurde. Die Anzahl der Punkte im MFI korrelierte stark negativ mit der maximalen Handkraft (F_{max}), der mittleren Handkraft (F_{mean}) und der Fatigue Ratio. Zudem ließen sich die Patient:innen mit besonders ausgeprägter Fatigue von denjenigen mit geringerer Fatigue anhand der Handkraftmessung unterscheiden. Die Vorhersagekraft der mittleren Handkraft als diagnostisches Instrument für die Fatigue wurde anhand der durchgeführten ROC-Analyse ermittelt. Aufgrund der engsten Korrelation zwischen Fatigue und der mittleren Handkraft wurde hierfür die mittlere Handkraft (F_{mean}) verwendet. Diese wies eine hohe Vorhersagekraft für das Vorliegen von starker Fatigue auf. Somit konnte durch diese Arbeit gezeigt werden, dass anhand der Messung der

mittleren Handkraft (F_{mean}) grundsätzlich eine prognostische Aussage möglich ist, ob Patient:innen der Risikogruppe mit hoher Fatigue angehören.

Dies wäre für Patient:innen mit pSS ein neues Vorgehen. Aktuell erfolgt die Evaluation von Fatigue bei dieser Patient:innengruppe in der klinischen Praxis ausschließlich anhand subjektiver Angaben in Form von Fragebögen (s. Tabelle 3). Für Patient:innen mit anderen Erkrankungen gab es jedoch bereits über den Zusammenhang zwischen Handkraft und Fatigue. Bei Patient:innen mit ME/CFS und mit Tumorfatigue fiel eine im Vergleich zu gesunden Patient:innen verminderte mittlere (F_{mean}) und maximale (F_{max}) Handkraft auf (75). Die Erkenntnisse aus dieser Studie decken sich zu großen Teilen mit den Ergebnissen dieser Arbeit, sodass das Vorliegen von Fatiguesymptomen möglicherweise unabhängig von der auslösenden Erkrankung mit einer verminderten Handkraft einhergeht. Bei den Patient:innen mit ME/CFS fiel jedoch zusätzlich eine erhöhte Recovery Ratio auf, was bei den Patientinnen mit pSS nicht der Fall war.

Der Pathomechanismus der muskulären Fatigue bei pSS Patient:innen ist bislang nicht vollständig geklärt. Auch bei Patient:innen mit anderen Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis wie SLE und RA ist eine reduzierte Handkraft beschrieben (107). Allerdings fand sich bei Patient:innen mit SLE kein Zusammenhang zwischen der reduzierten Handkraft und der Ausprägung von Fatigue (108), stattdessen war eine reduzierte Handkraft sowohl bei Patient:innen mit RA als auch bei Patient:innen mit SLE mit Gelenkdeformitäten im Rahmen der Arthropathie assoziiert (109, 110). Hingegen gab es in der hier durchgeführten Untersuchung keine signifikante Korrelation der Parameter der Handkraft mit der Schmerzstärke in der NRS, sodass davon auszugehen ist, dass die bei einigen Patienten bestehenden Arthralgien der Hände hier eine untergeordnete Rolle spielen, ein Einfluss durch vorbestehende Gelenkdestruktionen ist jedoch nicht sicher auszuschließen.

Tecer et al. führten 2023 bei 19 Patient:innen mit pSS sonographische Untersuchungen der Dicke und Faszikellänge der Muskulatur der unteren Extremitäten bei pSS Patient:innen durch und konnten im Vergleich zu gesunden Kontrollen keine signifikante Veränderung der Muskelarchitektur finden, auch hier korrelierte eine reduzierte Muskelkraft jedoch mit der Schwere der subjektiven Fatigue und der Krankheitsaktivität (111). Andere strukturelle Veränderungen der Muskulatur oder Veränderungen des muskulozellulären Energiestoffwechsels sind bei pSS Patient:innen bisher nicht bekannt. Im Rahmen des pSS können Myositiden als systemische Manifestation auftreten, dies stellt jedoch eine eher seltene Komplikation dar (112).

Denkbar wäre weiterhin eine neurogen bedingte funktionelle Störung der Skelettmuskulatur. Während rein motorische periphere Polyneuropathien beim pSS sehr selten (<1%) auftreten (113), besteht bei vielen Patienten eine autonome Dysfunktion, welche mit dem Schweregrad der subjektiven Fatigue assoziiert ist (48). Häufig auftretende autonome Störungen wie eine neurogene orthostatische Hypotonie und Störungen der Vasomotion könnten zu einer globalen oder lokalen Minderdurchblutung der Skelettmuskulatur beitragen und könnten so die muskuläre Fatigue möglicherweise erklären.

2.1.2 Praktische Anwendbarkeit

Es stellt sich im Weiteren die Frage, ob die Messung der mittleren Handkraft in der klinischen Praxis in Zukunft angewendet werden sollte und wie sie ausgewertet werden könnte. Wie im Folgenden beschrieben, handelt es sich bei den Patient:innen mit besonders hoher Fatigue um eine Risikogruppe, bei der gleichzeitig weitere unter Umständen behandlungsbedürftige Komorbiditäten bestehen. Auf dieser Grundlage lässt sich argumentieren, dass die Identifizierung möglichst aller dieser Risikopatient:innen im Sinne einer maximalen Sensitivität der Untersuchung Priorität hat. Um anhand der Messung der mittleren Handkraft eine Sensitivität von 100% zu erreichen, müsste in der Durchgeführten ROC-Analyse ein Cutoff von $\leq 20,3$ kg gewählt werden. Die Spezifität würde dann bei 69,2% liegen. Bei der hieraus folgenden moderaten Anzahl an falsch-positiven Befunden wäre dann eine anschließende Evaluation anhand der gängigen Fragebögen weiterhin möglich. Alternativ wäre auch die Herabsetzung des Cutoffs beispielsweise auf $\leq 17,9$ kg vorstellbar, hierbei würde die Sensitivität 83,3% und die Spezifität 84,6% betragen, sodass die Anzahl der falsch-negativen Befunde zugunsten einer geringeren Rate an falsch-positiven Ergebnissen erhöht würde.

Bezüglich der Durchführung in der klinischen Praxis könnte auf die zweite Messreihe nach einer Stunde verzichtet werden, da die durchschnittliche Handkraft (F_{mean}), welche für die Auswertung verwendet wurde, sich nicht signifikant zwischen der initialen Messreihe und der Messreihe nach einer Stunde unterschied. Gegebenenfalls könnte zudem die Anzahl der Messungen reduziert werden.

In den vergangenen Jahren hat die Handkraftmessung als diagnostisches Instrument eine immer breitere Anwendung gefunden. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die Durchführung einer Handkraftmessung sinnvoll sein kann, um Aussagen über die

Gesamtgesundheit, die Muskelkraft und das Mortalitätsrisiko zu treffen. Insbesondere bei älteren Patient:innen können diese Informationen im klinischen Setting genutzt werden, um das Sturzrisiko, funktionelle Einschränkungen und Sarkopenie einzuschätzen (103, 104). Beim pSS scheint die Testung der mittleren Handkraft über 10 Messungen darüber hinaus einen geeigneten Test zur Identifizierung von Risikopatient:innen mit höhergradiger Fatigue darzustellen. Da die mittlere Handkraft und Fatiguesymptome zudem eng korrelieren, könnte eine Steigerung der Handkraft auf einen Therapieerfolg hinweisen und so zum Therapie- und Verlaufsmontoring sinnvoll sein. Die Handkraftmessung ist hierzu eine besonders geeignete Untersuchung, da sie objektiv, einfach durchführbar, nebenwirkungsfrei, kostengünstig und gut reproduzierbar ist (104). Bei den Patient:innen mit pSS war die Handkraftmessung zudem spezifisch für Fatigue, es gab keine Korrelationen mit anderen Krankheitsparametern.

2.2 Charakteristika der Patient:innen mit ausgeprägter Fatigue

2.2.1 Interpretation der Patient:innenangaben zur Fatiguesymptomatik

Bei der Auswertung der Ergebnisse des MFI, eines Fragebogens, der zur quantitativen, aber auch qualitativen Beurteilung von Fatiguesymptomen eingesetzt werden kann, fiel auf, dass physische Aspekte einen etwas größeren Anteil an der Symptomatik hatten als mentale Fatigue und Antriebsminderung. Insgesamt waren jedoch alle Aspekte vorhanden. Die Mehrzahl der von der Symptomatik betroffenen Patient:innen gab an, dass die Beschwerden jeweils kürzer als 24h anhalten würden. Es ließ sich keine eindeutige Verschlechterung nach körperlicher Belastung im Sinne einer postexertionellen Malaise eruieren.

Bezüglich des Schweregrads der Fatigue ließ sich, insbesondere im Vergleich der beiden erhobenen Fatigue-Scores (MFI und die NRS aus dem ESSPRI), eine Gruppe von Patient:innen identifizieren, bei denen beide Scores besonders hoch ausgefallen waren. Dies war zunächst bei Betrachtung des erstellten Streudiagramms eindrucklich und bestätigte sich in gleicher Weise der durchgeführten Clusteranalyse. Die so identifizierten Patient:innengruppen unterschieden sich jedoch nicht nur in der Ausprägung ihrer Fatigue. Im Folgenden soll herausgearbeitet werden, durch welche weiteren Charakteristika sich die Patient:innenpopulation, die unter besonders hoher Fatigue leidet, beschreiben lässt und welche Korrelationen mit weiteren relevanten Komorbiditäten bestehen.

2.2.2 Zusammenhang von Fatigue und Indizes des pSS

Beide der gebräuchlichsten und von der EULAR empfohlenen Indizes für das primäre Sjögren Syndrom, ESSDAI und ESSPRI, wurden ermittelt. Anhand des ESSDAI, bei dem die Evaluation anhand des objektiven Schweregrads der Organbeteiligung erfolgt, war die Krankheitsaktivität in diesem Patient:innenkollektiv überwiegend als gering einzuschätzen. Dies ist vermutlich durch die Rekrutierung der Patient:innen über eine Routinesprechstunde zu erklären, da sich diese erwartungsgemäß nicht im akuten Schub befanden. Hingegen lag der Score im ESSPRI, bei dem die Patienten ihre subjektive Symptomschwere auf einer NRS angeben, auch wenn hier keine klaren Grenzwerte zur Auswertung empfohlen werden, eher im mittleren Bereich der möglichen Punktwerte. Es gab keine signifikante Korrelation der beiden Scores miteinander, diese Diskrepanz ist allgemein bekannt: Da im ESSPRI mit „Fatigue“, „Schmerz“ und „Trockenheit“ subjektive Symptome abgefragt werden, die im ESSDAI weniger Berücksichtigung finden, sollten die beiden Fragebögen als komplementär betrachtet werden (87).

Eine signifikante Korrelation der selbstberichteten Fatigue im MFI mit dem ESSPRI, nicht aber mit dem ESSDAI. Eine Korrelation von ESSDAI und Fatigue findet sich im überwiegenden Teil der Studien nicht (87, 114), während sich eine Korrelation von Fatigue und selbstberichteter Symptomschwere im ESSPRI und dessen Domänen in einigen Studien fand (68, 85). Da der ESSPRI „Fatigue“ als seine drei Komponenten beinhaltet, ist dieser Zusammenhang schlüssig. Zusätzlich korrelierte die Höhe der Fatigue jedoch auch allein mit der Domäne für Schmerz, nicht jedoch mit der für Xerostomie. Dies zeigt, dass Fatigue in hohem Maße für das subjektive Krankheitsempfinden von Patient:innen mit pSS verantwortlich ist. Allerdings ist der Schweregrad der Fatigue von der Krankheitsaktivität im ESSDAI als weitgehend separat zu betrachten.

2.2.3 Zusammenhang von Fatigue, depressiven Symptomen und Schlafstörungen

Es zeigten sich signifikante positive Korrelationen der Fatigue mit depressiven Symptomen und Schlafstörungen. Dies war ein zu erwartendes Ergebnis, da dieser Zusammenhang bereits aus anderen Studien bekannt war (31, 56, 59). Auch Segal et al. (56) kamen in ihrer multivariaten Regressionsanalyse zu dem Ergebnis, dass Depression ein wichtige Determinante für Fatigue sei, gleichzeitig jedoch nicht alleinige Ursache für die Ausprägung der Fatiguesymptomatik sein könne.

Depressive Symptome können nicht nur Antrieb und Motivation, sondern auch die Fähigkeit, bestehende Beschwerden in Form von Fatigue konstruktiv zu bewältigen, negativ beeinflussen. Zudem kann die Differenzierung der Symptome einer Depression von Fatiguesymptomen nicht nur den Patient:innen, sondern auch den Untersuchenden schwerfallen, denn eine gesteigerte Ermüdbarkeit kann sowohl Symptom einer Depression als auch Ausprägung der Fatiguesymptomatik sein (115).

Bei Patient:innen mit Depression als Komorbidität können Fatiguebeschwerden exazerbiert werden und der Umgang mit den Beschwerden erschwert werden. Andersherum kann Fatigue als belastendes und den Alltag einschränkendes Symptom zur Ausprägung einer reaktiven depressiven Symptomatik beitragen. Eine sich gegenseitig bestärkende wechselseitige Beziehung von Depression und Fatigue scheint daher wahrscheinlich.

Störungen des Schlafs bei Patient:innen mit pSS können durch eine Reihe mit der Grunderkrankung zusammenhängender Faktoren ausgelöst werden. Hierzu zählen unter anderem muskuloskelettale Schmerzen, Sicca-Symptome, Polyneuropathien oder Komorbiditäten wie Angst und Depression. Ein gestörter Nachtschlaf kann dann zu verminderter Belastbarkeit und höherer Fatigue am Folgetag beitragen. Andersherum könnte ein vermehrtes Ausruhen und Schlafen am Tage zur Bewältigung von Fatigueerscheinungen zu Einschlafstörungen und einem gestörten Tag-Nacht-Rhythmus führen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass insbesondere die stark von Fatigue betroffene Patient:innengruppe eine Risikogruppe darstellt, bei der eine besonders hohe Prävalenz von Komorbiditäten wie Schlafstörungen und Depression besteht. Dies ist insbesondere problematisch, da dieser Komplex von Symptomen sich gegenseitig bestärkt, während die Bewältigung der Grunderkrankung erschwert wird. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, diese Patient:innengruppe in der klinischen Praxis zu identifizieren und die Patient:innen auf Depressionen und Schlafstörungen hin zu screenen, um entsprechende Therapien einleiten zu können.

2.2.4 Einfluss von Fatiguesymptomen auf die Knochendichte

Das gehäufte Auftreten sekundärer Osteoporose bei rheumatischen Erkrankungen ist ein bekanntes Phänomen. Es wird angenommen, dass proinflammatorische Cytokine nicht nur eine Rolle in der Pathogenese dieser Erkrankungen spielen, sondern auch einen negativen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel zugunsten der Osteoklastenaktivität

ausüben (116). Auch beim pSS ist eine erhöhte Prävalenz von Osteoporose und Frakturen im Vergleich zur gesunden Bevölkerung bekannt (117). Dies zeigte sich auch in der vorliegenden Untersuchung. Nur bei einem Drittel der Proband:innen lag die Knochendichte im Normalbereich.

Hier wurde der Einfluss von Fatigue auf die Knochendichte untersucht, da über einen ggf. negativen Einfluss auf die Alltagsaktivität und Bewegung der Patient:innen auch ein negativer Einfluss auf die Knochendichte hypothetisiert wurde.

Im MFI gaben viele der Patienten unter der Domäne „Reduzierte Aktivität“ selbst an, hier eine negative Veränderung bemerkt zu haben. Die zu dieser Domäne gehörenden Fragen sind jedoch nicht geeignet, eine Aussage über das tatsächliche Bewegungsmaß der Patient:innen zu treffen. Vielmehr geht es bei den entsprechenden Fragen des MFI um die Aussagen: „Ich fühle mich (nicht) sehr aktiv“ und „Ich denke, dass ich an einem Tag sehr wenig tue/erledige“.

Um den tatsächlichen Aktivitätsgrad der Patient:innen genauer einzuschätzen, wurden sie anhand des IPAQ-SF befragt. Hier zeigte sich, dass die allermeisten Patient:innen sich mindestens im von der WHO empfohlenen Ausmaß, also mit einem mittleren Aktivitätsniveau, bewegten. Zum anderen ließ sich der Fragebogen anhand der metabolischen Einheiten, die in der Woche aufgewendet wurden, auswerten. Hier zeigte sich entgegen der Hypothese keine Korrelation mit der Fatiguesymptomatik. Den Patient:innen scheint trotz vorhandener Fatigue ein mindestens moderates Maß an Bewegung weiterhin möglich zu sein.

Dies widerspricht nicht zwangsläufig der subjektiven Wahrnehmung der Patient:innen, dass die Fatigue zu einer Reduktion ihrer Alltagsaktivität führe. Relevant wäre hier der Vergleich zum ursprünglichen Aktivitätsniveau der Patient:innen, das in der vorliegenden Untersuchung nicht erfasst werden konnte. Die Frage, ob Fatigue beim pSS zu einer Reduktion der Alltagsaktivität der Patient:innen führt, ist demnach an dieser Stelle nicht objektiv zu beantworten. Allerdings war auffällig, dass die einzigen beiden Patient:innen, die sich nicht ausreichend bewegten, eine signifikant größere selbstberichtete Fatigue im MFI hatten als alle anderen Patient:innen.

Zwischen der Fatiguesymptomatik und der gemessenen Knochendichte gab es in der vorliegenden Untersuchung keine signifikante Korrelation. Eine während der Durchführung der Untersuchung im Jahr 2020 publizierte Studie (21) erzielte das gleiche Ergebnis. Auch dort gab es keine signifikante Korrelation der Knochendichte mit Fatiguesymptomen. Hingegen konnten dort andere Einflussfaktoren auf die

Knochendichte identifiziert werden: Alter, Therapie mit Corticosteroiden und die Krankheitsdauer.

Zusammenfassend scheint es keinen Zusammenhang von Fatigue und der verminderten Knochendichte bei pSS-Patient:innen zu geben. Zwar ist der negative Einfluss der Fatiguesymptome auf die Alltagsaktivität subjektiv vorhanden, objektiv liegt sie in den meisten Fällen trotzdem noch mindestens im mittleren Aktivitätsbereich.

Insbesondere im Vergleich zu anderen Krankheiten mit Fatiguesymptomatik ist auffällig, dass es selbst den Patient:innen, die subjektiv unter durchaus ausgeprägter Fatigue leiden, dennoch möglich ist, ein gesundes Aktivitätsniveau zu erhalten. Eine postexertionelle Malaise, wie sie beispielsweise beim ME/CFS ein definierendes Kriterium darstellt, scheint es in dieser Form bei Patient:innen mit pSS ebenfalls nicht zu geben (s. 2.3.2). Dies könnte möglicherweise einen weniger negativen Einfluss von Fatigue auf das Aktivitätslevel begründen.

2.2.5 Zusammenhang autonomer Dysfunktion mit Fatigue

Im hier untersuchten Patient:innenkollektiv lag eine hohe Prävalenz von autonomen Symptomen vor. In der Gruppe der Patient:innen mit ausgeprägter Fatigue bestand eine höhere Prävalenz autonomer Beschwerden, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant. Auch die Korrelation des COMPASS 31 mit der selbstberichteten Fatigue war vorhanden, jedoch nicht signifikant.

Zum Zusammenhang autonomer Dysfunktion mit Fatigue beim pSS erschien während der Durchführung der Untersuchungen in 2021 ein Review von Davies et Wan-Fai (48). Trotz einer gewissen Heterogenität der aufgeführten Studien der vergangenen 25 Jahre, kamen die Autoren zu dem Schluss, dass Manifestationen autonomer Dysregulation nicht nur in hohem Maß beim pSS zu beobachten sind, sondern zudem auch die Korrelationen mit Fatigue-Symptomen zu beachten sind.

Diese Beobachtung kann die hier vorliegende Untersuchung bekräftigen. Die vorhandenen Studien untersuchten häufig nur Teilaspekte der autonomen Dysregulation wie Veränderungen in der Herzfrequenzvariabilität oder Blutdruckvariabilität (118). Eine Abfrage multipler Organsysteme anhand des COMPASS 31 erfolgte in einer Studie, auch hier zeigte sich eine Korrelation mit Fatigue (119).

2.3 Vergleich der Fatigue beim pSS mit dem ME/CFS

Im Folgenden sollen Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Qualität der Fatiguesymptomatik bei Patient:innen mit pSS und ME/CFS, bei dem Fatigue das Hauptsymptom darstellt, herausgearbeitet werden. Ein Vergleich ist insofern von Interesse, als dass sich bei beiden Erkrankungen Fatigue als ein Gefühl wiederkehrender, nicht anderweitig erklärbarer Ermüdung oder Erschöpfung mentaler oder physischer Art, die zu einer Reduktion der durchgeführten Aktivitäten führt, präsentiert und zu einer teilweise großen Einschränkung der Lebensqualität führt. Die Alleinstellungsmerkmale der jeweiligen Symptomatik herauszustellen, könnte dabei helfen, Patient:innen, die Fatiguebeschwerden angeben, leichter einer bestimmten Erkrankung zuzuordnen und einer spezifischen Therapie zuzuführen. Da Fatigue die Folge beider Erkrankungen sein kann, könnte die zugrundeliegende Pathogenese sich in Teilen überschneiden. Die Suche nach dieser Schnittmenge könnte helfen, die komplexe Genese von Fatigue auch bei anderen chronischen Erkrankungen besser zu verstehen.

2.3.1 Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der Symptomausprägung

Die Diagnose des ME/CFS erfolgt anhand spezifischer Kriterien (28). Grundvoraussetzung ist zunächst das Vorliegen von Fatigue. Im Rahmen dieser Untersuchung stimmten 79% der vom pSS betroffenen Patient:innen zu, unter Fatigue zu leiden. Die in der Literatur zu findende Prävalenz von Fatigue beim pSS variiert je nach Methodik, liegt jedoch bei rund 70% (13, 56). Im Unterschied zum ME/CFS führt die Erkrankung am pSS also zunächst nicht obligat zum Auftreten von Fatigue.

Ein weiteres Kriterium einer ME/CFS-Diagnose ist das Vorliegen einer sogenannten postexertionellen Malaise, also die Verschlechterung der Funktion und das Auftreten distinkter Symptome nach einer belastenden mentalen, emotionalen oder physischen Aktivität. In der vorliegenden Untersuchung wurden auch die Patient:innen mit pSS nach dem Vorliegen dieser postexertionellen Malaise gefragt. Bei den pSS-Patient:innen zeigte sich subjektiv kein klarer Trend in den Antworten auf die Frage, ob die Symptomatik durch körperliche Belastung verstärkt werde. Patient:innen gaben zu etwa gleichen Anteilen eine Verbesserung, eine Verschlechterung oder auch ein Gleichbleiben ihrer Symptome nach körperlicher Aktivität an. Weiterhin fiel auf, dass die Fatiguesymptome bei der Mehrzahl der betroffenen pSS-Patient:innen in eigener Einschätzung kürzer als die für das ME/CFS definierten 24 Stunden anhielten.

Auch bei der Auswertung der Handkraftmessung zeigte sich die Abwesenheit der postexertionellen Malaise im Vergleich zu der Untersuchung von Jäkel et al. (75). Die Werte können hier nicht uneingeschränkt verglichen werden, da sich die Population in der vorliegenden Untersuchung insbesondere durch das höhere mediane Alter unterscheidet, jedoch erfolgte die Untersuchung anhand des gleichen Protokolls wie in der vorliegenden Untersuchung. Zunächst lag die durchschnittliche maximale Handkraft (Fmax) der Patient:innen mit pSS unterhalb der der gesunden Kontrollgruppe in dieser Studie, jedoch etwa 6 kg über der maximalen Handkraft der Patientinnen mit ME/CFS (75). Während bei beiden Patient:innengruppen die Kraft innerhalb einer Messreihe im Vergleich zu den gesunden Proband:innen deutlicher abnahm, zeigte sich bei ME/CFS-Patient:innen in dieser Studie zusätzlich eine verminderte Recovery Ratio, was in der vorliegenden Untersuchung nicht der Fall war. In beiden Untersuchungen wurde die Kraft einer zweiten Messreihe, die nach einer Stunde erfolgte, mit der Kraft der initialen Messreihe verglichen, und so die Recovery Ratio bestimmt ($\frac{F_{mean2}}{F_{mean1}}$). In der vorliegenden Untersuchung lag diese bei 0,97, während sie bei Jäkel et al. bei den gesunden Proband:innen bei 1,0 und bei den ME/CFS-Patient:innen bei 0,87 lag (75).

Das Fehlen postexertioneller Intoleranz scheint demnach ein deutlicher Unterschied in der Symptomausprägung zwischen Patient:innen mit pSS und ME/CFS zu sein. Dies könnte Auswirkungen auf den Umgang mit Belastungen im Alltag haben. Da bei Patient:innen mit pSS eine Exazerbation der Fatiguesymptome nach einer sportlichen Betätigung eher nicht erfolgt, würde dieser beispielsweise die Adhärenz zu einer Empfehlung, sich regelmäßig sportlich zu betätigen, gegebenenfalls leichter fallen, als es bei Patient:innen mit ME/CFS der Fall wäre, die auf extendierte Ruheperioden achten müsste und Überbelastung unbedingt vermeiden sollte. Über diesen Zusammenhang lässt sich möglicherweise auch erklären, wie sich das Aktivitätsniveau der pSS Patient:innen in der vorliegenden Untersuchung in einem gesunden Bereich befinden konnte.

Anhand der CCC wird auf das Vorhandensein weiterer Symptome des ME/CFS geprüft. Es zeigte sich auch bei den Patient:innen mit Fatigue und pSS eine hohe Prävalenz einiger dieser Symptome. Zu nennen sind hier zunächst Schmerzen und Schlafstörungen, inklusive häufigen nächtlichen Erwachens und des Gefühls, unausgeschlafen zu sein. Weiterhin wird in den CCC das Vorhandensein neurokognitiver Einschränkungen gefordert. Hierzu gibt es in der Literatur ebenfalls Daten, die zeigen,

dass kognitive Dysfunktionen in Form von Problemen mit Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitung und dem Kurzzeitgedächtnis bei Patient:innen mit pSS prävalent sind (120).

Eine weitere Gemeinsamkeit findet sich in den begleitenden autonomen Beschwerden, die in der vorliegenden Untersuchung häufiger bei den von Fatigue betroffenen pSS-Patient:innen vorlagen. Auch beim ME/CFS sind autonome Symptome mit Erhöhung des COMPASS 31-Scores bei einer Untergruppe von Patient:innen bekannt (121).

Umgekehrt ist es ebenfalls bekannt, dass eine Untergruppe von Patient:innen mit ME/CFS nicht nur an Sicca-Symptomen leidet, sondern auch die Diagnosekriterien des pSS erfüllt. Nishikai et al. fanden 1996, dass 29% der untersuchten Patient:innen mit ME/CFS die Diagnosekriterien des pSS erfüllten (122). Dies wurde 2001 durch Sirois et Natelson bestätigt, 32% der von ihnen untersuchten Patient:innen erfüllten die europäischen Diagnosekriterien des pSS (123). In beiden Untersuchungen fand sich kein Zusammenhang mit der Einnahme von Medikation mit anticholinergen Nebenwirkungen, die die Sicca-Symptome hätten erklären können. Auffällig war weiterhin, dass in beiden Studien keine bzw. nur eine der Patient:innen positive Anti-Ro (SSA)- oder Anti-La (SSB)-Antikörper hatte, sodass diskutiert wurde, ob diese Patient:innen nicht möglicherweise an einer seronegativen Form des pSS leiden würden.

Zusammenfassend gibt es einige Symptome, die bei beiden Erkrankungen in hoher Prävalenz auftreten und, wenn sie bei pSS Patient:innen vorliegen, in Korrelation zur Fatigue stehen. Zudem sind bei beiden Erkrankungen Sicca-Symptome sowie Fatigue dominante Symptome. Dabei unterscheidet sich die auftretende Fatigue jedoch in ihrer Qualität und Auswirkung auf die Alltagsaktivität. Insbesondere fehlt bei den Patient:innen mit pSS die postexertionelle Malaise, wie sie bei den Patient:innen mit ME/CFS definiert ist.

Im Folgenden stellt sich die Frage, inwiefern das ähnliche Erscheinungsbild beider Erkrankungen möglicherweise auf zugrundeliegende Gemeinsamkeiten in der Pathophysiologie zurückzuführen ist.

2.3.2 Mögliche Gemeinsamkeiten in der Pathophysiologie

Im Vergleich von pSS und ME/CFS fällt auf, dass aktuell bei beiden Erkrankungen pathophysiologisch sowohl von einer Dysfunktion des Immunsystems als auch einer Dysfunktion des autonomen Nervensystems ausgegangen wird. In ihrem Review stellen Davies et Wan-Fai (48) die unter 1.3.3 bereits näher erläuterte Hypothese auf, dass der „cross-talk“ des Immunsystems mit dem autonomen Nervensystem für die Entstehung von Fatigue beim pSS mitverantwortlich sein könnte.

Da beim ME/CFS die Erhöhung bestimmter antiautonomer Antikörper, nämlich der β_2 , M3 und M4-Rezeptor Autoantikörper (49), bekannt ist, wurden auch in der vorliegenden Arbeit die Titer antiautonomer Antikörper bestimmt.

Das Vorliegen von M3-Rezeptor-Antikörpern beim pSS war bereits bekannt (41). Schon seit einigen Jahren wird den M3-Rezeptor-Antikörpern ein pathogener Effekt beim pSS unterstellt, da sie in der Lage sind, einen inhibitorischen Effekt auf die Muskarinrezeptoren der Speicheldrüsen und der glatten Muskulatur von beispielsweise Blase und Darm auszuüben (124). Ein weiterer Hinweis hierfür war Studie von Smith et al. (125). Hier konnte gezeigt werden, dass es nach Gabe intravenöser Immunglobuline (IVIg) bei Patient:innen mit erhöhten M3-Rezeptor-Antikörpern zu einer Neutralisation der Antikörper und teilweiser Symptomlinderung an Blase und Darm kam. Eine weitere Studie konnte zeigen, dass Patient:innen mit vorliegenden M3-Rezeptor-Autoantikörper beim pSS signifikant jünger waren und eine kürzere Krankheitsdauer hatten, jedoch gab es keinen signifikanten Unterschied des ESSDAI-Scores (126).

Da M3-Rezeptor-Autoantikörper beim pSS in der Literatur mit einer Prävalenz von 60-80% vorliegen (127), bestand die Erwartung, positive Titer auch in der hier untersuchten Patient:innengruppe zu finden. Allerdings lag der Titer bei nur einer Patientin über dem Normbereich. Dies war gleichzeitig die Patientin mit dem höchsten ESSDAI Score. Ein Trend zur Korrelation der Höhe der M3-Rezeptor-Antikörper mit der Krankheitsaktivität war gegeben, jedoch war die Korrelation nicht signifikant ($p=0.064$). Die hier untersuchte Gruppe von Patient:innen hatte, wie unter 3.1 diskutiert, aufgrund des ambulanten Settings besonders geringe ESSDAI-Scores. Dies erklärt möglicherweise, warum die M3-Antikörper in dieser Population vergleichsweise niedrig waren.

In der vorliegenden Untersuchung fielen jedoch weitere positive Titer von Antikörpern auf, die sich nicht unter den bisher beim pSS beschriebenen Antikörpern befinden (127). So gab es auch bei den M4-Rezeptor-Antikörpern einzelne positive Befunde. Zudem kam es in der Patient:innenkohorte gehäuft zu Erhöhungen der adrenergen α_1 -, β_1 - und β_2 -

Rezeptor-Antikörper. Zudem korrelierte die Höhe der M4, β 1- und β 2-Rezeptor-Antikörper signifikant mit der Krankheitsaktivität im ESSDAI. Ob die Autoantikörper hierbei selbst eine pathogene Rolle innehaben oder Beiprodukt der Immunaktivierung sind, bleibt in weiteren Untersuchungen zu klären.

Dass das pSS neben der Sicca-Symptomatik auch autonome Dysfunktionen wie orthostatischer Hypotension, gastrointestinale Dysfunktionen und Dysfunktionen der Blase verursachen kann, ist eine relativ neue Erkenntnis (48, 118, 119). Unsere Erkenntnis, dass auch M4-, α 1-, β 1- und β 2-Rezeptor-Antikörper bei Patient:innen mit pSS vorliegen, kann helfen den Pathomechanismus hin den autonomen Dysfunktionen zu erklären und potenziell zu neuen Therapieoptionen führen. Darüber hinaus könnte das Wissen um die Prävalenz dieser Antikörper helfen, Patient:innen mit pSS, die möglicherweise ein höheres Risiko für die Ausbildung autonomer Dysfunktionen hätten, zu identifizieren.

Im Vergleich zum ME/CFS lässt sich hier festhalten, dass das Vorhandensein von β 2- und M3- und M4-Rezeptor-Autoantikörpern bei beiden Erkrankungen (49) eine Gemeinsamkeit in der Pathophysiologie darstellt. Beim ME/CFS wird aktuell angenommen, dass insbesondere die β 2-Rezeptor-Autoantikörper eine entscheidende Rolle in der Ausbildung des Krankheitsbildes spielen. Durch die resultierende Funktionsstörung der β 2-Rezeptoren käme es zu einer Dysregulation des Sympathikus und einer endothelialen Dysfunktion, welche gemeinsam zu autonomen Symptomen, wie sie in ähnlicher Weise auch beim pSS vorkommen, aber auch zu Fatigue, führen könnten (50, 128). Bei Patient:innen mit ME/CFS konnte durch eine Immunadsorption der β 2-Rezeptor-Autoantikörper eine Besserung der Symptome und unter anderem auch der Fatigue erreicht werden (51). Für das pSS wurde dieser Versuch bisher nicht unternommen. Jedoch konnte hier durch Stimulation des Vagus eine Verbesserung der Fatiguesymptomatik erreicht werden (48). Diese Befunde unterstützen die Rolle des erhöhten Sympathikotonus in der Genese der Fatiguesymptome.

Entgegen dieser Hypothese gab es in der vorliegenden Untersuchung jedoch in Bezug auf alle der untersuchten Autoantikörper weder eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe dieser Antikörpertiter mit Fatigue noch einen signifikanten Gruppenunterschied

in Bezug auf die Fatigue zwischen den Patient:innen mit positiven oder negativen Antikörperbefunden.

Diese fehlende Korrelation schließt zwar eine Rolle in der Pathogenese der Fatigue nicht aus, macht das Vorhandensein weiterer beteiligter Mechanismen und Confounder jedoch wahrscheinlich.

Zusammenfassend findet sich Anhalt für elevierte Autoantikörpertiter gegen M3-, M4-, α 1-, β 1- und β 2-Rezeptoren bei den Patient:innen mit pSS. Die Rolle dieser Antikörper in der Pathogenese der Erkrankung und Genese von Fatigue ist aktuell noch unklar. Es ist vorstellbar, dass Symptome wie autonome Dysfunktion, Immunaktivierung und Fatigue zum Teil über diese Antikörper vermittelt werden, jedoch bedarf es hierzu weiterer Untersuchungen.

3 Diskussion der Methoden

3.1 Auswahl der Patient:innen

Die Zahl der Proband:innen war mit 19 Patient:innen vergleichsweise gering. Dies lag zum einen an den Einschlusskriterien selbst. Da die Prävalenz des primären Sjögren Syndroms mit etwa 10:10.000 Einwohnern (129) grundsätzlich gering ist, gab es von vornherein eine begrenzte Anzahl an Patient:innen, die regelmäßig die Sprechstunde besuchen. Zusätzlich zur bestehenden Grunderkrankung wurden Patient:innen mit Indikation zur Knochendichtemessung gesucht, was aufgrund der zu rechtfertigen Strahlenbelastung beispielsweise diejenigen Patient:innen der rheumatologischen Ambulanz ausgeschlossen hat, die bereits in den letzten zwei Jahren eine Messung erhalten hatten oder bei denen eine Messung nicht medizinisch indiziert gewesen wäre. Zum anderen kamen pandemiebedingte Einschränkungen hinzu, welche zu wiederholten Schließungen der Sprechstunde im Jahr 2020 führten. Zusätzlich zeigten viele der chronisch erkrankten Patient:innen Vorbehalte, die Termine aufgrund der potenziellen Ansteckungsgefahr auf dem Weg in die Klinik oder im Wartebereich wahrzunehmen, sodass viele geplante Termine ausfielen.

Bei einer angenommenen statistischen Power von 0.8, einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$ und einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0.6$, also einem großen Effekt, wäre eine Stichprobengröße von $n = 19$ jedoch ausreichend für ein signifikantes Ergebnis (130). Daher erschien eine Proband:innenzahl von 19 als Kompromiss zwischen noch

gegebener statistischer Signifikanz und einem vertretbaren Risiko, die Proband:innen einer Strahlenbelastung sowie einem Infektionsrisiko auszusetzen.

Durch die Rekrutierung der Patient:innen, die im Rahmen einer ambulanten Sprechstunde erfolgte, entstand ein gewisser Selektionsbias. Zum einen war die Krankheitsaktivität der Kohorte relativ gering. Keine der Patient:innen hatten einen sehr hohen ESSDAI. Dies lässt sich durch das ambulante Setting erklären, da Patient:innen mit einer akut hohen Krankheitsaktivität sich eher in stationärer Behandlung befunden hätten. Im Rahmen der Ambulanzbesuche fanden zudem regelmäßige Labor- und Symptomkontrollen sowie falls notwendig symptombezogene Therapien bereits statt, sodass es die Patient:innenkohorte insgesamt gut betreut und von mäßiger Symptomlast betroffen war.

Zum anderen wurde mit Fatigue ein Symptom untersucht, welches per se die Teilnahme an Studien erschwert, da dies einen zusätzlichen Termin bedeutet, der mit Stress und ggf. langer Anfahrtszeit verbunden sein kann. Demnach ist es nicht auszuschließen, dass Patient:innen mit einem höheren Schweregrad von Fatigue nicht ausreichend abgebildet werden konnten.

Als Konsequenz der Prävalenz des Sjögren Syndroms, welches Frauen 10-20 Mal häufiger betrifft als Männer, gab es unter den 19 Proband:innen nur einen männlichen Probanden. Dies bildet die Geschlechterzusammensetzung der Patient:innenpopulation korrekt ab, führt jedoch dazu, dass Untersuchungen wie insbesondere die Handkraft- und Knochendichtemessung, die anderweitig eigentlich stark geschlechtsabhängig sind, in der Proband:innenkohorte nicht in geschlechtsgetrennten Gruppen untersucht werden konnten.

3.2 Durchführung der Untersuchungen

Viele Daten der vorliegenden Untersuchung wurden anhand von durch die Patient:innen selbst zu beantwortenden Fragebögen erhoben. Diese waren alle zuvor in anderen Studien getestet und für valide und reliabel befunden. Dennoch bestanden die bei Befragungen unvermeidbaren Quellen für Bias, die zu falschen oder ungenauen Antworten geführt haben könnten.

Zunächst ist ein Recall Bias nicht auszuschließen. Die Fähigkeit der Proband:innen sich korrekt an zurückliegende Ereignisse und Symptome, zu erinnern, kann unterschiedlich gut ausgeprägt gewesen sein, wobei hier meist nach den vergangenen ein bis vier

Wochen gefragt wurde. Abgesehen von verschiedenen Erinnerungsfähigkeit zwischen Personen im Allgemeinen kommt hier hinzu, dass die Erinnerung an mögliche Auslöser für Fatiguesymptome bei den am meisten betroffenen Patient:innen wahrscheinlich am besten war. Da diese Patient:innen vermutlich bereits mit einer persönlichen Krankheitstheorie bezüglich der Gründe für ihre Fatiguesymptome an der Studie teilnahmen, könnte diese zu einer verstärkten Erinnerung an die vermeintlichen Auslöser führen. So würde eine Patientin, die überzeugt ist, dass ihr schlechter Schlaf der Grund für ihre Fatiguebeschwerden ist, sich verstärkt an ihren gestörtem Nachtschlaf erinnern und dies möglicherweise in höherer Frequenz berichten, als dies bei einer Patientin der Fall ist, die den gleichen Beschwerden kaum Bedeutung beimisst.

Abgesehen von Erinnerungsfehlern sind auch absichtliche Falschangaben möglich. Im vorliegenden Fall handelte es sich um freiwillige Teilnehmer:innen, deren Motivation für die Teilnahme in den meisten Fällen das Voranbringen der Forschung und Erkenntnisse über ihre Krankheit war, demnach lagen Falschangaben nicht im Interesse der Proband:innen. Theoretisch könnte eine Übertreibung der Beschwerden ggf. im Interesse der Patient:innen sein, falls sie sich dadurch erhoffen, sich für mehr Unterstützung und Therapie zu qualifizieren. Im vorliegenden Fall standen die Befragung und Therapie unabhängig voneinander statt, um diesen Einfluss zu minimieren.

Der ESSDAI und die CCC wurden in Fremdbefragung evaluiert. Eine Verblindung hat hierbei nicht stattgefunden, da das Thema der Untersuchung bekannt war. Dies könnte ebenfalls zu unterbewussten Falscheinschätzungen geführt haben.

Neben den Befragungen wurden laborchemische und apparative Untersuchungen durchgeführt. In Bezug auf die DXA-Scans können die Ergebnisse durch die Positionierung der Patient:innen, deren Bewegungen oder die Platzierung der Messregion sowie Unterschiede in der Knochenstruktur, z.B. durch Frakturen und degenerative Veränderungen beeinflusst werden. Zudem können je nach Hersteller und Modell Unterschiede entstehen. Dennoch gilt die DXA als Goldstandard der Knochendichtebestimmung und ist insgesamt gut reproduzierbar und präzise (131).

Für die Antikörperbestimmungen mittels ELISA, deren Sensitivität abhängig vom verwendeten Material und der Untersuchungsmethode ist, lagen nach Angaben des Labors Interassay-Präzision < 10% und Intraassay-Präzision < 15%, variierend nach bestimmtem Antikörper.

Bei der Handkraftmessung wurde auf eine standardisierte Durchführung der Messung selbst geachtet, sodass diese immer in der gleichen Körperhaltung auf die gleiche Weise durchgeführt wurde. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass die Patient:innen nicht immer wirklich mit maximaler Kraft des Handdynamometer drückten. Um dem entgegenzuwirken, wurden die Patient:innen verbal motiviert, die maximale Kraft aufzuwenden. Zudem ließ sich kein Einfluss auf die Aktivitäten in den Stunden vor der Untersuchung nehmen, sodass Patient:innen entweder ausgeruht oder auch nachdem bereits anstrengende Aktivitäten mit der dominanten Hand am selben Tag durchgeführt wurden, zur Untersuchung kommen konnten. Dies könnte einen Einfluss auf die Handkraftmessung gehabt haben.

3.3 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde sich aufgrund der überwiegend als rangbasiert eingeschätzten Daten für die Verwendung nicht-parametrischer Tests entschieden, welche im Vergleich zu parametrischen Tests i.d.R. eine geringere Power haben. Da der MFI, mit dem die meisten Korrelationen bestimmt wurden, ein Fragebogen ist, der auf anhand einer Likert-Skala zu beantwortenden Fragen basiert und zudem mit 0 bis 100 Punkten einen großes Punktespektrum hat, wäre die Durchführung parametrischer Tests hier auch möglich gewesen. Allerdings traf dies nicht auf alle verwendeten Fragebögen zu, zudem gab es einige Ausreißer und nicht-normalverteilte Daten, sodass sich zugunsten der Einheitlichkeit für die Durchführung nicht-parametrischer Tests entschieden wurde. Dies führte jedoch dazu, dass die Signifikanz der Korrelationen und Unterschiede zwischen den Gruppen möglicherweise unterschätzt wurde.

4 Ausblick

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass diejenigen Patient:innen mit pSS, die ausgeprägte Fatiguebeschwerden angaben, im Vergleich zu denjenigen Patient:innen, die weniger stark von Fatigue betroffen waren, nicht nur an einer höheren subjektiven Symptomlast des pSS litten sondern zudem eine größere Koinzidenz für weitere Symptome und Komorbiditäten aufwiesen. Zu nennen sind hierbei insbesondere Schmerzen, depressive und ängstliche Symptome sowie Schlafstörungen. Es fand sich zudem eine hohe Prävalenz autonomer Dysfunktionen, während sich in Bezug auf den Grad der Alltagsaktivität und die Knochendichte kein Unterschied fand. Diejenigen

Patient:innen mit ausgeprägter Fatigue stellen also eine besonders vulnerable Gruppe dar, die in der klinischen Praxis von einer Beratung und Therapie in Bezug auf diese Komorbiditäten profitieren könnte. Dies könnte nicht nur der Ausbildung dieser Komorbiditäten entgegenwirken, sondern möglicherweise auch die Fatiguesymptome selbst lindern, da hier in vielen Fällen von einer wechselseitigen Verstärkung der Beschwerden auszugehen ist.

Langfristig sollte diese Untersuchung einen Beitrag zur verlässlichen Evaluation von Fatiguesymptomen bei Patient:innen mit pSS leisten. Die Messung der mittleren Handkraft war hier als diagnostisches Instrument in der Lage, die genannte Gruppe mit ausgeprägter Fatigue zu identifizieren. In der klinischen Praxis könnte eine Messung der Handkraft in Zukunft in die Diagnostik von Sjögren Patient:innen integriert werden, da sie nebenwirkungsfrei und einfach eine Prognose erlaubt, welche Patient:innen an Fatigue leiden und aufgrund der damit einhergehenden Vulnerabilität von gezielter Therapie profitieren könnten, ohne dass vergleichsweise aufwendige Befragungen durchgeführt werden müssen. In der Forschung könnte die Handkraftmessung eingesetzt werden, um Fatigue als Endpunkt genauer zu objektivieren und so bei der Evaluation möglicher neuer Therapien helfen. Dies könnte auch für dem pSS ähnliche rheumatische Erkrankungen wie RA oder SLE anwendbar sein, hierfür könnten weitere Untersuchungen sinnvoll sein. Im Vergleich zwischen Patient:innen mit ME/CFS und denjenigen Patient:innen, die aufgrund eines pSS an Fatigue litten, fiel zunächst auf, dass es neben dem Vorliegen von Fatigue und Sicca-Symptomen eine Reihe weiterer in beiden Gruppen prävalenter Symptome gibt. Ein mögliches Differenzierungsmerkmal stellt jedoch die Qualität der Fatigue dar, da beim pSS die Postexertionelle Malaise scheinbar weniger ausgeprägt ist, als dies beim ME/CFS der Fall ist. Dieses Wissen könnte in der Diagnostik in Zukunft gegebenenfalls einen Hinweis geben, falls eine Patientin klinisch schwer einer der beiden Erkrankungen zuzuordnen ist. Gleichzeitig spielt dieses Erkenntnis im Krankheitsmanagement eine Rolle, da Patient:innen mit pSS aufgrund der ausbleibenden Verschlechterung nach Belastungen unter Umständen weniger in Hinblick auf dieses Thema sensibilisiert werden müssten.

Weiterhin im Vergleich mit dem ME/CFS viel auf, dass auch in der hier untersuchten Gruppe von Patient:innen eine Erhöhung verschiedener antiautonomer Antikörper bestand. Das Vorliegen von M4-, α 1-, β 1- und β 2-Rezeptor-Antikörpern beim pSS war zuvor nicht bekannt. Das Auftreten dieser Antikörper ist für das Verständnis der Pathogenese der Erkrankung besonders wegweisend, da sich so zwischen dem

bekanntem immunvermitteltem Geschehen und bislang unerklärten autonomen Symptomen eine Brücke schlagen lässt. Eine weitere Erforschung der zugrundeliegenden Mechanismen und Interaktionen in der Krankheitsentstehung des pSS sollte diesbezüglich in weiteren Untersuchungen folgen.

Literaturverzeichnis

1. Bjordal O, Norheim KB, Rodahl E, Jonsson R, Omdal R. Primary Sjogren's syndrome and the eye. *Surv Ophthalmol.* 2020;65(2):119-32.
2. Kim L, Kedor C, Buttgerit F, Heidecke H, Schaumburg D, Scheibenbogen C. Characterizing Sjogren-Associated Fatigue: A Distinct Phenotype from ME/CFS. *J Clin Med.* 2023;12(15).
3. Hansen A, Dorner T. [Sjogren syndrome]. *Internist (Berl).* 2010;51(10):1267-79; quiz 80.
4. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, Zhong R. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(11):1983-9.
5. Westhoff G, Zink A. [Epidemiology of primary Sjogren's syndrome]. *Z Rheumatol.* 2010;69(1):41-9.
6. Wolf D. Wenn die Drüsen streiken - das Sjögren Syndrom Ein Ratgeber für Betroffene. In: e.V. DR-LB, editor.: *Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V.* ; 2018. p. 11.
7. Kollert F, Fisher BA. Equal rights in autoimmunity: is Sjogren's syndrome ever 'secondary'? *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(6):1218-25.
8. Brito-Zeron P, Theander E, Baldini C, Seror R, Retamozo S, Quartuccio L, et al. Early diagnosis of primary Sjogren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(2):137-56.
9. Fox PC, Bowman SJ, Segal B, Vivino FB, Murukutla N, Choueiri K, et al. Oral involvement in primary Sjogren syndrome. *J Am Dent Assoc.* 2008;139(12):1592-601.
10. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Solans R, Camps MT, Casanovas A, Sopena B, et al. Systemic involvement in primary Sjogren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry). *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(2):321-31.
11. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2005;165(20):2337-44.
12. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002;46(3):741-7.
13. Ng WF, Bowman SJ. Primary Sjogren's syndrome: too dry and too tired. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(5):844-53.
14. Mengshoel AM, Norheim KB, Omdal R. Primary Sjogren's syndrome: fatigue is an ever-present, fluctuating, and uncontrollable lack of energy. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(8):1227-32.
15. Arends S, Meiners PM, Moerman RV, Kroese FG, Brouwer E, Spijkervet FK, et al. Physical fatigue characterises patient experience of primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(2):255-61.

16. Westhoff G, Dorner T, Zink A. Fatigue and depression predict physician visits and work disability in women with primary Sjogren's syndrome: results from a cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(2):262-9.
17. Evans R, Zdebek A, Ciurtin C, Walsh SB. Renal involvement in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(9):1541-8.
18. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. *Eur Respir Rev*. 2016;25(140):110-23.
19. Alunno A, Carubbi F, Bartoloni E, Cipriani P, Giacomelli R, Gerli R. The kaleidoscope of neurological manifestations in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 118(3):192-8.
20. Hsieh MC, Hsu CW, Lu MC, Koo M. Increased risks of psychiatric disorders in patients with primary Sjogren's syndrome-a secondary cohort analysis of nationwide, population-based health claim data. *Clin Rheumatol*. 2019;38(11):3195-203.
21. Salman-Monte TC, Sanchez-Piedra C, Fernandez Castro M, Andreu JL, Martinez Taboada V, Olive A, et al. Prevalence and factors associated with osteoporosis and fragility fractures in patients with primary Sjogren syndrome. *Rheumatol Int*. 2020;40(8):1259-65.
22. Persson PB, Bondke Persson A. Fatigue. *Acta Physiol (Oxf)*. 2016;218(1):3-4.
23. Falup-Pecurariu C. Fatigue assessment of Parkinson's disease patient in clinic: specific versus holistic. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013;120(4):577-81.
24. Finsterer J, Mahjoub SZ. Fatigue in healthy and diseased individuals. *Am J Hosp Palliat Care*. 2014;31(5):562-75.
25. Norheim KB, Jonsson G, Omdal R. Biological mechanisms of chronic fatigue. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(6):1009-18.
26. Bleijenberg G. vdMJ. Chronisches Fatigue-Syndrom. *Harrisons Innere Medizin*. 19 ed: Norbert Suttorp, Martin Möckel, Britta Siegmund, Manfred Dietel; 2016 p. 4542.
27. Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, al. e. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Chonic Fatigue Syndrom*. 2003.
28. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med*. 2011;270(4):327-38.
29. Skarlis C, Palli E, Nezos A, Koutsilieris M, Mavragani CP. Study of the incidence of osteoporosis in patients with Sjogren's syndrome (pSS) and investigation of activation of the RANKL /RANK and osteoprotegerin (OPG) system. *Mediterr J Rheumatol*. 2018;29(4):224-7.
30. Kohrt WM, Bloomfield SA, Little KD, Nelson ME, Yingling VR, American College of Sports M. American College of Sports Medicine Position Stand: physical activity and bone health. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(11):1985-96.
31. Howard Tripp N, Tarn J, Natasari A, Gillespie C, Mitchell S, Hackett KL, et al. Fatigue in primary Sjogren's syndrome is associated with lower levels of proinflammatory cytokines. *RMD Open*. 2016;2(2):e000282.
32. Pacifici R. T cells, osteoblasts, and osteocytes: interacting lineages key for the bone anabolic and catabolic activities of parathyroid hormone. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1364(1):11-24.

33. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dorner T. The Diagnosis and Treatment of Sjogren's Syndrome. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(20):354-61.
34. Reksten TR, Lessard CJ, Sivils KL. Genetics in Sjogren Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(3):435-47.
35. Cruz-Tapias P, Rojas-Villarraga A, Maier-Moore S, Anaya JM. HLA and Sjogren's syndrome susceptibility. A meta-analysis of worldwide studies. *Autoimmun Rev.* 2012;11(4):281-7.
36. Katsiougianis S, Tenta R, Skopouli FN. Autoimmune epithelitis (Sjogren's syndrome); the impact of metabolic status of glandular epithelial cells on auto-immunogenicity. *J Autoimmun.* 2019;104:102335.
37. Bartoloni E, Alunno A, Gerli R. The dark side of Sjogren's syndrome: the possible pathogenic role of infections. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(5):505-11.
38. Witte T. [Sjogren's syndrome]. *Z Rheumatol.* 2019;78(6):511-7.
39. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjogren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):9-16.
40. Cafaro G, Croia C, Argyropoulou OD, Leone MC, Orlandi M, Finamore F, et al. One year in review 2019: Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 118(3):3-15.
41. Yu X, Riemekasten G, Petersen F. Autoantibodies against muscarinic acetylcholine receptor M3 in Sjogren's syndrome and corresponding mouse models. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2018;23:2053-64.
42. Kovacs L, Marczinovits I, Gyorgy A, Toth GK, Dorgai L, Pal J, et al. Clinical associations of autoantibodies to human muscarinic acetylcholine receptor 3(213-228) in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(8):1021-5.
43. Dantzer R, Heijnen CJ, Kavelaars A, Laye S, Capuron L. The neuroimmune basis of fatigue. *Trends Neurosci.* 2014;37(1):39-46.
44. Wang SQ, Zhang LW, Wei P, Hua H. Is hydroxychloroquine effective in treating primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):186.
45. Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, Emery P, Pitzalis C, Ng WF, et al. Randomized Controlled Trial of Rituximab and Cost-Effectiveness Analysis in Treating Fatigue and Oral Dryness in Primary Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(7):1440-50.
46. Norheim KB, Harboe E, Goransson LG, Omdal R. Interleukin-1 inhibition and fatigue in primary Sjogren's syndrome--a double blind, randomised clinical trial. *PLoS One.* 2012;7(1):e30123.
47. Koh JH, Kwok SK, Lee J, Park SH. Autonomic dysfunction in primary Sjogren's syndrome: a prospective cohort analysis of 154 Korean patients. *Korean J Intern Med.* 2017;32(1):165-73.

48. Davies K, Ng WF. Autonomic Nervous System Dysfunction in Primary Sjogren's Syndrome. *Front Immunol.* 2021;12:702505.
49. Loebel M, Grabowski P, Heidecke H, Bauer S, Hanitsch LG, Wittke K, et al. Antibodies to beta adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Brain Behav Immun.* 2016;52:32-9.
50. Wirth K, Scheibenbogen C. A Unifying Hypothesis of the Pathophysiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Recognitions from the finding of autoantibodies against ss2-adrenergic receptors. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):102527.
51. Scheibenbogen C, Loebel M, Freitag H, Krueger A, Bauer S, Antelmann M, et al. Immunoabsorption to remove ss2 adrenergic receptor antibodies in Chronic Fatigue Syndrome CFS/ME. *PLoS One.* 2018;13(3):e0193672.
52. James K, Al-Ali S, Tarn J, Cockell SJ, Gillespie CS, Hindmarsh V, et al. A Transcriptional Signature of Fatigue Derived from Patients with Primary Sjogren's Syndrome. *PLoS One.* 2015;10(12):e0143970.
53. Pihur V, Datta S, Datta S. Meta analysis of Chronic Fatigue Syndrome through integration of clinical, gene expression, SNP and proteomic data. *Bioinformatics.* 2011;6(3):120-4.
54. Kerr JR, Burke B, Petty R, Gough J, Fear D, Matthey DL, et al. Seven genomic subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a detailed analysis of gene networks and clinical phenotypes. *J Clin Pathol.* 2008;61(6):730-9.
55. Strombeck B, Ekdahl C, Manthorpe R, Jacobsson LT. Physical capacity in women with primary Sjogren's syndrome: a controlled study. *Arthritis Rheum.* 2003;49(5):681-8.
56. Segal B, Thomas W, Rogers T, Leon JM, Hughes P, Patel D, et al. Prevalence, severity, and predictors of fatigue in subjects with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008;59(12):1780-7.
57. Theander L, Strombeck B, Mandl T, Theander E. Sleepiness or fatigue? Can we detect treatable causes of tiredness in primary Sjogren's syndrome? *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(6):1177-83.
58. d'Elia HF, Rehnberg E, Kvist G, Ericsson A, Konttinen Y, Mannerkorpi K. Fatigue and blood pressure in primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol.* 2008;37(4):284-92.
59. Karageorgas T, Fragioudaki S, Nezos A, Karaiskos D, Moutsopoulos HM, Mavragani CP. Fatigue in Primary Sjogren's Syndrome: Clinical, Laboratory, Psychometric, and Biologic Associations. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(1):123-31.
60. Wouters EJ, van Leeuwen N, Bossema ER, Kruize AA, Bootsma H, Bijlsma JW, Geenen R. Physical activity and physical activity cognitions are potential factors maintaining fatigue in patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(5):668-73.
61. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(10):637-47.

62. Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjogren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(3):405-15.
63. Cornec D, Jousse-Joulin S, Pers JO, Marhadour T, Cochener B, Boisrame-Gastrin S, et al. Contribution of salivary gland ultrasonography to the diagnosis of Sjogren's syndrome: toward new diagnostic criteria? *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):216-25.
64. Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, Schiodt M, Wu A, Lanfranchi H, et al. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjogren's syndrome among 1,726 registry participants. *Arthritis Rheum*. 2011;63(7):2021-30.
65. Bournia VK, Vlachoyiannopoulos PG. Subgroups of Sjogren syndrome patients according to serological profiles. *J Autoimmun*. 2012;39(1-2):15-26.
66. Gottenberg JE, Seror R, Miceli-Richard C, Benessiano J, Devauchelle-Pensec V, Dieude P, et al. Serum levels of beta2-microglobulin and free light chains of immunoglobulins are associated with systemic disease activity in primary Sjogren's syndrome. Data at enrollment in the prospective ASSESS cohort. *PLoS One*. 2013;8(5):e59868.
67. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open*. 2015;1(1):e000022.
68. Seror R, Ravaud P, Mariette X, Bootsma H, Theander E, Hansen A, et al. EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):968-72.
69. Liu Z, Dong Z, Liang X, Liu J, Xuan L, Wang J, et al. Health-related quality of life and psychological status of women with primary Sjogren's syndrome: A cross-sectional study of 304 Chinese patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(50):e9208.
70. Gottenberg JE, Ravaud P, Puechal X, Le Guern V, Sibilia J, Goeb V, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjogren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(3):249-58.
71. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dorner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjogren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):3-18.
72. Lwin CT, Bishay M, Platts RG, Booth DA, Bowman SJ. The assessment of fatigue in primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2003;32(1):33-7.
73. Goodchild CE, Treharne GJ, Booth DA, Kitis GD, Bowman SJ. Measuring fatigue among women with Sjogren's syndrome or rheumatoid arthritis: a comparison of the Profile of Fatigue (ProF) and the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI). *Musculoskeletal Care*. 2008;6(1):31-48.
74. Bowman SJ, Booth DA, Platts RG, Group UKSsl. Measurement of fatigue and discomfort in primary Sjogren's syndrome using a new questionnaire tool. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(6):758-64.
75. Jakel B, Kedor C, Grabowski P, Wittke K, Thiel S, Scherbakov N, et al. Hand grip strength and fatigability: correlation with clinical parameters and diagnostic suitability in ME/CFS. *J Transl Med*. 2021;19(1):159.

76. Feng LR, Regan J, Shrader J, Liwang J, Alshawi S, Joseph J, et al. Measuring the Motor Aspect of Cancer-Related Fatigue using a Handheld Dynamometer. *J Vis Exp*. 2020(156).
77. Feng LR, Regan J, Shrader JA, Liwang J, Ross A, Kumar S, Saligan LN. Cognitive and motor aspects of cancer-related fatigue. *Cancer Med*. 2019;8(13):5840-9.
78. Strandkvist V, Andersson M, Backman H, Larsson A, Stridsman C, Lindberg A. Hand grip strength is associated with fatigue among men with COPD: epidemiological data from northern Sweden. *Physiother Theory Pract*. 2020;36(3):408-16.
79. Goldblatt J, James OF, Jones DE. Grip strength and subjective fatigue in patients with primary biliary cirrhosis. *JAMA*. 2001;285(17):2196-7.
80. Lawley A, Abbas A, Seri S, Rajabally YA. Clinical correlates of fatigue in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2020;62(2):226-32.
81. Jackson C. The Chalder Fatigue Scale (CFQ 11). *Occup Med (Lond)*. 2015;65(1):86.
82. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995;39(3):315-25.
83. Brito-Zeron P, Retamozo S, Kostov B, Baldini C, Bootsma H, De Vita S, et al. Efficacy and safety of topical and systemic medications: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of Sjogren's syndrome. *RMD Open*. 2019;5(2):e001064.
84. Strombeck BE, Theander E, Jacobsson LT. Effects of exercise on aerobic capacity and fatigue in women with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(5):868-71.
85. Koh JH, Kwok SK, Lee J, Son CN, Kim JM, Kim HO, et al. Pain, xerostomia, and younger age are major determinants of fatigue in Korean patients with primary Sjogren's syndrome: a cohort study. *Scand J Rheumatol*. 2017;46(1):49-55.
86. e.V. DO. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männern - Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. . AWMF online Dachverband Osteologie e.V.; 2017.
87. Seror R, Theander E, Brun JG, Ramos-Casals M, Valim V, Dorner T, et al. Validation of EULAR primary Sjogren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):859-66.
88. Seror R, Mariette X, Bowman S, Baron G, Gottenberg JE, Bootsma H, et al. Accurate detection of changes in disease activity in primary Sjogren's syndrome by the European League Against Rheumatism Sjogren's Syndrome Disease Activity Index. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(4):551-8.
89. Barendregt PJ, Visser MR, Smets EM, Tulen JH, van den Meiracker AH, Boomsma F, Markusse HM. Fatigue in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1998;57(5):291-5.
90. Hewlett S, Dures E, Almeida C. Measures of fatigue: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire (BRAFMQ), Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Numerical Rating Scales (BRAFNRS) for severity, effect, and coping, Chalder

Fatigue Questionnaire (CFQ), Checklist Individual Strength (CIS20R and CIS8R), Fatigue Severity Scale (FSS), Functional Assessment Chronic Illness Therapy (Fatigue) (FACIT-F), Multi-Dimensional Assessment of Fatigue (MAF), Multi-Dimensional Fatigue Inventory (MFI), Pediatric Quality Of Life (PedsQL) Multi-Dimensional Fatigue Scale, Profile of Fatigue (ProF), Short Form 36 Vitality Subscale (SF-36 VT), and Visual Analog Scales (VAS). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S263-86.

91. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52(2):69-77.

92. Smarr KL, Keefer AL. Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S454-66.

93. Djukanovic I, Carlsson J, Arestedt K. Is the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) a valid measure in a general population 65-80 years old? A psychometric evaluation study. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):193.

94. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213.

95. Mollayeva T, Thurairajah P, Burton K, Mollayeva S, Shapiro CM, Colantonio A. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2016;25:52-73.

96. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381-95.

97. Troy KL, Mancuso ME, Butler TA, Johnson JE. Exercise Early and Often: Effects of Physical Activity and Exercise on Women's Bone Health. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(5).

98. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(12):1196-201.

99. Hilz MJ, Wang R, Singer W. Validation of the Composite Autonomic Symptom Score 31 in the German language. *Neurol Sci*. 2022;43(1):365-71.

100. Gezer HH, Erdem GURSOY D, Acer Kasman S, Duruoz MT. Assessment of autonomic dysfunction with the COMPASS-31 and its relationship with disease activity and cardiovascular risks in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatol Int*. 2022.

101. Dinoto A, Baldini S, Morelli ME, Pasquin F, Bratina A, Bosco A, et al. Unveiling the relationship between autonomic involvement, fatigue, and cognitive dysfunction in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2021;42(10):4281-7.

102. Chou KL, Gilman S, Bohnen NI. Association between autonomic dysfunction and fatigue in Parkinson disease. *J Neurol Sci*. 2017;377:190-2.

103. Bobos P, Nazari G, Lu Z, MacDermid JC. Measurement Properties of the Hand Grip Strength Assessment: A Systematic Review With Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020;101(3):553-65.
104. Mehmet H, Yang AWH, Robinson SR. Measurement of hand grip strength in the elderly: A scoping review with recommendations. *J Bodyw Mov Ther*. 2020;24(1):235-43.
105. Scherbov S, Spitzer S, Steiber N. Thresholds for clinical practice that directly link handgrip strength to remaining years of life: estimates based on longitudinal observational data. *BMJ Open*. 2022;12(7):e058489.
106. McGrath R, Robinson-Lane SG, Cook S, Clark BC, Herrmann S, O'Connor ML, Hackney KJ. Handgrip Strength Is Associated with Poorer Cognitive Functioning in Aging Americans. *J Alzheimers Dis*. 2019;70(4):1187-96.
107. Baglan Yentur S, Tuna Z, Mete O, Gokkurt A, Tore NG, Kucuk H, et al. Hand functions in systemic lupus erythematosus: a comparative study with rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Turk J Med Sci*. 2018;48(4):840-4.
108. Stockton KA, Kandiah DA, Paratz JD, Bennell KL. Fatigue, muscle strength and vitamin D status in women with systemic lupus erythematosus compared with healthy controls. *Lupus*. 2012;21(3):271-8.
109. Pena E, Dos Santos LP, do Espirito Santo RC, Guaresi S, Hirakata VN, Karnopp TE, et al. Systemic lupus erythematosus: a systematic review with meta-analysis on muscle strength, muscle mass, and physical function. *Clin Rheumatol*. 2023;42(5):1237-48.
110. Navarro-Compan V, Landewe R, Provan SA, Odegard S, Uhlig T, Kvien TK, et al. Relationship between types of radiographic damage and disability in patients with rheumatoid arthritis in the EURIDISS cohort: a longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(1):83-90.
111. Tecer D, Eker Buyuksireci D, Gunedi Z, Meray J, Gogus F. Muscle architecture in patients with primary Sjogren syndrome. *Arch Rheumatol*. 2023;38(1):101-8.
112. Migkos MP, Sarmas I, Somarakis GA, Voulgari PV, Tsamis KI, Drosos AA. Sjogren Syndrome Associated with Inflammatory Muscle Diseases. *Mediterr J Rheumatol*. 2018;29(2):92-6.
113. Liampas A, Parperis K, Erotocritou MF, Nteveros A, Papadopoulou M, Moschovos C, et al. Primary Sjogren syndrome-related peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2023;30(1):255-65.
114. Priori R, Iannuccelli C, Alessandri C, Modesti M, Antonazzo B, Di Lollo AC, et al. Fatigue in Sjogren's syndrome: relationship with fibromyalgia, clinical and biologic features. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(6 Suppl 63):S82-6.
115. Greenberg J, Tesfazion AA, Robinson CS. Screening, diagnosis, and treatment of depression. *Mil Med*. 2012;177(8 Suppl):60-6.
116. Dischereit G, Lange U. [Rheumatism and bone metabolism]. *Orthopade*. 2019;48(11):911-6.
117. Pasoto SG, Augusto KL, Alvarenga JC, Takayama L, Oliveira RM, Bonfa E, Pereira RM. Cortical bone density and thickness alterations by high-resolution peripheral quantitative computed tomography: association with vertebral fractures in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(12):2200-11.

118. Cai FZ, Lester S, Lu T, Keen H, Boundy K, Proudman SM, et al. Mild autonomic dysfunction in primary Sjogren's syndrome: a controlled study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):R31.
119. Newton JL, Frith J, Powell D, Hackett K, Wilton K, Bowman S, et al. Autonomic symptoms are common and are associated with overall symptom burden and disease activity in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(12):1973-9.
120. Tezcan ME, Kocer EB, Haznedaroglu S, Sonmez C, Mercan R, Yucel AA, et al. Primary Sjogren's syndrome is associated with significant cognitive dysfunction. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(10):981-8.
121. Newton JL, Okonkwo O, Sutcliffe K, Seth A, Shin J, Jones DE. Symptoms of autonomic dysfunction in chronic fatigue syndrome. *QJM.* 2007;100(8):519-26.
122. Nishikai M, Akiya K, Tojo T, Onoda N, Tani M, Shimizu K. 'Seronegative' Sjogren's syndrome manifested as a subset of chronic fatigue syndrome. *Br J Rheumatol.* 1996;35(5):471-4.
123. Sirois DA, Natelson B. Clinicopathological findings consistent with primary Sjogren's syndrome in a subset of patients diagnosed with chronic fatigue syndrome: preliminary observations. *J Rheumatol.* 2001;28(1):126-31.
124. Dawson L, Tobin A, Smith P, Gordon T. Antimuscarinic antibodies in Sjogren's syndrome: where are we, and where are we going? *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):2984-95.
125. Smith AJ, Jackson MW, Wang F, Cavill D, Rischmueller M, Gordon TP. Neutralization of muscarinic receptor autoantibodies by intravenous immunoglobulin in Sjogren syndrome. *Hum Immunol.* 2005;66(4):411-6.
126. Jayakanthan K, Ramya J, Mandal SK, Sandhya P, Gowri M, Danda D. Younger patients with primary Sjogren's syndrome are more likely to have salivary IgG anti-muscarinic acetylcholine receptor type 3 antibodies. *Clin Rheumatol.* 2016;35(3):657-62.
127. Fayyaz A, Kurien BT, Scofield RH. Autoantibodies in Sjogren's Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(3):419-34.
128. Wirth KJ, Scheibenbogen C. Pathophysiology of skeletal muscle disturbances in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *J Transl Med.* 2021;19(1):162.
129. Maciel G, Crowson CS, Matteson EL, Cornec D. Prevalence of Primary Sjogren's Syndrome in a US Population-Based Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(10):1612-6.
130. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*: Lawrence Erlbaum Associates; 1988 1988.
131. El Maghraoui A, Roux C. DXA scanning in clinical practice. *QJM.* 2008;101(8):605-17.

Anhang

1 Durch die Patient:innen selbst zu beantwortende Fragebögen

1.1 EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI)

1) Wie schwer war Ihre Trockenheit während der letzten 2 Wochen?

keine Trockenheit	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	maximal vorstellbare Trockenheit
----------------------	---	--

2) Wie schwer war Ihre Fatigue während der letzten 2 Wochen?

keine Fatigue	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	maximal vorstellbare Fatigue
------------------	---	---------------------------------

3) Wie schwer waren Ihre Schmerzen (Gelenk- oder Muskelschmerzen in Armen oder Beinen) während der letzten 2 Wochen?

keine Schmerzen	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	maximal vorstellbare Schmerzen
--------------------	---	--------------------------------------

1.2 Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)

Bitte beurteilen Sie, inwieweit die folgenden Aussagen **in der letzten Woche** für Sie zutreffen:

1. Ich fühle mich leistungsfähig ja, das trifft zu ₁ ₂ ₃ ₄ ₅ nein, das trifft nicht zu
2. Körperlich fühle ich mich in der Lage, nur wenig zu tun ja, das trifft zu ₁ ₂ ₃ ₄ ₅ nein, das trifft nicht zu
3. Ich fühle mich sehr aktiv ja, das trifft zu ₁ ₂ ₃ ₄ ₅ nein, das trifft nicht zu
4. Ich habe Lust, alle möglichen schönen Dinge zu unternehmen ja, das trifft zu ₁ ₂ ₃ ₄ ₅ nein, das trifft nicht zu
5. Ich fühle mich müde ja, das trifft zu ₁ ₂ ₃ ₄ ₅ nein, das trifft nicht zu
6. Ich denke, daß ich an einem Tag viel erledige ja, das trifft zu ₁ ₂ ₃ ₄ ₅ nein, das trifft nicht zu
7. Wenn ich etwas tue, kann ich mich gut darauf konzentrieren ja, das trifft zu ₁ ₂ ₃ ₄ ₅ nein, das trifft nicht zu
8. Körperlich traue ich mir viel zu ja, das trifft zu ₁ ₂ ₃ ₄ ₅ nein, das trifft nicht zu
9. Ich fürchte mich davor, Dinge erledigen zu müssen ja, das trifft zu ₁ ₂ ₃ ₄ ₅ nein, das trifft nicht zu
10. Ich denke, daß ich an einem Tag sehr wenig tue ja, das trifft zu ₁ ₂ ₃ ₄ ₅ nein, das trifft nicht zu
11. Ich kann mich gut konzentrieren ja, das trifft zu ₁ ₂ ₃ ₄ ₅ nein, das trifft nicht zu
12. Ich fühle mich ausgeruht ja, das trifft zu ₁ ₂ ₃ ₄ ₅ nein, das trifft nicht zu

13. Es kostet mich große Anstrengung, mich auf Dinge zu konzentrieren ja, das trifft zu ₁ ₂ ₃ ₄ ₅ nein, das trifft nicht zu
14. Körperlich fühle ich mich in einer schlechten Verfassung ja, das trifft zu ₁ ₂ ₃ ₄ ₅ nein, das trifft nicht zu
15. Ich habe eine Menge Pläne ja, das trifft zu ₁ ₂ ₃ ₄ ₅ nein, das trifft nicht zu
16. Ich ermüde sehr schnell ja, das trifft zu ₁ ₂ ₃ ₄ ₅ nein, das trifft nicht zu
17. Ich schaffe es, nur wenig zu erledigen ja, das trifft zu ₁ ₂ ₃ ₄ ₅ nein, das trifft nicht zu
18. Ich fühle mich nicht danach, auch nur irgend etwas zu tun ja, das trifft zu ₁ ₂ ₃ ₄ ₅ nein, das trifft nicht zu
19. Meine Gedanken schweifen sehr leicht ab ja, das trifft zu ₁ ₂ ₃ ₄ ₅ nein, das trifft nicht zu
20. Körperlich fühle ich mich in einer ausgezeichneten Verfassung ja, das trifft zu ₁ ₂ ₃ ₄ ₅ nein, das trifft nicht zu

1.3 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

*Im nachfolgenden Fragenkomplex möchten wir etwas über Ihre Stimmungen erfahren.
Bitte kreuzen Sie immer die zutreffendste Antwort an.*

1. Ich fühle mich angespannt oder überreizt
 - meistens
 - oft
 - von Zeit zu Zeit/gelegentlich
 - überhaupt nicht
2. Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst
 - fast immer
 - sehr oft
 - manchmal
 - überhaupt nicht
3. Ich kann mich noch so freuen wie früher
 - ganz genau so
 - nicht ganz so sehr
 - nur noch ein wenig
 - kaum oder gar nicht
4. Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl im Magen
 - überhaupt nicht
 - gelegentlich
 - ziemlich oft
 - sehr oft
5. Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte.
 - ja, sehr stark
 - ja, aber nicht allzu stark
 - etwas, aber es macht mir keine Sorgen
 - überhaupt nicht

6. Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren

- ja, stimmt genau
- ich kümmere mich nicht so sehr, wie ich sollte
- möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum
- ich kümmere mich so viel darum wie immer

7. Ich kann lachen, die lustige Seite der Dinge sehen

- ja, so wie immer
- nicht mehr ganz so viel
- inzwischen viel weniger
- überhaupt nicht

8. Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein

- ja, tatsächlich sehr
- ziemlich
- nicht sehr
- überhaupt nicht

9. Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf

- einen Großteil der Zeit
- verhältnismäßig oft
- von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft
- nur gelegentlich/nie

10. Ich blicke mit Freude in die Zukunft

- ja, sehr
- eher weniger als früher
- viel weniger als früher
- kaum bis gar nicht

11. Ich fühle mich glücklich

- überhaupt nicht
- selten
- manchmal
- meistens

12. Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand

- ja, tatsächlich sehr oft
- ziemlich oft
- nicht sehr oft
- überhaupt nicht

13. Ich kann behaglich dasitzen und entspannen

- ja, natürlich
- gewöhnlich schon
- nicht oft
- überhaupt nicht

14. Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen

- oft
- manchmal
- eher selten
- sehr selten

1.4 Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI):

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre üblichen Schlafgewohnheiten und zwar **nur während der letzten 4 Wochen**. Ihre Antworten sollten möglichst genau sein und sich auf die Mehrzahl der Tage und Nächte während der letzten 4 Wochen beziehen. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

1. Wann sind Sie während der letzten 4 Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen?

Übliche Uhrzeit: _____

2. Wie lange hat es während der letzten 4 Wochen gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind?

In Minuten: _____

3. Wann sind Sie während der letzten 4 Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden?

Übliche Uhrzeit: _____

4. Wie viele Stunden haben Sie während der letzten 4 Wochen tatsächlich pro Nacht geschlafen? (Das muss nicht mit der Anzahl der Stunden, die Sie im Bett verbracht haben, übereinstimmen)

Effektive Schlafzeit (Stunden) pro Nacht: _____

Kreuzen Sie bitte für jeder der folgenden Fragen die für Sie zutreffende Antwort an.
Beantwortens Sie bitte alle Fragen.

5. Wie oft haben Sie während der letzten 4 Wochen schlecht geschlafen, weil....

	Während der letzten 4 Wochen gar nicht	Weniger als 1x pro Woche	1-2x pro Woche	3x oder häufiger pro Woche
... Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?				
... Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind?				
... Sie aufstehen mussten, um zur Toilette zu gehen?				
... Sie Beschwerden beim Atmen hatten?				
... Sie husten mussten oder laut geschnarcht haben?				
... Ihnen zu kalt war?				
... Ihnen zu warm war?				
... Sie schlecht geträumt haben?				
... Sie Schmerzen hatten?				
... aus anderen Gründen? Bitte _____ beschreiben:				

6. Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes beschreiben?
- Sehr gut
 - Ziemlich gut
 - Ziemlich schlecht
 - Sehr schlecht
7. Wie oft haben Sie während der letzten 4 Wochen Schlafmittel eingenommen?
- Während der letzten 4 Wochen gar nicht
 - weniger als 1x pro Woche
 - 1x oder 2x pro Woche
 - 3x oder häufiger pro Woche
8. Wie oft haben Sie während der letzten 4 Wochen Schwierigkeiten wachzubleiben, etwa beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen?
- Während der letzten 4 Wochen gar nicht
 - weniger als 1x pro Woche
 - 1x oder 2x pro Woche
 - 3x oder häufiger pro Woche
9. Hatten Sie während der letzten 4 Wochen Probleme, mit genügend Schwung die üblichen Alltagsaufgaben zu erledigen?
- Keine Probleme
 - Kaum Probleme
 - Etwas Probleme
 - Große Probleme
10. Schlafen Sie alleine in Ihrem Schlafzimmer?
- Ja
 - Ja, aber ein Partner/Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer
 - Nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett
 - Nein, der Partner schläft im selben Bett

Falls Sie einen Mitbewohner/Partner haben, fragen Sie sie/ihn bitte, wie oft er Folgendes bei Ihnen bemerkt hat.

	Während der letzten 4 Wochen gar nicht	Weniger als 1x pro Woche	1-2x pro Woche	3x oder häufiger pro Woche
Lautes Schnarchen				
Lange Atempausen während des Schlafes				
Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafens				
Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes				
<p>Andere Formen von Unruhe während des Schlafes?</p> <p>Bitte beschreiben:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>—</p>				

1.5 International Physical Activity Questionnaire - Short Form (IPAQ-SF)

Bitte berücksichtigen Sie für die folgenden Fragen zu Ihrer körperlichen Aktivität alle Aktivitäten im Rahmen Ihrer Arbeit, in Haus und Garten, um von einem Ort zum anderen zu kommen und in Ihrer Freizeit für Erholung, Leibesübung und Sport. Denken Sie nur an die körperlichen Aktivitäten, die Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung verrichtet haben.

1. An wie vielen der vergangenen 7 Tage haben sie **anstrengende** körperliche Aktivitäten verrichtet? (*erfordern starke körperliche Anstrengung, Sie atmen deutlich schneller als normal, wie Aerobic, Laufen, schnelles Fahrradfahren oder schnelles Schwimmen*)

_____Tage pro Woche keine anstrengende Aktivität → **weiter zu Frage 3**

2. Wie viel Zeit haben Sie gewöhnlich an einem dieser Tage mit **anstrengender** körperlicher Arbeit verbracht?

_____Stunden pro Tag _____Minuten pro Tag

ich weiß nicht/bin mir nicht sicher

3. An wie vielen der vergangenen 7 Tage haben sie **moderate** körperliche Aktivitäten verrichtet? (*erfordern moderate körperliche Anstrengung, Sie atmen ein wenig stärker als normal, wie das Tragen leichter Lasten, Fahrradfahren bei gewöhnlicher Geschwindigkeit, Schwimmen mit gewöhnlicher Geschwindigkeit*)

_____Tage pro Woche keine moderate Aktivität → **weiter zu Frage 5**

4. Wie viel Zeit haben Sie gewöhnlich an einem dieser Tage mit **moderater** körperlicher Arbeit verbracht?

_____Stunden pro Tag _____Minuten pro Tag

ich weiß nicht/bin mir nicht sicher

5. An wie vielen der vergangenen 7 Tage sind Sie mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung **zu Fuß gegangen**?

_____Tage pro Woche keine entsprechenden Wege zu Fuß → **weiter zu Frage 7**

6. Wie viel Zeit haben Sie gewöhnlich an einem dieser Tage mit **Gehen** verbracht?

_____Stunden pro Tag _____Minuten pro Tag

ich weiß nicht/bin mir nicht sicher

7. Wie viel Zeit haben Sie in den vergangenen 7 Tagen pro Tag mit **Sitzen** verbracht? (z.B. *Sitzen am Schreibtisch, Besuchen von Freunden, vor dem Fernseher sitzen, sitzen in öffentlichen Verkehrsmitteln*)

_____Stunden pro Tag _____Minuten pro Tag

ich weiß nicht/bin mir nicht sicher

1.6 Zusätzliche Fragen

Wie fühlen Sie sich nach solchen körperlichen Aktivitäten in Bezug auf Ihre Erschöpfung/Fatigue?

- ich bemerke eine Verbesserung
- ich bemerke keinen Unterschied
- ich bemerke eine Verschlechterung
- außerordentliche Erschöpfung/Fatigue zählt nicht zu meinen Symptomen

Falls Sie eine Veränderung bemerken, wie lange hält diese an?

_____ Stunden

1.7 Composit Autonomic Symptom Score (COMPASS 31)

1. Haben Sie im vergangenen Jahr jemals ein Gefühl von Schwäche, Schwindel, oder Schwierigkeiten zu denken nach dem Aufstehen aus einer sitzenden oder liegenden Position gehabt?

- 1 Ja
- 2 Nein (bei Nein, gehen Sie bitte direkt zu Frage 5)

2. Wie oft haben Sie diese Symptome?

- 1 Selten
- 2 Gelegentlich
- 3 Häufig
- 4 fast immer

3. Wie würden Sie die Schwere dieser Symptome bewerten?

- 1 Mild
- 2 Mäßig
- 3 Schwer

4. Wurden diese Symptome im vergangenen Jahr

- 1 viel schlimmer
- 2 etwas schlechter
- 3 ungefähr gleich geblieben
- 4 etwas besser
- 5 viel besser
- 6 komplett verschwunden

5. Haben Sie im vergangenen Jahr jemals Farbänderungen der Haut, wie rot, weiß oder lila bemerkt?

- 1 Ja
- 2 Nein (bei Nein, gehen Sie bitte direkt zu Frage 8)

6. Welche Teile des Körpers werden durch diese Farbänderungen betroffen?

- 1 Hände
- 2 Füße

7. Sind diese Änderungen Ihrer Hautfarbe:

- 1 viel schlimmer
- 2 etwas schlechter
- 3 ungefähr gleich geblieben
- 4 etwas besser
- 5 viel besser
- 6 komplett verschwunden

8. In den letzten 5 Jahren, welche Änderungen haben beim Schwitzen stattgefunden?

- 1 Ich schwitze viel mehr als früher
- 2 Ich schwitze etwas mehr als früher,

3 Ich habe keine Veränderungen in meinem Schwitzen bemerkt 4 Ich schwitze etwas weniger als früher
 5 Ich schwitze viel weniger als früher

9. Fühlen sich Ihre Augen übermäßig trocken?

- 1 Ja
 2 Nein

10. Haben Sie einen trockenen Mund?

- 1 Ja
 2 Nein

11. Falls Sie an trockenen Augen oder Mundtrockenheit leiden, ist dieses Symptom:

- 1 Ich habe keines dieser Symptome
 2 viel schlimmer geworden
 3 etwas schlechter 4 etwa gleich
 5 etwas besser
 6 viel besser
 7 vollständig verschwunden

12. Haben Sie im vergangenen Jahr eine Änderungen bemerkt, wie schnell nach einer Mahlzeit ein Völlegefühl auftritt?

- 1 viel schneller als früher
 2 schneller als früher
 3 Ich habe keine Veränderung bemerkt 4 weniger schnell als früher
 5 viel weniger schnell als früher

13. Wie oft hatten Sie im vergangenen Jahr nach einer Mahlzeit ein Völlegefühl?

- 1 Nie
 2 Manchmal
 3 Häufig

14. Haben Sie im vergangenen Jahr nach dem Essen erbrochen?

- 1 Nie
 2 Manchmal
 3 Häufig

15. Haben Sie im vergangenen Jahr krampf- oder kolikartige Bauchschmerzen gehabt?

- 1 Nie
 2 Manchmal
 3 Häufig

16. Haben Sie im vergangenen Jahr Durchfall gehabt?

- 1 Ja
 2 Nein (bei Nein, gehen Sie bitte direkt zu Frage 20)

17. Wie häufig ist dieser aufgetreten?

- 1 Selten
 2 Gelegentlich
 3 Häufig

4 Ständig

18. Wie stark ist dieser Durchfall?

- 1 Mild
- 2 Mäßig
- 3 Schwer

19. Sind die Durchfälle:

- 1 Viel schlimmer
- 2 etwas schlechter
- 3 gleich
- 4 Etwas besser
- 5 Viel besser
- 6 komplett verschwunden

20. Haben Sie im vergangenen Jahr Verstopfung gehabt?

- 1 Ja
- 2 Nein (bei Nein, gehen Sie bitte direkt zu Frage 24)

21. Wie häufig haben Sie Verstopfung?

- 1 Selten
- 2 Gelegentlich
- 3 Häufig
- 4 Ständig

22. Wie stark sind diese Episoden von Verstopfung?

- 1 Mild
- 2 Mäßig
- 3 Schwer

23. Ist Ihre Verstopfung:

- 1 Viel schlimmer
- 2 etwas schlechter
- 3 gleich
- 4 Etwas besser
- 5 Viel besser
- 6 komplett verschwunden

24. Haben Sie im vergangenen Jahr jemals die Kontrolle über Ihre Blasenfunktion verloren?

- 1 Nie
- 2 Gelegentlich
- 3 Häufig
- 4 Ständig

25. Hatten Sie im vergangenen Jahr Schwierigkeiten beim Wasserlassen?

- 1 Nie
- 2 Gelegentlich
- 3 Häufig
- 4 Ständig

26. Hatten Sie im vergangenen Jahr Probleme, die Blase vollständig zu entleeren?

- 1 Nie
- 2 Gelegentlich
- 3 Häufig
- 4 Ständig

27. Hat Sie im vergangenen Jahr helles Licht gestört?

- 1 Nein (wenn Sie nein markiert, gehen Sie bitte direkt zu Frage 29)
- 2 Gelegentlich
- 3 Häufig
- 4 Ständig

28. Wie stark ist diese Empfindlichkeit gegenüber hellem Licht?

- 1 Mild
- 2 Mäßig
- 3 Schwer

29. Haben Sie im vergangenen Jahr Probleme, Ihre Augen zu fokussieren?

- 1 Nein (wenn Sie nein markiert, gehen Sie bitte direkt zu Frage 31)
- 2 Gelegentlich
- 3 Häufig
- 4 Ständig

30. Wie stark ist dieses Fokussierungs Problem?

- 1 Mild
- 2 Mäßig
- 3 Schwer

31. Sind die Symptome der Augen (dh Empfindlichkeit gegenüber hellem Licht oder Probleme mit der Fokussierung):

- 1 Ich habe keines dieser Symptome
- 2 Viel schlimmer
- 3 etwas schlechter
- 4 etwa gleich
- 5 Etwas besser
- 6 Viel besser

2 Fremdevaluation der Patient:innen

2.1 EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI)

Domäne	Stufe der Aktivität	Beschreibung
Konstitutionell	keine = 0	Abwesenheit der folgenden Symptome
	niedrig = 3	mildes oder intermittierendes Fieber (37,5-38,5°C) /Nachtschweiß und/oder ungewollter Gewichtsverlust von 5-10% des Körpergewichts
	moderat = 6	hohes Fieber (>38,5°C) /Nachtschweiß und/oder ungewollter Gewichtsverlust von >10% des Körpergewichts
Lymphadenopathie und Lymphom	keine = 0	Abwesenheit der folgenden Symptome
	niedrig = 4	Lymphadenopathie \geq 1cm in jeglicher Region oder \geq 2cm inguinal
	moderat = 8	Lymphadenopathie \geq 2cm in jeglicher Region oder \geq 3cm inguinal, und/oder Splenomegalie (klinisch palpabel oder in der Bildgebung)
Glandulär	hoch = 12	derzeitige maligne, proliferative B-Zell-Erkrankung
	keine = 0	Abwesenheit von glandulärer Schwellung
	niedrig = 2	geringe glanduläre Schwellung mit vergrößerter Parotis (\leq 3cm), oder limitierte submandibuläre (\leq 2cm) oder lachrymale Schwellung (\leq 1cm)
Artikulär	moderat = 4	hochgradige glanduläre Schwellung mit vergrößerter Parotis (> 3cm), oder limitierte submandibuläre (> 2cm) oder lachrymale Schwellung (> 1cm)
	keine = 0	Abwesenheit derzeitiger artikulärer Beteiligung
	niedrig = 2	Arthralgien in Händen, Handgelenken, Knöcheln und Füßen begleitet von Morgensteifigkeit (>30 Minuten)
	moderat = 4	Synovitis in 1-5 Gelenken (von gesamt 28 wie im DAS28)
	hoch = 2	Synovitis in \geq 6 Gelenken (von gesamt 28 wie im DAS28)

Domäne	Stufe der Aktivität	Beschreibung
Kutan	<i>keine = 0</i>	<i>Abwesenheit derzeit aktiver kutaner Beteiligung</i>
	niedrig = 3	Erythema multiforma
	moderat = 6	limitierte kutane Vaskulitis inklusive urtikarieller Vaskulitis, oder Purpura limitiert auf Füße und Knöchel, oder subakuter kutaner Lupus
	hoch = 9	diffuse kutane Vaskulitis, inklusive urtikarieller Vaskulitis, oder diffuse Purpura, oder Ulcerationen assoziiert mit Vaskulitis
Pulmonal	<i>keine = 0</i>	<i>Abwesenheit derzeit aktiver pulmonaler Beteiligung</i>
	gering = 5	persistierender Husten aufgrund bronchialer Beteiligung ohne radiologische Abnormalitäten im Röntgen oder Nachweis interstitieller Lungenerkrankung im Röntgen oder CT ohne Dyspnoe mit normaler Lungenfunktion
	moderat = 10	moderat aktive pulmonale Beteiligung, wie z.B. interstitielle Lungenerkrankung im CT mit Dyspnoe (NYHA II) oder abnormale Lungenfunktion: $70\% > DL_{CO} \geq 40\%$ oder $80\% > FVC \geq 60\%$
	hoch = 15	hochgradig aktive pulmonale Beteiligung, wie z.B. interstitielle Lungenerkrankung im CT mit Ruhedyspnoe (NYHA III, IV) oder abnormale Lungenfunktion: $DL_{CO} < 40\%$ oder $FVC < 60\%$

Domäne	Stufe der Aktivität	Beschreibung
Renal	keine = 0	Abwesenheit derzeit aktiver renaler Beteiligung mit Proteinurie < 0,5g/Tag, ohne Hämaturie, ohne Leukozyturie, ohne Azidose oder langanhaltend stabile Proteinurie bei Schädigung
	niedrig = 5	Nachweis milder aktiver renaler Beteiligung limitiert auf tubuläre Azidose ohne Nierenversagen oder glomeruläre Beteiligung mit Proteinurie zwischen 0,5 - 1g/Tag und ohne Hämaturie oder Nierenversagen (GFR ≥ 60ml/min)
	moderat = 10	moderat aktive renale Beteiligung wie tubuläre Azidose mit Nierenversagen (GFR < 60ml/min) oder glomeruläre Beteiligung mit Proteinurie zwischen 1 -1,5g/Tag und ohne Hämaturie oder Nierenversagen (GFR ≥ 60ml/min) oder histologischer Nachweis extramembranöser Glomerulonephritis oder relevante interstitielle lymphozytäre Infiltrate
	hoch = 15	hoch aktive renale Beteiligung wie glomeruläre Beteiligung mit Proteinurie > 1,5g/Tag, oder Hämaturie oder Nierenversagen (GFR <60ml/min), oder histologischer Nachweis proliferativer Glomerulonephritis oder Kryoglobulinämie-assoziiierter renaler Beteiligung
Muskulär	keine = 0	Abwesenheit derzeitiger aktiver muskulärer Beteiligung
	niedrig = 6	milde aktive Myositis nachgewiesen in EMG, MRT oder Biopsie ohne Schwäche oder CK (N ≤ CK ≤ 2N)
	moderat = 12	moderat aktive Myositis nachgewiesen in EMG, MRT oder Biopsie mit Schwäche (maximales Defizit 4/5), oder CK-Erhöhung (2N ≤ CK ≤ 4N)
	hoch = 18	hochgradig aktive Myositis nachgewiesen in EMG, MRT oder Biopsie mit Schwäche (Defizit ≤ 3/5), oder CK-Erhöhung (> 4N)

Domäne	Stufe der Aktivität	Beschreibung
Peripheres Nervensystem	keine = 0	Abwesenheit derzeitiger aktiver PNS-Beteiligung
	niedrig = 5	milde aktive PNS-Beteiligung wie rein sensible axonale Polyneuropathie nachgewiesen in der NLG oder Trigemminusneuralgie
	moderat = 10	moderat aktive PNS-Beteiligung nachgewiesen in der NLG wie axonal sensibel-motorische Polyneuropathie mit maximalem motorischem Defizit 4/5, rein sensible Neuropathie mit Anwesenheit von kryoglobulinämischer Vaskulitis, Gangliopathie mit Symptomen beschränkt auf milde/moderate Ataxie, inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie mit milder funktioneller Einschränkung (maximales motorisches Defizit 4/5 oder milde Ataxie) oder Hirnnervenbeteiligung peripheren Ursprungs (außer Trigemminusneuralgie)
	hoch = 15	hoch aktive PNS-Beteiligung nachgewiesen in der NLG wie wie axonal sensibel-motorische Polyneuropathie mit maximalem motorischem Defizit $\leq 3/5$, periphere Nervenbeteiligung aufgrund von Vaskulitis (Motoneuritis multiplex etc.), hochgradige Ataxie aufgrund von Gangliopathie, inflammatorisch demyelinisierender Polyneuropathie mit starker funktioneller Einschränkung: motorisches Defizit $\leq 3/5$ oder schwere Ataxie

Domäne	Stufe der Aktivität	Beschreibung
Zentrales Nervensystem	keine = 0	Abwesenheit derzeitiger aktiver ZNS-Beteiligung
	moderat = 10	moderat aktive ZNS-Merkmale wie Hirnnervenbeteiligung zentraler Ursache, Optikusneuritis oder Multiple Sklerose-like Syndrome mit Symptomen begrenzt auf rein sensibles Defizit oder nachgewiesene kognitive Einschränkung
	hoch = 15	hoch aktive ZNS-Merkmale wie zerebrale Vaskulitis mit zerebrovaskulärem Ereignis oder transientser ischämischer Attacke, Krampfanfall, Transverse Myelitis, lymphozytische Meningitis, Multiple Sklerose-like Syndrome mit motorischem Defizit
Hämatologisch	keine = 0	Abwesenheit von Autoimmunzytopenie
	niedrig = 2	Zytopenie autoimmuner Genese mit Neutropenie ($1000 < \text{Neutrophile} < 1500/\text{mm}^3$), und/oder Anämie ($10 < \text{Hämoglobin} < 12 \text{ g/dl}$) und/oder Thrombozytopenie ($50.000 < \text{Thrombozyten} < 100.000/\text{mm}^3$) und/oder Lymphopenie ($\leq 500/\text{mm}^3$)
	moderat = 4	Zytopenie autoimmuner Genese mit Neutropenie ($500 < \text{Neutrophile} < 1000/\text{mm}^3$), und/oder Anämie ($8 < \text{Hämoglobin} < 10 \text{ g/dl}$) und/oder Thrombozytopenie ($100.000 < \text{Thrombozyten} < 150.000/\text{mm}^3$) und/oder Lymphopenie ($500 < \text{Lymphozyten} < 1000/\text{mm}^3$)
	hoch = 6	Zytopenie autoimmuner Genese mit Neutropenie ($\text{Neutrophile} < 500/\text{mm}^3$), und/oder Anämie ($\text{Hämoglobin} < 8 \text{ g/dl}$) und/oder Thrombozytopenie ($\text{Thrombozyten} < 50.000/\text{mm}^3$)

Domäne	Stufe der Aktivität	Beschreibung
Biologisch	keine = 0	Abwesenheit der folgenden biologischen Merkmale
	niedrig = 1	Klonale Komponente und/oder Hypokomplementämie (erniedrigtes C4 oder C3 oder CH50) und/oder Hypergammaglobulinämie oder erhöhtes IgG zwischen 16 und 20 g/L
	moderat = 2	Anwesenheit von Kryoglobulinämie und/oder Hypergammaglobulinämie oder hohes IgG > 20g/L, und/oder kürzlich eingesetzte Hypogammaglobulinämie oder kürzlicher Abfall des IgGs (< 5g/L)
<p><i>Abkürzungen: CK Kreatinkinase, CT Computertomographie, DAS28 Disease Activity Score 28, DL_{CO} Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid, EMG Elektromyographie, FVC Forcierte Vitalkapazität, GFR Glomeruläre Filtrationsrate, MRT Magnetresonanztomographie, N Normwert, NYHA New York Heart Association, NLG Nervenleitgeschwindigkeits-Untersuchung, PNS Peripheres Nervensystem, ZNS Zentrales Nervensystem</i></p>		

2.2 Kanadische Kriterien für ME/CFS

- 1) Zustandsveränderung nach Belastung und Erschöpfung (Alle Kriterien dieses Abschnitts müssen erfüllt sein.):
 - Der Patient muss unter einem deutlichen Ausmaß einer neu aufgetretenen, anderweitig nicht erklärbaren, andauernden oder wiederkehrenden körperlichen oder mentalen Erschöpfung leiden, die zu einer erheblichen Reduktion des Aktivitätsniveaus führt
 - Erschöpfung, Verstärkung des schweren Krankheitsgefühl und/oder Schmerzen nach Belastung mit einer verzögerten Erholungsphase (der Patient benötigt mehr als 24 Stunden, um sich zu erholen).
 - Die Symptome können durch jede Art von Anstrengung oder Stress verschlechtert werden

- 2) Schlafstörungen (Dieses Kriterium muss erfüllt sein):
 - Nicht erholsamer Schlaf oder veränderte Schlafmuster (einschließlich einer Störung des Tag-Nacht-Rhythmus)

- 3) Schmerzen (Dieses Kriterium muss erfüllt sein):
 - Arthralgien und Myalgien ohne klinische Belege für eine entzündliche Reaktion im Sinne von Schwellungen oder Rötungen der Gelenke und/oder starke Kopfschmerzen eines neuen Typs, Musters oder Schweregrades

- 4) Neurologische/Kognitive Manifestationen (Zwei oder mehr der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein):
 - Beeinträchtigung der Konzentrationsfähigkeit und des Kurzzeitgedächtnisses
 - Schwierigkeiten in der Informationsverarbeitung, der Kategorisierung, Wortfindungsschwierigkeiten einschließlich periodisch auftretender Lesestörung
 - Es kann zu Überlastungserscheinungen kommen: bei Überlastung durch zu viele Informationen, bei kognitiver und sensorischer Überlastung (z.B. Lichtempfindlichkeit und Überempfindlichkeit gegenüber Lärm) und/oder bei emotionaler Überlastung. Dies kann zu Rückfällen und/oder Ängsten führen
 - Wahrnehmungs- und sensorische Störungen
 - Desorientierung oder Verwirrung
 - Ataxien, Bewegungskordinationsstörungen

- 5) Autonome / Neuroendokrine / Immunologische Manifestationen (Mindestens ein Symptom in mindestens zwei der folgenden drei Kategorien muss erfüllt sein):
 - A Autonome Manifestationen
 - Orthostatische Intoleranz (z.B. neural vermittelter niedriger Blutdruck)
 - Lagebedingtes orthostatisches Tachykardiesyndrom (POTS-Herzjagen)
 - Schwindel und/oder Benommenheit

- Extreme Blässe
- Darm- oder Blasenstörungen mit oder ohne Colon irritabile (IBS-Reizdarm) oder Blasendysfunktionen
- Herzklopfen mit oder ohne Herzrhythmusstörungen
- Vasomotorische Instabilität (Instabilität des Gefäßtonus)
- Atemstörungen

B Neuroendokrine Manifestationen:

- Verlust der thermostatischen Stabilität
- Intoleranz gegenüber Hitze/Kälte
- Appetitverlust oder anormaler Appetit, Gewichtsveränderungen
- Hypoglykämie (verminderter Glucosespiegel)
- Verlust der Anpassungsfähigkeit und der Toleranz gegenüber Stress, Verstärkung der Symptome durch Stress sowie langsame Erholung und emotionale Labilität

C Immunologische Manifestationen:

- Empfindliche Lymphknoten
- Wiederkehrende Halsschmerzen
- Entwicklung bisher noch nicht aufgetretener Allergien oder Veränderungen im Zustand bereits vorliegender Allergien
- Grippeähnliche Symptome und/oder allgemeines Krankheitsgefühl
- Überempfindlichkeit gegenüber Medikamenten und/oder Chemikalien, Veränderungen im Zustand bereits vorliegender Allergien

6) Die Erkrankung besteht seit mindestens 6 Monaten (dieses Kriterium muss erfüllt sein.)

3 Protokoll der Handkraftmessungen

Geschlecht: Männlich Weiblich

Dominante Hand: Links Rechts

	Initial	Nach 1 h
Uhrzeit	___ : ___ Uhr	___ : ___ Uhr
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		

- Unterarm auf den Tisch legen
- Handtrainer in die dominante Hand nehmen
- 3 Sekunden maximal ziehen, danach 5 Sekunden Pause
- Die Übungen 10 x wiederholen
- Nach 1 Stunde die

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Laura Kim, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Kann eine reduzierte Handkraft Fatigue beim primären Sjögren Syndrom vorhersagen? Eine Analyse assoziierter Symptome und Vergleich zum Chronischen Fatigue Syndrom/ Can Reduced Hand Grip Strength Predict Fatigue in Primary Sjogren’s Syndrome? An Analysis of Associated Symptoms and Comparison to Chronic Fatigue Syndrome“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

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

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

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

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Laura Kim hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Kim, L., Kedor, C., Buttgerit, F., Heidecke, H., Schaumburg, D., & Scheibenbogen, C. (2023). Characterizing Sjögren-Associated Fatigue: A Distinct Phenotype from ME/CFS. *Journal of clinical medicine*, 12(15), 4994. <https://doi.org/10.3390/jcm12154994>

Die in dieser Publikation dargestellten Daten sind ein Anteil der im Rahmen dieser Monographie erhobenen Daten mit inhaltlichem Schwerpunkt auf den Vergleich zwischen dem hier behandelten Sjögren Syndrom und dem Chronischen Fatigue Syndrom (ME/CFS). Die Erstautorin (Laura Kim) hat zur Konzeptualisierung beigetragen, die Daten erhoben, die Methodik erstellt, die statistische Analyse und graphische Darstellung der Daten durchgeführt sowie den ursprünglichen Entwurf des Manuskripts erstellt.

Ressourcen und Mittel wurden von Prof. Dr. med. Carmen Scheibenbogen und Prof. Dr. med. Frank Buttgerit bereitgestellt. Die Validierung erfolgte durch Prof. Dr. med. Carmen Scheibenbogen und Dr. med. Claudia Kedor, die Überarbeitung und Bearbeitung des Manuskripts wurde von Dr. med. Desiree Schaumburg, Prof. Dr. med. Carmen Scheibenbogen und Dr. med. Claudia Kedor durchgeführt. Dr. Harald Heidecke führt die Analyse der antiadrenergen Autoantikörper durch. Alle Autoren haben die veröffentlichte Version des Manuskripts gelesen und ihr zugestimmt.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

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

Unterschrift der Doktorandin

Komplette Publikationsliste

Publikation 1:

Kim, L., Kedor, C., Buttgereit, F., Heidecke, H., Schaumburg, D., & Scheibenbogen, C. (2023). Characterizing Sjögren-Associated Fatigue: A Distinct Phenotype from ME/CFS. *Journal of clinical medicine*, 12(15), 4994. <https://doi.org/10.3390/jcm12154994>

Publikation 2:

Stein, E., Heindrich, C., Wittke, K., Kedor, C., Kim, L., Freitag, H., Krüger, A., Tölle, M., & Scheibenbogen, C. (2023). Observational Study of Repeat Immunoabsorption (RIA) in Post-COVID ME/CFS Patients with Elevated β 2-Adrenergic Receptor Autoantibodies-An Interim Report. *Journal of clinical medicine*, 12(19), 6428. <https://doi.org/10.3390/jcm12196428>

Publikation 3:

Paffrath, A., Kim, L., Kedor, C., Stein, E., Rust, R., Freitag, H., Hoppmann, U., Hanitsch, L. G., Bellmann-Strobl, J., Wittke, K., Scheibenbogen, C., & Sotzny, F. (2024). Impaired Hand Grip Strength Correlates with Greater Disability and Symptom Severity in Post-COVID Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of clinical medicine*, 13(7), 2153. <https://doi.org/10.3390/jcm13072153>

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Zuerst möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. med. Carmen Scheibenbogen, die meine Promotion betreut und begutachtet hat, für die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit herzlich bedanken. Ein herzliches Dankeschön geht auch an Prof. Dr. med. Dr. habil. Gerd-Rüdiger Burmester, dessen wertvolle Einsichten und konstruktive Kritik meine Forschung bereichert haben. Ebenso möchte ich Frau Dr. med. Claudia Kedor und Dr. med. Desiree Schaumburg für die wertvollen Ratschläge und Ermutigung danken.

Ein besonderer Dank gilt allen Patientinnen und Patienten meiner Untersuchung, ohne die diese Arbeit nicht hätte entstehen können.

Bei meiner Familie und meinen Freunden möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie

Name, Vorname:

Kim, Laura **Emailadresse:**

laura.kim@charite.de

Matrikelnummer:

223212

Promotionsbetreuer*in:

Prof. Dr. med. Carmen Scheibenbogen

Promotionsinstitution:

Institut für Medizinische Immunologie der Charité

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietzschke

Postanschrift:

Charitéplatz 1 | 10117 Berlin

Besucher*innenanschrift:

Sauerbruchweg 3 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171

<https://biometrie.charite.de>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass *Laura Kim* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben in Anspruch genommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- 02.03 2023

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Schwächen des Shapiro-Wilk Tests erläutert
- Das Verwenden von Mittelwerttests für ordinalskalierte Daten hinterfragen
- Notwendigkeit einer Typ-I Fehlerkontrolle diskutiert
- Darstellung der Ergebnisse besprochen

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das iBike übernimmt hierfür keine Haftung.