

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Sjögren-Syndrom: Wertigkeit der Speicheldrüsenbiopsie und
Assessment des kardiovaskulären Risikos in einer großen Kohorte

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Mirjam Bach, geb. Laubengaier
aus Freiburg im Breisgau

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 31. Juli 2024

Inhaltsverzeichnis

I	Abkürzungsverzeichnis	2
II	Tabellenverzeichnis	4
III	Abbildungsverzeichnis	6
IV	Formelverzeichnis	8
1.	Einleitung und Zielsetzung	9
2.	Das Sjögren-Syndrom - Literaturteil	12
2.1.	Definition	12
2.2.	Epidemiologie	13
2.3.	Pathophysiologie	14
2.4.	Symptomatik	16
2.4.1.	Sicca-Symptomatik	16
2.4.2.	Allgemeine Symptome	17
2.4.3.	Systemische Beteiligung	17
2.5.	Kardiovaskuläres und autoimmunes Risikoprofil	19
2.5.1.	Vorerkrankungen	19
2.5.2.	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	22
2.5.3.	Kardiovaskuläres Risikoprofil über konventionelle CVRF hinaus	23
2.6.	Diagnostik	25
2.6.1.	Screening auf Sicca-Symptomatik	28
2.6.2.	Speicheldrüsenbiopsie	29
2.6.3.	Laborparameter	33
2.6.4.	Pulswellengeschwindigkeits-Messung (PWV)	36
2.6.5.	Carotis-Sonographie	36
2.7.	Therapie	37
2.7.1.	Präventiv	38
2.7.2.	Lokal	38
2.7.3.	Systemisch	40
3.	Material und Methoden	43
3.1.	Studiendesign	43
3.2.	Ethikkommission	45
3.3.	Patienten- und Probandenkollektiv	45
3.4.	Datenaufnahme und Parameter	46
3.5.	Statistische Auswertung	51
4.	Ergebnisse	54
4.1.	Speicheldrüsenbiopsie – Übersicht	54

4.2.	Zusammenhänge mit der Speicheldrüsenbiopsie als diagnostisches Tool	60
4.2.1.	Diagnosekriterien als Vorhersageparameter des Sjögren-Syndroms.....	60
4.2.2.	Immunhistochemie	62
4.2.3.	Laborparameter.....	64
4.2.4.	Organbeteiligung.....	73
4.2.5.	Vorerkrankungen.....	75
4.2.6.	Kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF)	78
4.2.7.	Probatorische Medikamente.....	80
4.3.	Kardiovaskuläres Risikoprofil bei Patienten mit Sjögren-Syndrom im Vergleich zur Kontrollkohorte.....	82
4.3.1.	Pulswellengeschwindigkeit.....	85
4.3.2.	Carotis-Sonographie	90
4.3.3.	(m)SCORE.....	94
4.4.	Verstecktes Sjögren-Syndrom hinter dem Fibromyalgiesyndrom (FMS).....	95
5.	Diskussion	96
5.1.	Methoden	96
5.2.	Speicheldrüsenbiopsie	98
5.3.	Kardiovaskuläres Risikoprofil	108
5.4.	Fibromyalgiesyndrom	111
6.	Zusammenfassung	113
7.	Literaturverzeichnis.....	116
8.	Anhang	133
9.	Danksagung.....	145
10.	Tabellarischer Lebenslauf.....	146

I Abkürzungsverzeichnis

ACC	Arteria carotis communis
ACI	Arteria carotis interna
ACR	American College of Rheumatology
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ANA	Antinukleäre Antikörper
AK	Antikörper
AUC	Area under the curve
BAFF	B-cell activating factor
BCL-6	B-cell lymphoma 6
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CD	Cluster of Differentiation
cfPWV	carotis-femorale Pulswellengeschwindigkeit
CI	Konfidenzintervall
cIMT	Carotis-Intima-Media-Dicke
CRP	C-Reaktives-Protein
CVRF	Cardiovascular Risk Factors
DMARD	disease-modifying anti-rheumatic drug
EBV	Epstein-Barr-Virus
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ENA	Extrahierbares nukleäres Antigen
ESSDAI	EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index
ESSPRI	EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
FMS	Fibromyalgiesyndrom
FRS	Framingham Risk Score
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDL	High Density Lipoprotein
H&E	Hämatoxylin-Eosin
HIV	Human Immunodeficiency Virus

HLA	Humanes Leukozytenantigen-System
HTLV1	Humanes T-lymphotropes Virus 1
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IQR	Interquartilsabstand
LDL	Low-Density-Lipoprotein
N	Anzahl
NSAID	Nicht-Steroidale-Antiinflammatorische-Medikamente
PI	Pulsatility-Index
pSS	primäres Sjögren-Syndrom
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RI	Resistance-Index
ROC	receiver operating characteristic
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
SLE	Systemischer Lupus Erythematodes
SS	Sjögren-Syndrom
sSS	sekundäres Sjögren-Syndrom
TLR-mRNA	Toll Like Receptor-Messenger Ribonucleic acid
z. B.	zum Beispiel

II Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Epidemiologie des Sjögren-Syndroms	13
Tabelle 2: Extraglanduläre Manifestation beim Sjögren-Syndrom.....	17
Tabelle 3: Diagnostik des Sjögren-Syndroms im Verlauf der Jahre	25
Tabelle 4: ACR-EULAR-Kriterien für das primäre Sjögren-Syndrom (23)	26
Tabelle 5: Differentialdiagnosen	27
Tabelle 6: Therapie der okulären Sicca-Symptomatik.....	39
Tabelle 7: Therapie der oralen Sicca-Symptomatik	40
Tabelle 8: DMARDs bei Sjögren-Syndrom.....	41
Tabelle 9: Biologicals beim Sjögren-Syndrom	42
Tabelle 10: Weitere systemisch angewandte Medikamente beim Sjögren-Syndrom	42
Tabelle 11: Deskriptive Charakteristika der Gesamtkohorte in Bezug auf den Focus-Score.....	54
Tabelle 12: Deskriptive Charakteristika der Subgruppe des primären Sjögren-Syndroms in Bezug auf den Focus-Score	56
Tabelle 13: Deskriptive Charakteristika der Subgruppen des primären und sekundären Sjögren-Syndroms im Vergleich	58
Tabelle 14: Diagnostische Wertigkeit der von SSA- und SSB-Antikörpern sowie dem ENA-Screening, Sicca-Symptomatik, Schirmer- und Saxon-Test im Vergleich zur Speicheldrüsenbiopsie (Referenz: Focus-Score $\geq \frac{1}{4} \text{ mm}^2$)	60
Tabelle 15: Diagnostische Wertigkeit der Kombinationen SSA-Antikörper mit Sicca-Symptomatik und SSA- mit SSB-Antikörpern im Vergleich zur Speicheldrüsenbiopsie (Referenz: Focus-Score $\geq \frac{1}{4} \text{ mm}^2$).....	62
Tabelle 16: Diagnostische Wertigkeit histologischer und immunhistologischer Parameter im Vergleich zur Diagnose Sjögren-Syndrom	63
Tabelle 17: Assoziation des Focus-Scores mit laborchemischen und patientenbezogenen Charakteristika (in der Gesamtkohorte und der Subgruppe des primären Sjögren-Syndroms).....	65
Tabelle 18: Primäre rheumatologische Diagnosen	76
Tabelle 19: Deskriptive Charakteristika und statistische Unterschiede zwischen Patienten mit Sjögren-Syndrom und der Kontrollkohorte	82
Tabelle 20: Deskriptive Charakteristika und statistische Unterschiede zwischen Patienten mit Sjögren-Syndrom und der Kontrollkohorte in der Subgruppe der Carotis-Sonographie	83
Tabelle 21: Assoziationen zwischen cfPWV und verschiedenen Parametern bei Patienten mit Sjögren-Syndrom.....	87
Tabelle 22: Assoziationen zwischen cfPWV und verschiedenen Parametern in der Kontrollkohorte	89
Tabelle 23: Assoziationen zwischen cIMT und verschiedenen Parametern bei Patienten mit Sjögren-Syndrom.....	91
Tabelle 24: Assoziationen zwischen cIMT und verschiedenen Parametern in der Kontrollkohorte	93

Tabelle 25: Fibromyalgiesyndrom bei Aufnahme und Entlassung bei Patienten mit primärem, sekundärem und ohne Sjögren-Syndrom und im Hinblick auf positiven und negativen Focus-Score.....95

III Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenese frei nach Parisi et al. (52).....	15
Abbildung 2: Vorgehen bei der Speicheldrüsenbiopsie frei nach Fisher et al. (31).....	31
Abbildung 3: Flow Chart der ein- und ausgeschlossenen Patienten und Kontrollprobanden	44
Abbildung 4: HE-Färbung des Drüsengewebes einer kleinen Mundspeicheldrüse einer Patientin mit Sjögren-Syndrom mit fokaler lymphozytärer Sialadenitis.....	47
Abbildung 5: Fläche des Drüsengewebes bei positivem und negativem Focus-Score	56
Abbildung 6: ROC-Analyse (Focus-Score vs. weitere diagnostische Tools (A-E))	61
Abbildung 7: ROC-Analyse (Focus-Score vs. weitere diagnostische Tools (A+B))	62
Abbildung 8: ROC-Analyse (Sjögren-Syndrom-Diagnose vs. histologische / immunhistologische Parameter (A-D)).....	63
Abbildung 9 und Abbildung 10: Zusammenhang CD20 bzw. CD3 und Focus-Score- Höhe.....	64
Abbildung 11: Höhe des Focus-Scores in Abhängigkeit des ENA-Screens	67
Abbildung 12: Korrelation zwischen BSG und Focus-Score	68
Abbildung 13: Korrelation zwischen CRP und Focus-Score	68
Abbildung 14: ANAs (≥ 80 = positiv bzw. ≥ 160 = positiv) in Bezug auf die Höhe des Focus-Scores in der Gesamtkohorte	69
Abbildung 15: ANA-Muster in Bezug auf die Höhe des Focus-Scores in der Gesamtkohorte.....	70
Abbildung 16: Rheumafaktor in Bezug auf die Höhe des Focus-Scores in der Gesamtkohorte.....	71
Abbildung 17: Hypergammaglobulinämie in Bezug auf die Höhe des Focus-Scores in der Gesamtkohorte.....	72
Abbildung 18: IgG, IgA und IgM in Bezug auf die Höhe des Focus-Scores in der Gesamtkohorte.....	73
Abbildung 19: Höhe des Focus-Scores in Bezug auf das Vorhandensein einer Organbeteiligung in der Subgruppe von Patienten mit einem primären Sjögren-Syndrom.....	74
Abbildung 20: Höhe des Focus-Scores in Bezug auf das Vorhandensein einer hämatologischen bzw. glandulären Beteiligung in der Subgruppe von Patienten mit einem primären Sjögren-Syndrom	75
Abbildung 21: Mittelwertvergleich der Höhe des Focus-Score-Werts in Abhängigkeit der primären rheumatischen Diagnose	76
Abbildung 22: Höhe des Focus-Scores in Bezug auf das Vorhandensein einer autoimmunen Vorerkrankung	78
Abbildung 23: Mittelwertvergleich des Focus-Scores in Bezug auf das Rauchverhalten.....	79
Abbildung 24: Höhe des Focus-Score in Bezug auf das Alter der Patienten.....	79
Abbildung 25: Höhe des Focus-Scores in Abhängigkeit der Einnahme von Basistherapeutika bei Aufnahme	80
Abbildung 26: Höhe des Focus-Scores in Abhängigkeit von der Einnahme von Hydroxychloroquin bei Aufnahme	81

Abbildung 27: Verteilung von cfPWV in der Kontrollkohorte und bei Patienten mit Sjögren-Syndrom.....	86
Abbildung 28: Assoziation zwischen cfPWV und traditionellen CV-Risikofaktoren und Entzündungsmarkern bei Patienten mit Sjögren-Syndrom.....	87
Abbildung 29: Verteilung von Sonographie-Parametern in der Kontrollkohorte und bei Patienten mit Sjögren-Syndrom. A: cIMT; B: Plaque-Gesamtfläche [mm ²].....	90

IV Formelverzeichnis

Formel 1: Focus-Score	32
Formel 2: PWV	50
Formel 3: RI und Formel 4: PI	51

1. Einleitung und Zielsetzung

Das Sjögren-Syndrom ist eine der häufigsten Autoimmunerkrankungen (1, 2). Charakteristisch ist die Beteiligung der sekretorischen Drüsen (3). In bis zu 71 % der Patienten¹ können extraglanduläre Manifestationen auftreten (1, 4, 5). Im Hinblick auf eine Organbeteiligung können unter anderem die Lunge, die Nieren, das periphere und zentrale Nervensystem, der Gastrointestinaltrakt oder die Haut betroffen sein (5, 6). Zudem ist die Häufigkeit, ein malignes Lymphom zu entwickeln, mit ca. 5 % erhöht im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (7, 8). Die Lebensqualität der Patienten mit Sjögren-Syndrom ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich reduziert (9-12), was vor allem an Symptomen wie Sicca-Symptomatik, Fatigue, chronischen muskuloskelettalen Schmerzen, Gelenksteife und -schwellung liegt (6, 13). Darüber hinaus zeigen aktuelle Daten, dass das CV-Risiko bei Patienten mit Sjögren-Syndrom im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung höher ist (14-16). Prävalenz und Inzidenz des Sjögren-Syndroms werden vermutlich unterschätzt (3, 4). Verschiedene Studien berichten von Prävalenzen des Sjögren-Syndroms zwischen ca. 50 – 200 / 100.000 (4, 17-20). Durch häufig lange Zeiträume bis zur Diagnose, kann der Effekt der anschließend eingeleiteten Therapien beeinträchtigt werden (2). Die durchschnittlichen direkten Kosten pro Sjögren-Syndrom-Patient und Jahr werden zwischen 2.200 £ in Großbritannien und 20.000 US-\$ in den USA geschätzt (21, 22).

Die Biopsie der kleinen Speicheldrüsen nimmt in der Diagnostik des Sjögren-Syndroms in den aktuellen ACR / EULAR-Klassifikationskriterien weiterhin einen sehr wichtigen Stellenwert ein (23). Eine hier ersichtliche fokale lymphozytäre Sialadenitis mit einem Focus-Score $\geq 1/4 \text{ mm}^2$ führt zu 3 der 4 notwendigen Punkte, um das Sjögren-Syndrom diagnostizieren zu können. Weitere Pfeiler der Diagnostik sind SSA-Ro-Antikörper und spezifische ophthalmologische und dentale Tests. Die Evidenz nimmt zu, dass die Biopsie auch prognostische Informationen bezüglich einer extraglandulären Manifestation und der Entwicklung eines Lymphoms geben kann (24-27). So konnten beispielweise Risselada et al. (28) und Chatzis et al. (27) einen Zusammenhang zwischen einem hohen Focus-Score in der Speicheldrüsenbiopsie und dem Risiko einer hämatologischen Manifestation zeigen. In einer

¹ Gender-Hinweis:

Aus Gründen der Praktikabilität wird in der Arbeit darauf verzichtet bei Personenbezeichnungen die männliche und weibliche Form zu nennen. Falls dies nicht explizit ausgeschlossen wird, gilt die männliche Form für alle Geschlechter.

Registerdatenanalyse konnten Daniels et al. zeigen, dass Patienten mit einem höheren Focus-Score höhere Level von SSA-Ro-Antikörpern, Rheumafaktor, ANA-Titern und eine Hypergammaglobulinämie hatten (29). Auch Brennan et al. konnten einen positiven Zusammenhang zwischen Hypergammaglobulinämie und dem Focus-Score zeigen (30). Bei diesen Ergebnissen sollte jedoch berücksichtigt werden, dass teilweise ältere Klassifikationskriterien angewandt wurden, es sich teilweise um Registerstudien handelt und die Anzahl der Patienten häufig gering war. Aus diesem Grund laufen Bemühungen, die Problematik der schwer realisierbaren Standardisierung, sowohl bei der Durchführung, als auch bei der Auswertung der Biopsie zu umgehen (31). Ein Ansatz hierbei sind die immunhistochemischen Marker wie CD3, CD20, CD21 und IgG4. Die Datenlage ist diesbezüglich jedoch sehr limitiert, beziehungsweise nur auf sehr kleine Studien gestützt (32, 33).

Wie bereits erwähnt, ist das CV-Risiko bei Patienten mit Sjögren-Syndrom höher im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Laut Cai et al. liegt die Prävalenz von jeder Art von CV-Beteiligung bei Patienten mit Sjögren-Syndrom bei 61,6 % verglichen mit 29,7 % in der Allgemeinbevölkerung (34). Derzeit erfolgt bei Patienten mit Sjögren-Syndrom kein spezifisches Screening auf das CV-Risikoprofil (35), obwohl es ein Einvernehmen darüber gibt, dass eine Früherkennung und Prävention sinnvoll ist (34). Für das CV-Risiko häufig verwendete Risikorechner wie SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), berücksichtigen jedoch nur traditionelle CV-Risikofaktoren und lassen andere mögliche Effekte außer Acht (36, 37). Mehrere Studien konnten jedoch eine konstante endotheliale Dysfunktion bei Patienten mit Sjögren-Syndrom, unabhängig vom Vorhandensein traditioneller CV-Risikofaktoren, zeigen (34, 38, 39). Dies deutet auf die Notwendigkeit zusätzlicher Biomarker hin, welche exakter das tatsächliche CV-Risiko erfassen können (40, 41). Die Steifigkeit der großen Arterien ist ein möglicher Marker hierfür, der einen hohen Vorhersagewert für zukünftige CV-Ereignisse bieten kann (42). Als indirekter Marker kann zudem das Ausmaß der Arteriosklerose gemessen werden, was anhand der Carotis-Sonographie festgestellt werden kann (43, 44).

Chronische Schmerzen sind ein häufiges Symptom bei rheumatologischen Erkrankungen. Bei Patienten mit Sjögren-Syndrom kann häufig die Diagnose eines chronischen Schmerz-Syndroms gestellt werden (45, 46). Das Fibromyalgiesyndrom ist eines der chronischen Schmerz-Syndrome. Durch Registerdaten lässt sich die

Prävalenz des Fibromyalgiesyndroms bei Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom auf 14 – 55 % schätzen (47-49). Auch das Vorkommen von Sjögren-Syndrom-assoziierten Antikörpern bei Patienten mit Fibromyalgiesyndrom kann auf einen Zusammenhang zwischen den beiden Syndromen hindeuten (50). Die Datenlage bezüglich Speicheldrüsenbiopsien bei Patienten mit Fibromyalgiesyndrom ist nicht ergiebig im Hinblick auf die Fragestellung, inwieweit hierdurch subklinische Formen des Sjögren-Syndroms detektiert werden könnten.

Vor diesem Hintergrund sollen folgende Fragen durch die Studie geklärt werden:

- Welche diagnostische Wertigkeit hat die Speicheldrüsenbiopsie bei der Diagnostik des Sjögren-Syndroms, nicht nur im Hinblick auf den Focus-Score, sondern auch im Hinblick auf immunhistochemische Marker?
- Haben Patienten mit Sjögren-Syndrom im Hinblick auf die arterielle Gefäßsteifigkeit und die subklinische Atherosklerose, unabhängig von traditionellen CV-Risikofaktoren, ein erhöhtes CV-Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung?
- Kann die Speicheldrüsenbiopsie dabei helfen, Patienten mit Fibromyalgie von Patienten mit subklinischen Formen des Sjögren-Syndroms zu unterscheiden, welche unter chronischen Schmerzen leiden?

In der vorliegenden Arbeit werden die histologischen Daten einer großen Patientenkohorte analysiert und Assoziationen zu klinischen, laborchemischen und patientenassoziierten Charakteristika untersucht. Eine Kohorte dieser Größe gab es unseren Wissens nach bisher nicht in Deutschland. Die Konsequenz aus der Studie kann die Reflektion der Speicheldrüsenbiopsie als Diagnosetool in der Diagnostik des Sjögren-Syndroms sein, vor allem auch in Bezug auf den Stellenwert immunhistochemischen Marker sowie als Prädiktor für extraglanduläre Manifestationen und zur Differenzierung möglicher subklinischer Manifestationen von Sjögren-Syndrom bei Patienten mit Fibromyalgiesyndrom.

Durch den Vergleich zwischen Patientensubgruppen und Kontrollgruppen sollen zudem anhand der Messung der Pulswellengeschwindigkeit sowie einer Carotis-Sonographie vorhandene Unterschiede der arteriellen Gefäßsteifigkeit, der Dicke der Carotis-Intima-Media und der Existenz von Plaques ermittelt werden. Hierdurch kann die Studie Hinweise über das CV-Risiko bei Patienten mit Sjögren-Syndrom liefern.

2. Das Sjögren-Syndrom - Literaturteil

2.1. Definition

Das Sjögren-Syndrom ist charakterisiert durch eine lymphozytäre Infiltration in sekretorischen Drüsen (3). Besonders betroffen sind Tränen- und Speicheldrüsen, was in einer Sicca-Symptomatik resultiert (1). Das Sjögren-Syndrom wird den chronisch systemischen (51), rheumatischen Erkrankungen (52) zugeordnet. Es ist die zweithäufigste Bindegewebserkrankung nach der rheumatoiden Arthritis (52) und eine der häufigsten Kollagenosen (1).

Die okuläre Sicca-Symptomatik war das erste Symptom, durch das das Sjögren-Syndrom beschrieben wurde. Dies geschah 1882 durch den deutschen Ophthalmologen Theodor Karl Gustav von Leber unter dem Namen „Keratitis filamentosa“. Unabhängig davon wurden in den folgenden Jahren Schwellungen von Speichel- und Tränendrüsen sowie eine Assoziation des Sicca-Syndroms mit Drüsenatrophien beschrieben. Der Namensgeber Henrik Samuel Conrad Sjögren, ein schwedischer Augenarzt, erkannte 1933, dass die Keratokonjunktivitis sicca gemeinsam mit einer Arthritis auftreten kann und es sich somit um eine systemische Erkrankung handelt. (52)

Das Sjögren-Syndrom wird in eine primäre und sekundäre Form unterteilt. Als sekundär wird das Sjögren-Syndrom bezeichnet, wenn es in Kombination mit anderen systemischen autoimmunen rheumatischen Bindegewebserkrankungen auftritt (53, 54). Am häufigsten handelt es sich hierbei um die rheumatoide Arthritis, den systemischen Lupus erythematodes oder die systemische Sklerose (55). Eine Polyautoimmunität ist bei einem Drittel aller Patienten bekannt (56). Unklar ist jedoch, ob es Merkmale gibt, die nur das primäre oder sekundäre Sjögren-Syndrom auszeichnen, weshalb die Sjögren-Syndrom-Foundation für eine einheitliche Definition plädiert (57). Sowohl genetisch (58), als auch klinisch (59) zeigen sich zwar geringe Unterschiede zwischen dem primären und sekundären Sjögren-Syndrom, diese werden jedoch eher auf die Überlappung mit anderen Autoimmunerkrankungen im Rahmen des sekundären Sjögren-Syndroms zurückgeführt. In der Serologie sind keine Unterschiede feststellbar (59).

2.2. Epidemiologie

Insbesondere die deutsche Datenlage ist in Bezug auf das Sjögren-Syndrom unzureichend (4). Jedoch sind auch international nur wenige Daten verfügbar, die teilweise sehr unterschiedliche Ergebnisse liefern. So ist beispielweise die Inzidenz in Asien höher als im Rest der Welt (18). Diese Problematik entsteht unter anderem durch die vielen unspezifischen Symptome, die im Rahmen eines Sjögren-Syndroms auftreten können (siehe 2.4.). Folglich kommt es zu einer Involvierung unterschiedlichster Fachrichtungen in Diagnostik und Therapie. So werden nach Hochrechnungen nur 11 / 100 Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom internistisch-rheumatologisch betreut. Dazu kommt, dass Patienten eher bei ausgeprägter Symptomatik einen Arzt aufsuchen, wodurch Patienten mit milderer Symptomatik eher unentdeckt bleiben. Dies führt insgesamt eher zu einer Unterschätzung der Prävalenz und Inzidenz (3, 4).

Die Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Epidemiologie anhand eines Reviews und einer Metaanalyse. Zur besseren Darstellung der Diversität sind des Weiteren drei in der Metaanalyse enthaltene Studien aufgeführt. Zu beachten ist, dass sich das Klassifikationssystem für das Sjögren-Syndrom über die Jahre verändert hat, sodass die direkte Vergleichbarkeit eingeschränkt ist (4).

Tabelle 1: Epidemiologie des Sjögren-Syndroms

Quelle	Inzidenz [N / 100.000] (95 %-CI)	Prävalenz [N / 100.000] (95 %-CI)	Verhältnis ♀:♂ (95 %-CI)	Mittleres Erkrankungsalter (95 %-CI)
(4) 2010, Review	4	200	20:1	45 Jahre
(18) 2015, Metaanalyse	6,92 (4,98-8,86)	60,82 (43,69- 77,94)	Prävalenz: 9,15:1 (3,35-13,18:1) Inzidenz: 10,72:1 (7,35-15,62:1)	56,16 Jahre (52,54-59,78)

Quelle	Inzidenz [N / 100.000] (95 %-CI)	Prävalenz [N / 100.000] (95 %-CI)	Verhältnis ♀:♂ (95 %-CI)	Mittleres Erkrankungsalter (95 %-CI)
(19) 2011, China	11 (10,61- 11,39)		Inzidenz: 9,74:1	53,5±14,2 Jahre
(20) 2006, Griechenland	10,1 (9,11-11,08)	86,4 (78,16- 94,64)	Inzidenz: 20,1:1	55,4±12,5 Jahre
(17) 2011, Dänemark		47,79 (45,96- 49,62)		

Ein weiteres Problem besteht darin, dass das Sjögren-Syndrom bei vielen Patienten über Jahre hinweg nicht diagnostiziert wird (60). Die Angaben zum Zeitraum von Manifestationsbeginn bis zur Diagnose werden mit durchschnittlich 8,5 Jahren (95%-Konfidenzintervall: 2,8 - 17 Jahre) (61) bzw. durchschnittlich 10 Jahren (62) angegeben. Besteht die primäre Manifestation in einer Sicca-Symptomatik, dauert die Diagnosestellung im Schnitt länger, als wenn kutane, vaskuläre oder muskuläre Probleme im Vordergrund stehen (61).

2.3. Pathophysiologie

Die Pathogenese des Sjögren-Syndroms ist nach wie vor nicht vollkommen geklärt (63). Bedingt ist dies unter anderem durch die multifaktorielle Genese (3). Nach Parisi et al. (52) wird die Pathogenese des Sjögren-Syndroms in drei Phasen unterteilt. Die folgende Abbildung 1 zeigt einen Überblick dieser drei Phasen mit ihren jeweils beteiligten Komponenten.

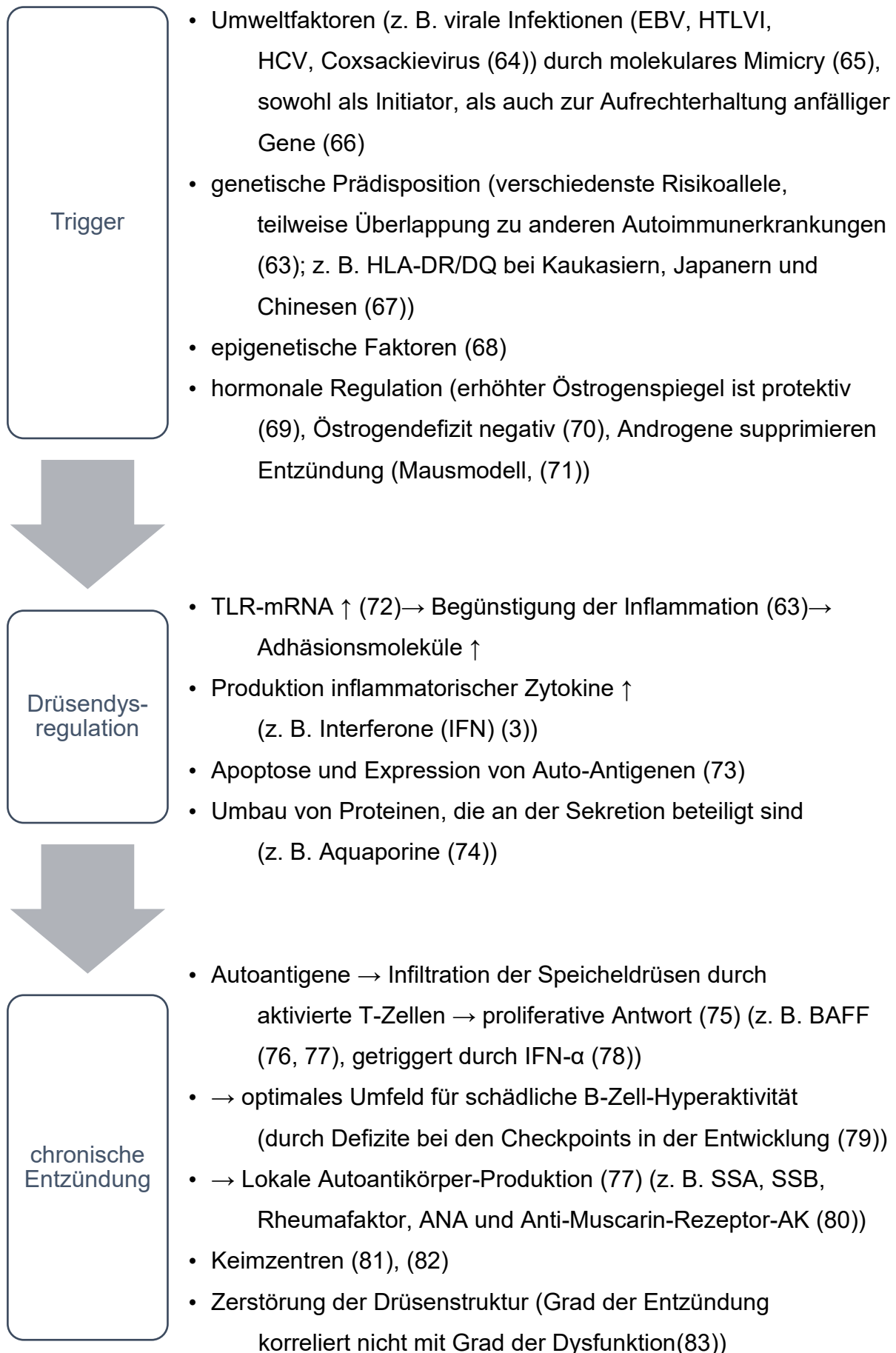


Abbildung 1: Pathogenese frei nach Parisi et al. (52)

2.4. Symptomatik

Die Symptomatik des Sjögren-Syndroms zeigt sich insgesamt sehr variabel (3). Prinzipiell kann jedes Organ betroffen sein. Die systemische Beteiligung an den jeweiligen Organen kann sich erst nach mehr als zehn Jahren manifestieren (52). Eine Unterteilung der Symptome ist möglich in: Sicca-Syndrom, allgemeine Symptome und systemische Beteiligung.

2.4.1. Sicca-Symptomatik

Das lateinische „siccus“ bedeutet übersetzt „trocken“. Prinzipiell können von dieser Trockenheit alle Schleimhäute des Körpers betroffen sein. Im Rahmen des Sjögren-Syndroms handelt es sich primär um eine Trockenheit der Augen (Keratokonjunktivitis sicca) und eine Trockenheit des Mundes (Xerostomie) (10, 84). Mit einem Vorhandensein von über 95 % ist die Sicca-Symptomatik das häufigste Symptom bei Patienten mit Sjögren-Syndrom (85, 86). Im Falle der trockenen Augen handelt es sich häufig um ein kombiniertes Problem aus Tränenproduktionsstörung und übermäßiger Verdunstung der Tränenflüssigkeit (87).

Die Sicca-Symptomatik tritt jedoch nicht nur beim Sjögren-Syndrom auf. Sie kann auch durch andere Ursachen bedingt sein. Die Prävalenz der Sicca-Symptomatik in der Allgemeinbevölkerung, vor allem bei älteren Menschen, ist hoch. So berichten Schein et al. von einer Prävalenz trockener Augen oder / und eines trockenen Mundes von über 30 % im Alter von 65 bis 84 Jahren (88). Ein epidemiologischer Report von 2017 geht von einer Prävalenz der DED („dry eye disease“) von 5 – 50 % aus (89). In einem Großteil der Fälle seien die Symptome auf Medikamentennebenwirkungen zurückzuführen (88). Die Zahlen über die Häufigkeit des Sjögren-Syndroms unter Patienten mit trockenen Augen schwanken stark, abhängig von der jeweils untersuchten Population und den angewandten Klassifikationskriterien (87, 90, 91).

Um die Patienten mit Sjögren-Syndrom frühzeitig unter den Patienten mit Sicca-Symptomatik zu identifizieren, werden Screening-Verfahren empfohlen (90). Es gibt verschiedene Studien, die Fragebögen und Tests auf ihre Screening-Wirksamkeit hin analysiert haben (24, 92-94). Siehe 2.6.1.1.

Andererseits gilt es ebenfalls zu berücksichtigen, dass nicht alle Patienten mit objektivierbarer Sicca-Symptomatik auch subjektive Symptome beschreiben (95). Dies

sollte insbesondere bei extraglandulären Symptomen, die auf ein Sjögren-Syndrom hindeutenden, jedoch kein subjektives Sicca-Beschwerdebild aufweisen, berücksichtigt werden (1, 24).

2.4.2. Allgemeine Symptome

Zu den allgemeinen Symptomen, die im Rahmen des Sjögren-Syndroms auftreten, zählen, in absteigender Häufigkeit, Fatigue (67 % (13), 70 % (96)), chronischer Schmerz (ca. 50 % (97)), Depression und Angststörungen (98). Bei 47 % der Patienten liegt ein Grad der Behinderung (GdB) vor (99). Sowohl diese Symptome, als auch die Sicca Symptomatik und eine mögliche systemische Beteiligung, führen zu einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität. In einer Studie wurde die Lebensqualität von Patienten mit rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematodes und Sjögren-Syndrom anhand des 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) verglichen. In den Bereichen Lebensfreude und soziale Funktion hatten Patienten mit Sjögren-Syndrom die niedrigsten Werte (9).

2.4.3. Systemische Beteiligung

Die systemische Beteiligung bezieht die extraglanduläre Organmanifestation des Sjögren-Syndroms ein. Die Angaben zum Anteil der systemischen Beteiligung schwanken je nach Quelle stark. Sie reichen von 30 – 50 % (1) über 40 – 50 % (4) bis hin zu 71 % (5).

Tabelle 2 zeigt einen Überblick über die extraglandulären Manifestationen des Sjögren-Syndroms.

Tabelle 2: Extraglanduläre Manifestation beim Sjögren-Syndrom

Extraglanduläre Manifestation	Bemerkung	Prozentzahl	Quellen
Muskuloskelettal		90 %	(6)
	Myalgie	33 %	(6)
Gelenke	v. a. kleine Gelenke der oberen Extremitäten	50 %	(100)
	Arthritis	17 %	(6)
Gastrointestinal	Schluckstörung	> 60 %	(101)

Extraglanduläre Manifestation	Bemerkung	Prozentzahl	Quellen
	Dyspepsie	23 %	(102)
	Leberbeteiligung (meist mild)	49 %	(102)
Lunge	v. a. folliculäre Bronchiolitis, interstitielle Lungenerkrankung, subklinisch viel häufiger	10 - 20 %	(103, 104)
Nervensystem	häufiger peripher als zentral	10 - 60 %	(105, 106)
Haut	Xerosis, Purpura, Raynaud-Phänomen, Erythema annulare		(100, 107)
Hämatologie	Anämie	20 %	(108)
	Non-Hodgkin-Lymphom (siehe 2.4.3.1.)	4,3 %	(109) (110) (111)
Niere	v. a. interstitielle Nephritis	4 - 5 %	(5, 112, 113)
Kardiovaskulär	Siehe 2.5.		

2.4.3.1. Malignome

Die lebenslange Wahrscheinlichkeit eines Patienten mit Sjögren-Syndrom an einem Malignom zu erkranken, beträgt 15,5 % (114). Einen besonderen Stellenwert nimmt das erhöhte Risiko der Entstehung eines Non-Hodgkin-Lymphoms ein. Patienten mit Sjögren-Syndrom leiden häufiger darunter, als die Allgemeinbevölkerung (115). Es entwickeln etwa 5 % von ihnen ein malignes Lymphom (7, 8). Hieraus ergibt sich ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (116). In der Literatur werden Prädiktoren beschrieben, die hinweisend auf ein erhöhtes Lymphomrisiko sein können. Hierzu zählen bei den laborchemischen Untersuchungen die Komplementerniedrigung und die Kryoglobulinämie, klinisch kann eine Lymphadenopathie sowie eine Parotisschwellung oder eine Hautvaskulitis imponieren. In Bezug auf die Speicheldrüsenbiopsie konnte ein vermehrter Nachweis von ektopen keimzentrenähnlichen Strukturen als Prädiktor identifiziert werden (26). Zudem zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Focus-Score-Wert und einem erhöhten Risiko für eine Lymphomentstehung (27, 28).

2.5. Kardiovaskuläres und autoimmunes Risikoprofil

Der Zusammenhang zwischen CV-Risiko und Autoimmunerkrankungen war in den vergangenen Jahren verstärkt Gegenstand von Forschungsarbeiten. Die Ergebnisse zeigen, dass rheumatische Erkrankungen zu einem erhöhten Risiko für Atherosklerose und Herzerkrankungen führen (14-16, 117, 118). Patienten mit Sjögren-Syndrom haben 61,6 % CV-Manifestationen im Vergleich zu 29,7 % in der Allgemeinbevölkerung (34). Dieses erhöhte Risiko ist nicht allein durch das vermehrte Vorhandensein von CV-Risikofaktoren erklärbar, sondern spricht für die unabhängige Rolle erkrankungsspezifischer Faktoren, wie beispielweise der systemischen Inflammation (118).

Das primäre Sjögren-Syndrom weist häufiger mildere Verläufe als die rheumatoide Arthritis auf und muss in diesen Fällen nicht mit immunsuppressiver Therapie behandelt werden. Aus diesem Grund könnte es laut Bartoloni et al. als Modell für die Mechanismen dienen, die der Atherosklerose bei Patienten mit chronisch inflammatorischen, autoimmunen Erkrankungen zugrunde liegt, ohne dass die Ergebnisse durch eine autoimmune Therapie verfälscht werden (38).

Beim Sjögren-Syndrom besteht, wie bei anderen Autoimmunerkrankungen auch, eine Assoziation zu weiteren Autoimmunerkrankungen (119). Im Falle des sekundären Sjögren-Syndroms besteht gleichzeitig eine weitere systemische rheumatische Bindegewebserkrankung (53, 54). Unabhängig davon können jedoch auch andere Autoimmunerkrankungen parallel vorliegen. Laut Lazarus et al. ist hierunter die Hypothyreose am häufigsten vertreten (119).

2.5.1. Vorerkrankungen

In diesem Kapitel wird primär auf Autoimmunerkrankungen sowie CV-Ereignisse und Erkrankungen eingegangen, die im Zusammenhang mit dem Sjögren-Syndrom auftreten können.

2.5.1.1. Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises

Tritt das Sjögren-Syndrom in Kombination mit einer weiteren Erkrankung des rheumatischen Formenkreises auf, so ist die Rede von einem sekundären Sjögren-Syndrom (53, 54). In der Literatur wird jedoch auch der Begriff „Overlap-Syndrom“ (Kriterien für mehr als eine klassische autoimmune Bindegewebserkrankung sind

erfüllt) oder „assoziertes Sjögren-Syndrom“ verwendet (120, 121). Am häufigsten handelt es sich hierbei um die rheumatoide Arthritis, den systemischen Lupus erythematoses oder die systemische Sklerose (55). Ein erschwerender Faktor bei der Identifizierung zusätzlicher systemischer Autoimmunerkrankungen im Rahmen des Sjögren-Syndroms, ist die große Varianz der Symptomatik. Es ist mitunter schwierig zuzuordnen, welche Symptome durch das Sjögren-Syndrom selbst und welche durch eine andere, assoziierte Autoimmunerkrankung verursacht werden (121, 122).

2.5.1.2. Fibromyalgiesyndrom

Das Fibromyalgiesyndrom zeichnet sich durch chronische muskuloskelettale Schmerzen aus. In der Vergangenheit wechselten sich verschiedene Definitionen und Diagnosekriterien ab. Der genaue Ursprung des Syndroms ist weiterhin unklar (123). 2010 wurden ACR-Diagnosekriterien veröffentlicht und 2016 aktualisiert. Diese umfassen (124):

1. Generalisierte Schmerzen (mindestens 4 / 5 Regionen);
2. Die Symptome bestehen seit mindestens 3 Monaten;
3. Widespread Pain Index (WPI) ≥ 7 und Symptom Severity Scale Score (SSS) ≥ 5 oder WPI 4 - 6 und SSS ≥ 9 ;
4. Die Diagnose Fibromyalgie ist unabhängig von anderen Diagnosen gültig.

Somit können das Fibromyalgiesyndrom und das Sjögren-Syndrom gleichzeitig vorliegen. Je nach Literatur wird bei 14 – 55 % von einem Overlap ausgegangen (47-49). Bei Patienten mit Fibromyalgiesyndrom wurden vermehrt Sjögren-Syndrom assoziierte Antikörper vorgefunden, welche auf einen Zusammenhang zwischen den beiden Syndromen hindeuten können (50). Liegt bei Patienten mit Sjögren-Syndrom auch ein Fibromyalgiesyndrom vor, korreliert dies mit Fatigue, vermehrten somatischen Symptomen und subjektiv stärker empfundener Krankheitsaktivität (49).

2.5.1.3. Autoimmunerkrankungen

Eine Polyautoimmunität ist bei einem Drittel aller Patienten mit Sjögren-Syndrom bekannt (56). Bei einem Teil der Patienten besteht eine andere Autoimmunerkrankung bereits vor der Diagnose, bei einem anderen Teil wird sie erst zeitgleich oder nach der Diagnose des Sjögren-Syndroms gestellt (119). Weist ein Patient eine Kombination aus mindestens drei Autoimmunerkrankungen auf, ist dies als „multiple autoimmune

syndrome“ (MAS) definiert. Die Mechanismen, die hierzu führen sind noch nicht vollständig verstanden (125). Bei Patienten mit Sjögren-Syndrom wurden verschiedenste Risikoallele identifiziert. Diese überlappen sich teilweise mit anderen Autoimmunerkrankungen. Die Weiterentwicklung zur Anwendung dieses Wissens ist bisher jedoch noch nicht gelungen (63). Als weitere Risikofaktoren für zusätzliche Autoimmunerkrankungen wurden unter anderem Nikotinabusus und die Krankheitsdauer identifiziert (56). Die am häufigsten mit dem Sjögren-Syndrom vergesellschaftete Autoimmunerkrankung ist die autoimmune Hypothyreose (56). Laut eines Reviews von Bourji et al. haben 14 - 45 % der Patienten mit Sjögren-Syndrom eine Schilddrüsendysfunktion (126). Patienten, die anfällig für die Entwicklung einer Schilddrüsendysfunktion sind, können anhand verschiedener Autoantikörper identifiziert werden. So weisen sie, abgesehen von schilddrüsen-spezifischen Antikörpern, auch erhöhte Werte für Rheumafaktor und SSA-Antikörper auf (127). Umgekehrt haben auch Patienten mit einer Schilddrüsendysfunktion ein stark erhöhtes Risiko am Sjögren-Syndrom zu erkranken (56, 128).

2.5.1.4. Kardiovaskuläre Vorerkrankungen

Insgesamt sind laut Leone et al. bei etwa 5 % der Patienten mit Sjögren-Syndrom CV-Vorerkrankungen verzeichnet (6). Bartoloni et al. beschreiben eine erhöhte Eventrate von cerebrovaskulären Ereignissen von 2,5 % im Vergleich zu 1,4 % in der Allgemeinbevölkerung sowie eine auf 1 % im Vergleich von 0,4 % erhöhte Rate von Myokardinfarkten (38). Darüber hinaus konnte eine Metaanalyse mit 14 Studien ebenfalls ein erhöhtes relatives Risiko für koronare (1,34), cerebrovaskuläre (1,46) und thromboembolische (1,78) Ereignisse zeigen (129). Gegenüber der Zunahme der CV-Ereignisse konnte jedoch keine signifikante Zunahme der CV-Mortalität verzeichnet werden (110, 129, 130).

Je älter die Patienten sind und je stärker die extraglanduläre Beteiligung ist, desto häufiger bestehen CV-Vorerkrankungen (35, 38). Patienten mit Sjögren-Syndrom haben außerdem häufiger ein metabolisches Syndrom als Vergleichskohorten (131). Bei Frauen im gebärfähigen Alter gilt es zu beachten, dass die charakteristischen Autoantikörper des Sjögren-Syndroms SSA und SSB einen kongenitalen atrioventrikulären Block verursachen können (132).

2.5.2. Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Im Folgenden wird das Vorkommen traditioneller CV-Risikofaktoren bei Patienten mit Sjögren-Syndrom erläutert. Laut Juarez et al. findet bisher im klinischen Alltag keine regelmäßige Überprüfung des CV-Risikoprofils der Patienten statt (35). Auf Geschlecht und Alter wird hier nicht weiter eingegangen. Weitere Besonderheiten in Patientenkollektiven mit Sjögren-Syndrom werden in Kapitel 2.5.3 behandelt.

2.5.2.1. Arterielle Hypertonie

Eine multizentrische Studie von Bartoloni et al. kam zu dem Ergebnis, dass arterielle Hypertonie bei Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom häufiger vorliegt, als in der Vergleichskohorte (38). Auch Juarez et al. zeigten eine signifikant höhere Prävalenz der arteriellen Hypertonie von 28 - 50 % versus 15,5 - 25,6 %. Des Weiteren zeigte sich in ihrer Studie, dass die arterielle Hypertonie im Rahmen des Sjögren-Syndroms unterdiagnostiziert und nicht optimal behandelt ist (35). Eine Vermutung bezüglich der Ursache der erhöhten Prävalenz von arterieller Hypertonie bei Sjögren-Syndrom-Patienten, liegt in der erhöhten arteriellen Steifigkeit (133, 134) sowie der verfrühten Entstehung der Atherosklerose ((35, 135), siehe 2.5.3.).

2.5.2.2. Diabetes mellitus

Die Datenlage zu Diabetes mellitus bei Patienten mit Sjögren-Syndrom ist uneinheitlich. Während Pérez-De-Lis et al. von einem vermehrten Vorkommen berichten (118), konnte dies von Juarez et al. nicht bestätigt werden (35) und Bartoloni et al. beobachteten sogar ein selteneres Vorkommen von Diabetes mellitus bei Sjögren-Syndrom Patienten (38). Juarez et al. fanden keine Korrelation zwischen einer Steroideinnahme und Diabetes mellitus (35). Am Mausmodell zeigten Allushi et al., dass eine glanduläre Dysfunktion mit der Manifestation einer Hyperglykämie und der Produktion proinflammatorischer Zytokine assoziiert ist. Hierbei korreliert der Grad der Speicheldrüsenentzündung nicht mit dem Grad der Dysfunktion (83). Es wird davon ausgegangen, dass metabolische Veränderungen der Speicheldrüsenepithelzelle, unabhängig von der Ursache, den immunogenetischen Phänotyp beeinflussen können und somit Einfluss auf die Anfälligkeit beziehungsweise Schwere der Autoimmunantwort haben (136).

2.5.2.3. Adipositas

Juarez et al. konnten bei ihrer Studie, die nur Frauen in Großbritannien einbezog, keine Unterschiede bezüglich des Body-Mass-Indexes zwischen Patientinnen mit und ohne Sjögren-Syndrom feststellen (35). Laut Bartoloni et al. sind Patienten mit Sjögren-Syndrom seltener adipös als die Vergleichskohorte (38).

2.5.2.4. Nikotinabusus

Einheitlich zeigt sich die Datenlage in Bezug auf den geringeren Anteil von Rauchern unter den Patienten mit Sjögren-Syndrom (35, 38, 118). Zudem ist der Ex-Raucheranteil höher als in der Normalbevölkerung. Unter den Patienten mit Sjögren-Syndrom, die angaben Raucher zu sein, lässt sich gemittelt ein niedrigerer Focus-Score beobachten (137, 138). Manthorpe et al. erklären sich dies mit der Hypothese, dass Rauchen den Focus-Score erniedrigt, indem die Ansammlung von Lymphozyten in den Drüsen reduziert wird. Hierdurch soll es ebenfalls zu einer geringeren SSA-Produktion kommen (138).

2.5.2.5. Hyperlipoproteinämie

In Studien wird sowohl von einer höheren Prävalenz von Hypertriglyzeridämie als auch von Hypercholesterinämie bei Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom berichtet (35, 38, 118, 139). Die Prävalenz der Hypertriglyzeridämie bei Frauen in Großbritannien liegt beispielweise bei 21 % (bei primärem Sjögren-Syndrom) versus 9,5 % (in der Vergleichskohorte). Die Einnahme von Hydroxychloroquin oder Steroiden scheint hierauf keinen Einfluss zu haben (35). Juarez et al. stellten fest, dass Sjögren-Syndrom-Patienten mit Hypertriglyzeridämie signifikant häufiger einen positiven Focus-Score haben (95,2 % vs. 81,3 %) und häufiger positive ANA-Titer (90,6 % vs. 70,6 %), als wenn keine Hypertriglyzeridämie besteht (35). Eine vorhandene Dyslipidämie hat wiederum einen Einfluss auf die Höhe der BSG (139). Vergleichsweise niedrigere Cholesterin- und HDL-Werte konnten bei SSA / SSB-positiven Patienten gefunden werden (135, 140).

2.5.3. Kardiovaskuläres Risikoprofil über konventionelle CVRF hinaus

Das Vorkommen und der Einfluss traditioneller CVRF auf die Entstehung der Atherosklerose bei Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom ist unklar (118). Laut einer Studie von Kuo et al. steht jedoch fest, dass nur etwa 20 % der vorhandenen

atherosklerotischen Plaques durch traditionelle CVRF erklärt werden können (14). Mehrere Fallstudien zeigen eine konstante endotheliale Dysfunktion unabhängig davon, ob die Patienten mit Sjögren-Syndrom bereits eine CV-Erkrankung aufweisen oder nicht (34, 38, 39). Zudem komme es durch autoimmune Prozesse zu einer Zerstörung der Arterienwand, welche die Entstehung von Atherosklerose beschleunigt. Dargestellt werden können diese Prozesse anhand der Messung der Dicke der Carotis Intima Media und von Plaquebildung sowie Doppler-Indices (RI und PI) (14, 135, 141) (siehe 2.6.5.). Als weitere Untersuchung kann die Messung der Pulswellengeschwindigkeit (siehe 2.6.4.) eingesetzt werden (129, 142).

Vor dem Hintergrund eines erhöhten CV-Risikos bei Patienten mit Sjögren-Syndrom, wird die Notwendigkeit einer Früherkennung und folglich Durchführung von Prävention thematisiert (34). Wie dieses Screening realisiert werden sollte, ist jedoch weiterhin unklar. Im Jahr 2022 wurden von der EULAR Empfehlungen für das Risikomanagement unter anderem für das Sjögren-Syndrom veröffentlicht (143). Hierin wurde vorgeschlagen, auch für Patienten mit Sjögren-Syndrom die herkömmlichen Risikokalkulatoren zu verwenden, welche für die Allgemeinbevölkerung entwickelt wurden. Einer dieser Risikokalkulatoren, welcher bereits zuvor für Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen empfohlen wurde, ist SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) (37, 144). Hierbei wird jedoch nicht berücksichtigt, wenn die Patienten eine autoimmune Erkrankung haben, da nur die traditionellen CV-Risikofaktoren einbezogen werden (36, 37). Um dies aufzuwiegen, wurde vom EULAR für Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis ein adaptierter SCORE vorgeschlagen, wobei SCORE mit dem Faktor 1,5 multipliziert wird, was zum mSCORE (modified SCORE) führt (145). Eine Empfehlung, dies ebenfalls für das Sjögren-Syndrom anzuwenden, wurde jedoch nicht ausgesprochen. Aus diesem Grund besteht die Notwendigkeit weiterer Marker, die eine Aussage über das tatsächliche CV-Risiko von Patienten mit Sjögren-Syndrom ermöglichen (40, 41).

2.6. Diagnostik

Die 2016 von der „International Sjögren´s Syndrome Criteria Working Group“ entwickelte Diagnostikempfehlung für das Sjögren-Syndrom gilt seither als internationaler Standard (23). Aus historischen Gründen ist die Vergleichbarkeit von und mit älteren Studien über das Sjögren-Syndrom aufgrund uneinheitlicher Diagnostik jedoch weiterhin erschwert (146).

Tabelle 3 gibt einen Überblick über einige der wichtigsten Entwicklungsschritte der Diagnosekriterien über die Jahre. Erste Veröffentlichungen erschienen bereits im Jahr 1965 (147).

Tabelle 3: Diagnostik des Sjögren-Syndroms im Verlauf der Jahre

Jahr	Diagnostik	Quelle
1993	„European Study Group on Classification Criteria for Sjogren´s Syndrome“: multizentrische Studie → 6 Klassifikationskriterien: okuläre Symptome, orale Symptome, positive okuläre Tests, Speicheldrüsenbeteiligung, fokale Sialadenitis, Anti-SSA/SSB-Antikörper	(148)
2002	Europäische und amerikanische Expertengruppen → Speicheldrüsenbiopsie und / oder Anti-SSA/SSB-Antikörper positiv → Ausschlusskriterien: stattgehabte Bestrahlung Kopf- und / oder Halsbereich, Hepatitis-C-Infektion, AIDS, vorbestehendes Lymphom, Sarkoidose, Graft-versus-host-disease, Einnahme anticholinerger Wirkstoffe	(54)
2012	„American College of Rheumatology“ → objektive Tests in den Vordergrund: Ocular Staining Score ≥ 3 , positive Speicheldrüsenbiopsie, positiver Anti-SSA/SSB-Antikörper (oder positiver Rheumafaktor und ANA-Titer $\geq 1:320$) → mindestens 2 Kriterien	(149)
2016	„International Sjögren´s Syndrome Criteria Working Group“ → Einschlusskriterien: subjektive Sicca-Symptomatik (Fragen: 1. Täglich, anhaltend, schmerzhaft trockene Augen seit mehr als 3 Monaten? 2. Rezidivierendes Gefühl von Sand oder Kies in den Augen? 3. Tränensubstitution häufiger als	(23)

Jahr	Diagnostik	Quelle
	3x am Tag? 4. Täglich trockener Mund seit mehr als 3 Monaten? 5. Regelmäßiges Trinken zur Schluckunterstützung von trockenen Speisen?) Oder / und Verdacht auf Sjögren-Syndrom anhand des ESSDAI-Fragebogens (150, 151) → Ausschlusskriterien: vorherige Bestrahlung im Kopf- und/oder Halsbereich, aktive Hepatitis-C-Infektion (PCR-gesichert), Human Immunodeficiency Virus, Amyloidose, Sarkoidose, Graft-versus-host-disease, IgG4-assoziierte Erkrankungen → Score ≥ 4 (siehe Tabelle 4)	

Ein 2017 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlichter Artikel von Stefanski et al. beschreibt den diagnostischen Algorithmus wie folgt: Nach positiven Screening-Fragen im Hinblick auf die Sicca-Symptomatik, findet eine Basisdiagnostik mit Saxon- und Schirmer-Test, ANA- und ENA-Titer-Bestimmung und der Speicheldrüsenbiopsie statt (10). Dieses Vorgehen deckt sich nicht ganz mit dem internationalen Standard der ACR-EULAR-Klassifikationskriterien von 2016. Werden sie angewandt, wird die Diagnose wie folgt gestellt (23):

Es muss mindestens ein Einschlusskriterium erfüllt sein und keines der Ausschlusskriterien darf zutreffen (siehe Tabelle 3, letzte Zeile). Der Gesamtscore muss anhand der Kriterien aus folgenden Tabelle ≥ 4 sein.

Tabelle 4: ACR-EULAR-Kriterien für das primäre Sjögren-Syndrom (23)

Kriterium	Score	Siehe Kapitel
Speicheldrüsenbiopsie mit fokaler lymphozytärer Sialadenitis und einem Focus-Score ≥ 1	3	2.6.2.
Anti-SSA (Ro) positiv	3	2.6.3.1.1.
„Ocular staining score“ ≥ 5 (oder Bjisterfeld Score ≥ 4) auf mindestens einem Auge	1	
Schirmer-Test ≤ 5 mm / 5 min bei mindestens einem Auge	1	2.6.1.2.
Nicht stimulierte Speichelflussrate $\leq 0,1$ ml / min	1	

Die ACR-EULAR-Kriterien von 2016 sind nur für das primäre Sjögren-Syndrom gültig (23). Eine randomisierte Studie von Hernández-Molina et al. kommt jedoch zu dem Schluss, dass die Kriterien auch zur Diagnostik des sekundären Sjögren-Syndroms angewendet werden können (152).

Über einige Differentialdiagnosen, die bei dem Verdacht auf ein Sjögren-Syndrom in Erwägung gezogen werden sollten, gibt Tabelle 5 frei nach Witte et al. einen Überblick (1).

Tabelle 5: Differentialdiagnosen

Symptom	Differentialdiagnosen
Sicca-Symptomatik	Physiologische Drüsenatrophie im Alter Medikamenten-Nebenwirkungen Chronische Virusinfektionen Bestrahlung im Kopf-/Halsbereich Entzündliche Erkrankungen (Sarkoidose, IgG4-assoziierte Erkrankungen)
Unilaterale Speicheldrüsenschwellung	Neoplasie Bakterielle Infektion
Bilaterale Speicheldrüsenschwellung	z. B. Mumps, HIV, Tuberkulose
Extraglanduläre Manifestation	Chronisch entzündliche Erkrankungen (je nach betroffenem Organ)

Um die Krankheitsaktivität besser spezifizieren zu können, den Verlauf beurteilen zu können und eine Vergleichbarkeit für klinische Studien zu etablieren, wurden Aktivitätsscores für das Sjögren-Syndrom entwickelt. Der ESSDAI (EULAR Sjögren-Syndrome Disease Activity Index) wurde im Jahr 2010 veröffentlicht, um die Krankheitsaktivität im Rahmen des primären Sjögren-Syndroms messbar zu machen (150, 151). Da hierin jedoch nicht die Symptome und das subjektive Befinden des Patienten berücksichtigt werden, wurde im Jahr 2011 ergänzend der ESSPRI (EULAR Sjögren-Syndrome Patient Reported Index) entwickelt (153).

In den folgenden Unterkapiteln werden einige der diagnostischen Optionen, die im Rahmen des Sjögren-Syndroms zum Einsatz kommen, genauer erläutert. Weitere Methoden, die möglicherweise in Zukunft mehr in den Fokus rücken könnten, sollen

hier kurz erwähnt sein. Die Ultraschalluntersuchung der Speicheldrüse kann Entzündung von manifesten Schäden im Gewebe unterscheiden (2). Laut Wernicke et al. hat sie eine Sensitivität von 63 % und eine Spezifität von 99 % (154). Der Vorteil der Methode besteht darin, dass sie nicht invasiv, kostengünstig und einfach durchzuführen ist (155-157). Die Magnetresonanztomographie der Speicheldrüsen korreliert mit der Speicheldrüsenbiopsie (158). Sie ist eine zuverlässige Untersuchungsmethode, um glanduläre Veränderungen nachzuweisen (159).

2.6.1. Screening auf Sicca-Symptomatik

Laut Vitali et al. führt ein Beginn der Diagnostik mit einem Screening auf Sicca-Symptomatik zu einer Sensitivität von über 95 % (54). Al-Hashimi et al. berichten von einer Sensitivität von 93 %, wenn im Screen die Kombination aus einem trockenen, schmerzenden Mund und trockenen Augen besteht (160). Es kann zwischen der subjektiven und der objektiven Sicca-Symptomatik unterschieden werden. Wichtig zu beachten ist, dass die objektive Messung nicht mit dem subjektiven Empfinden korrelieren muss (60).

Im Folgenden sind subjektive und objektive Screeningmethoden aufgeführt. Der Focus liegt hierbei auf den in der Studie verwendeten Methoden. Weitere hier nicht näher beschriebene Tests, die im Rahmen der Sjögren-Syndrom-Diagnostik zum Einsatz kommen, sind unter anderem: nicht stimulierte Speichelproduktion (161), „Ocular staining score“ (162), Parotis-Sialographie, Rose-Bengal-Score, Break-up-time (24).

2.6.1.1. Screening-Fragebogen

Vitali et al. veröffentlichten 1994 standardisierte Fragen für die Anamneseerhebung der Mund- und Augentrockenheit (24). Diese sind im Anhang zu finden. 2010 untersuchten Chalmers et al. den Zusammenhang zwischen ihrem „Dry-Eye-Questionnaire“ (DEQ5), der Selbsteinschätzung der Patienten für ihre okuläre Sicca-Symptomatik und ihrer Diagnose. Lag bei den Patienten ein Sjögren-Syndrom vor, so gaben sie unter anderem signifikant häufiger ein unangenehmes Gefühl in den Augen sowie ein Gefühl von Trockenheit an, als Patienten mit trockenen Augen ohne Sjögren-Syndrom oder der Kontrollgruppe. Dies deckte sich auch mit der Selbsteinschätzung über die Intensität ihrer okulären Sicca-Symptomatik. Die Autoren schlossen daraus, dass die Fragen für ein Screening geeignet seien (94). Ein weiterer „Dry Eye Questionnaire“ stammt von Bunya et al. aus dem Jahr 2020. Vier der untersuchten

Fragen ergaben einen signifikanten Wert zur Erkennung des Sjögren-Syndroms. Die Fragen beziehen sich auf die Trockenheit des Mundes beim Essen und auf das Ausmaß der möglichen Tränenproduktion. Gemeinsam errechnete sich für sie in der ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristics) eine AUC (area under the curve) von 0,70. (92)

2.6.1.2. Schirmer-Test

Diese Testmethode zur Messung der Tränenflüssigkeit wurde erstmals im Jahr 1903 von Otto Schirmer beschrieben (163). Anhand eines sterilen Whatman-Filterpapier-Streifens, der im lateralen Drittel des Unterlids platziert wird, kann nach 5 Minuten abgelesen werden, wie weit das Papier durch den Tränenfilm des Patienten benetzt wurde. Überschreitet der Wert die Norm von 5 mm innerhalb der 5 Minuten, so gilt er als unauffällig (23, 164). Der Grenzwert ist jedoch umstritten. So schlagen Chiu et al. nach einer retrospektiven unizentrischen Studie vor, ihn auf 10 mm / 5 Minuten zu erhöhen, um somit den positiven Vorhersagewert zu erhöhen (93). Laut Vitali et al. hat der Schirmer-Test eine Sensitivität von 76,9 % (24).

2.6.1.3. Saxon-Test

Im Jahr 1985 wurde der Saxon-Test als ein einfacher, reproduzierbarer und günstiger Test für die Mundtrockenheit beschrieben. Hierbei kaut der Patient für 2 Minuten auf einer sterilen Kompresse. Das Gewicht der Kompresse sollte sich vor und nach dem Kauen um $\geq 2,75$ Gramm pro zwei Minuten unterscheiden. Ist dies nicht der Fall, ist die Speichelproduktion des Patienten reduziert und der Test somit positiv (165). Schneider und Witte empfehlen nach ihren Erfahrungen einen Normwert von $\geq 3,5$ g / 2 min (164). Seit 2002 ist der Saxon-Test nicht mehr als Klassifikationskriterium der „European Study Group on Classification Criteria for Sjögren’s Syndrome“ gelistet. Stattdessen werden die Speicheldrüsen-Szintigraphie und Sialographie empfohlen (54). Da diese Verfahren jedoch viel zeitaufwändiger und teurer sind, werden sie im klinischen Alltag in Deutschland selten eingesetzt (164).

2.6.2. Speicheldrüsenbiopsie

Die Speicheldrüsenbiopsie der kleinen Speicheldrüsen wurde von Chisholm und Mason im Jahr 1968 etabliert (166). Hierzu definierten sie Foci als dichte Aggregate mit mehr als 50 mononukleären Zellen und erstellten auf dieser Grundlage ein

Klassifikationssystem für die Speicheldrüsenbiopsie (siehe Anhang). Der Hintergrund war, dass bei Patienten mit Sjögren-Syndrom bestimmte Zellansammlungen in den Speicheldrüsen gefunden wurden und diese als besonderes Merkmal in der Diagnostik genutzt werden sollten (166, 167). Auf die Biopsie der großen Speicheldrüsen sollte aufgrund der erhöhten Komplikationsraten verzichtet werden (166). Im Jahr 1974 wurde die Auswertung der Speicheldrüsenbiopsie durch die Errechnung des Focus-Scores erweitert ((168), siehe 2.6.2.2.). In den Diagnosekriterien von 1993 wurde ≥ 1 als Grenzwert für den Focus-Score festgelegt (148). In einer Veröffentlichung von 1994 stellte sich die Speicheldrüsenbiopsie der kleinen Speicheldrüsen mit einem Focus-Score ≥ 1 als sensitives und spezifisches Kriterium (jeweils über 80 %) in der Diagnostik des Sjögren-Syndroms heraus (24). Es wurde darüber diskutiert, die Speicheldrüsenbiopsie als alleiniges Diagnosekriterium des Sjögren-Syndroms zu etablieren (24, 148). Hiervon wurde jedoch abgesehen, da die Speicheldrüsenbiopsie einerseits bei einigen Patienten negativ sein kann, andererseits eine positive Biopsie auch bei bis zu 15 % gesunder Erwachsener auftreten kann und sich die histologischen Merkmale der Speicheldrüse sowohl im Laufe der Erkrankung, als auch mit zunehmendem Alter verändern können (24, 29, 148, 169-172). Eine positive Speicheldrüsenbiopsie mit einem Focus-Score ≥ 1 gehört zu den Diagnosekriterien des Sjögren-Syndroms von 2016 ((23), siehe 2.6.).

2.6.2.1. Durchführung

Bei der Speicheldrüsenbiopsie wird zunächst die Unterlippe umgestülpt, inspiziert und ein Lokalanästhetikum mit einem Vasokonstriktor an die betreffende Stelle (nur normale Mukosa) appliziert. Anschließend wird Druck auf die Stelle ausgeübt und die Mukosa 1 - 2 cm parallel zur zinnoberroten Grenze inzidiert. Nach stumpfer Präparation der Speicheldrüsen werden Gewebeanteile davon unter Schonung der Nervenfasern aus der Mundschleimhaut der Unterlippe entnommen und die Inzisionsstelle verschlossen. (173, 174)

Für das Vorgehen bei der histologischen Analyse der Speicheldrüsenbiopsate wurde 2011 von der „Sjögren’s International Collaborative Clinical“ (SICCA) ein Protokoll veröffentlicht (29). Da jedoch weiterhin eine große Inter- und auch Intraobserver-Variabilität bestand, wurde von einem Expertengremium ein Vorschlag zur Standardisierung der Speicheldrüsenbiopsie erarbeitet (31, 175). Die im Jahr 2017 von der „European League Against Rheumatism“ veröffentlichten Empfehlungen enthalten

Angaben zur Größe der Biopsate, der Anzahl der zu erfassenden Drüsen und dem Score, der in die Diagnostik des Sjögren-Syndroms integriert ist (31). Abbildung 2 stellt einige der wichtigen Merkmale der Standardisierung frei nach Fisher et al. dar.

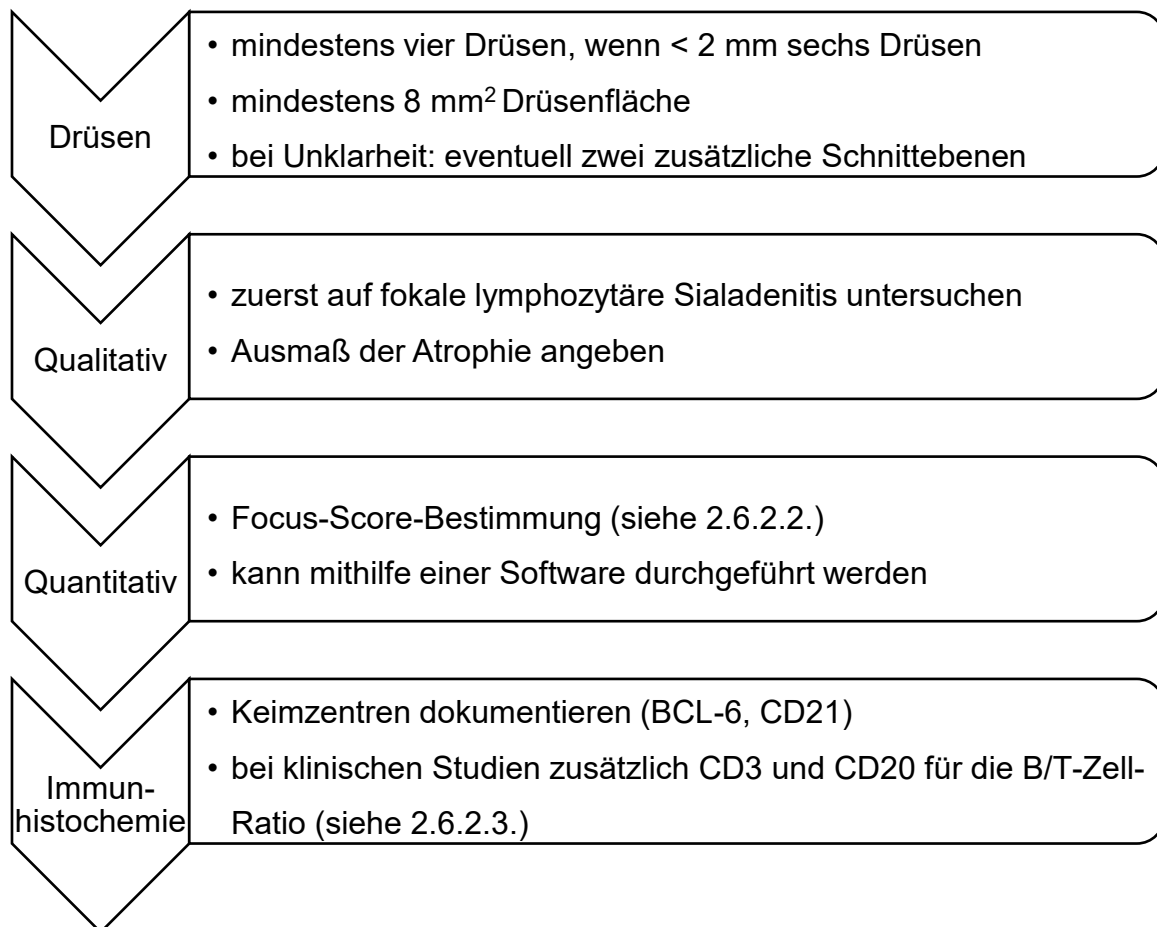


Abbildung 2: Vorgehen bei der Speicheldrüsenbiopsie frei nach Fisher et al. (31)

Da der Vorschlag zur Standardisierung auf Expertenmeinungen beruht (Klasse-IV-Evidenzgrad), gibt es aufgrund einer unzureichenden Datenlage weiterhin Unklarheiten über ein optimales Vorgehen und Maßgrößen (31). Beispielweise gibt es keine Angaben zu der Tiefe der zu entnehmenden Biopsate. Al-Hashimi et al. berichten von einer hohen Variabilität der Biopsieergebnisse, je nachdem aus welcher Tiefe sie entnommen wurden und empfehlen deshalb die Analyse von Proben aus mehreren Tiefen (176). Auch Morbini et al. beschreiben den Nutzen der Analyse mehrerer Tiefenlevels, vor allem bei Patienten mit unklarem Befund (177). Dies wurde in den Empfehlungen von 2017 übernommen, jedoch ohne genauere Spezifizierung der Tiefen (31).

Aus diesem Grund wird aktuell an der Optimierung und Weiterentwicklung der Speicheldrüsenbiopsie geforscht. Ein Fokus liegt hierbei unter anderem auf der Durchführung der Biopsie sowie dem zusätzlichen Nutzen der Immunhistochemie. Eine 2020 veröffentlichte Studie führte die Biopsie mit einer oberflächlichen (2 mm) Inzision anhand einer Nadelspitze (20 - 22 Gauge) ohne Lokalanästhetikum durch. Bei keinem der Patienten konnten schwere Komplikationen beobachtet werden (Schmerz, Wundinfektion, Sensibilitätsstörungen, Blutungen). 97,6 % der Biopsien lieferten ein präzises Ergebnis. (178)

Ein weiterer neuer Ansatz besteht darin, die Speicheldrüsenbiopsie mithilfe von Ultraschall-Sonographie durchzuführen. Anhand der intraoralen Bildgebung wird ein Scan der unteren Lippe vorgenommen und so die glanduläre Struktur analysiert. Auf dieser Grundlage wird das Biopsat entnommen. Hierdurch ist in der Probe mehr Drüsengewebe enthalten und es zeigt sich eine signifikante Korrelation mit dem Focus-Score. (179)

2.6.2.2. Focus-Score

Das Konzept des Focus-Scores wurde 1974 von Greenspan et al. als Erweiterung der Klassifikation von Chisholm und Mason entwickelt (168). Der Focus-Score wird durch die Gesamtzahl der Foci in der entnommenen Speicheldrüsenbiopsie errechnet, in dem diese durch die Drüsenfläche geteilt und anschließend mit 4 multipliziert wird, um die Anzahl der Foci pro 4 mm² zu ergeben (31).

$$\text{Focus - Score} \left[\frac{\text{Foci}}{4 \text{ mm}^2} \right] = \frac{\text{Anzahl aller Foci}}{\text{Drüsenfläche}} \times 4$$

Formel 1: Focus-Score

Die Auswertung wird häufig durch verschiedenste Veränderungen der Drüsenstruktur, wie zum Beispiel granulomatöse Infiltrationen, Keimzentren, azinöse Atrophie, interstitielle Fibrose oder duktale Dilatation, erschwert (171, 172). Mit steigendem Alter sind diese Veränderung gehäuft vorzufinden (29, 170, 172). 1993 wurde ein Focus-Score ≥ 1 als Diagnosekriterium eingeführt und seither beibehalten (23, 148).

2.6.2.3. Immunhistochemie

Relevant ist in Bezug auf das Sjögren-Syndrom die Erwähnung von CD3, CD20, CD21 und IgG4. CD3 und CD20 markieren T- und B-Lymphozyten (32). Diese nehmen je

eine wichtige Rolle in der Entzündungsreaktion, auch innerhalb der Speicheldrüsen, ein (180). Anhand von monoklonalen Antikörpern werden sie mithilfe von Immunofluoreszenz dargestellt (181). Laut Christodoulou et al. kommen T-Zellen häufiger in geringer veränderten Drüsenstrukturen vor, wohingegen B-Zellen häufiger in den stärker veränderten Drüsenstrukturen zu finden sind (169). Fisher et al. empfahlen 2017 zusätzlich zur H&E-Färbung die Bestimmung von CD3 / CD20 und CD21 (31). Eine dazu veröffentlichte Studie von Carubbi et al. untersuchte die Übereinstimmung der Diagnose von H&E-Färbung und CD3 / CD20-Segregation. Sie fanden heraus, dass die größte Übereinstimmung gegeben war, wenn ein erfahrener Kliniker die H&E-Färbung auswertete. Daraus schlossen sie, dass die Kombination aus H&E-Färbung mit CD3 / CD20 (und CD21) als klinische Routine empfohlen werden sollte, da sie das Bias der Erfahrung reduzieren kann. (33) Auch Trivedi et al. konnten in ihrer Studie bestätigen, dass sich die Sensitivität der Speicheldrüsenbiopsie durch zusätzliche immunhistochemische Untersuchung verbesserte. Es zeigte sich dabei keine Zunahme der falsch positiv Getesteten. Die Ergebnisse waren zuverlässiger und reproduzierbarer, als ohne zusätzliche immunhistochemische Färbung. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass tiefere Biopsien durchgeführt wurden, wenn im Anschluss eine immunhistochemische Untersuchung vorgenommen wurde. Ein von Trivedi et al. aufgeführter Nachteil der Methode besteht zudem in den erhöhten Kosten. (32)

Trotz des angeführten Nutzens der zusätzlichen immunhistochemischen Marker, werden diese im klinischen Alltag kaum eingesetzt, die Datenlage ist dementsprechend gering und dann eher basierend auf kleinen Kohorten, wie zum Beispiel bei Trivedi et al. mit 44 Probanden (32), bei Carubbi et al. mit 50 Probanden (33) und bei Barone et al. mit 37 Probanden (182).

2.6.3. Laborparameter

Im Folgenden werden die für die Diagnostik des Sjögren-Syndroms wichtigen Laborparameter näher beschrieben.

Darüber hinaus gibt es das Bestreben, weitere Biomarker für die Diagnose des Sjögren-Syndroms zu identifizieren. Mehrere Veröffentlichungen der letzten Jahre beschäftigen sich beispielweise mit der Möglichkeit, nicht-invasive Biomarker aus Speichel und Tränenflüssigkeit zu gewinnen (91, 183-185).

2.6.3.1. ANA und spezifische ENA

In den ACR-Diagnosekriterien aus dem Jahr 2012 galten ein positiver ANA-Titer mit gleichzeitig positivem Rheumafaktor als Klassifikationskriterien (149). Dies ist seit den überarbeiteten Kriterien von 2016 nicht mehr der Fall.

Antinukleären-Antikörper (ANAs) können bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen und auch bei Gesunden auftreten und sind somit wenig spezifisch (164). Sie werden unterschieden in Autoantikörper mit und ohne Organspezifität (186). Die Bestimmung der ANAs erfolgt bevorzugt mit indirekten Immunfluoreszenztests auf Hep-2-Zellen (164). Positiv ist der Titer, wenn er einen Wert $\geq 1:80$ hat (186). Ab wann der Titer als relevant zu erachten ist, wird von den verschiedenen Herstellern der Tests unterschiedlich definiert (186). Im positiven Test zeigen sich verschiedene Muster (u. a. homogen, feingranulär, nukleolär, zentromer, negativ). Diese können ein Anhalt für die zugrundeliegenden Antigene sein (187). Bournia et al. beschrieben 2012 eine Korrelation des Vorhandenseins von Autoantikörpern mit einem jüngeren Manifestationsalter, dem weiblichen Geschlecht, einem höheren Risiko für Organbeteiligung und dem Vorhandensein anderer Antikörper (188).

Zur weiteren Spezifizierung werden bei Verdacht auf das Sjögren-Syndrom die extrahierbaren nukleären Antigene (ENAs) beispielweise anhand eines monospezifischen Immunassays untersucht. Hierfür sollte ein Screen auf SSA/SSB, nRNP/Sm, Sm, Scl70 und Jo-1 durchgeführt werden (186). Den größten Stellenwert nimmt der SSA-Antikörper ein, der Teil der Diagnosekriterien von 2016 ist (23).

2.6.3.1.1. SSA(Ro)-Antikörper

Die Prävalenz von SSA-Antikörpern bei Patienten mit Sjögren-Syndrom liegt laut Ramos-Casals et al. bei 50 – 60 % (5). SSA-Antikörper können auch bei Patienten mit systemischem Lupus Erythematoses und bei gesunden Menschen vorkommen (164). Bei Patienten, bei denen eine SSA-Positivität besteht, ist häufiger eine systemische Beteiligung zu beobachten (119), sie sind häufig jünger als der Altersdurchschnitt der Patienten (189) und es kommt häufiger zu einem gleichzeitigen Vorliegen einer Hashimoto-Thyreoiditis (127). Außerdem kommt eine SSA-Positivität häufiger vor, wenn der Patient in der Speicheldrüsenbiopsie einen positiven Keimzentrennachweis hat (190). Keimzentren wiederum können ein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für eine Lymphomentstehung sein (191).

2.6.3.1.2. SSB(La)-Antikörper

SSB-Antikörper haben gegenüber SSA-Antikörpern eine höhere Spezifität. Sie sind allerdings nur bei etwa 25 – 30 % der Patienten mit Sjögren-Syndrom zu finden und liegen meist in Kombination mit SSA-Antikörpern vor (164). Laut einer Studie von Cafaro et al. hatten Patienten mit einer SSB-Antikörper-Positivität signifikant häufiger eine Hypergammaglobulinämie und einen positiven Rheumafaktor sowie häufiger Lymphomerkkrankungen, als die SSB-Antikörper-negativen Sjögren-Syndrom-Patienten (192).

2.6.3.1.3. Weitere ENAs

Zu den ENAs zählen unter anderem der Anti-RNP/Sm-Komplex, welcher bei Mischkollagenosen vorkommen kann, Anti-Sm allein ist hochspezifisch für den Systemischen Lupus Erythematodes. Anti-Scl-70-Antikörper kommen bei der Systemischen Sklerose vor und Jo-1 beim Anti-Synthetase-Syndrom (186). Somit hat der ENA-Screen auch einen wichtigen Stellenwert in der Differentialdiagnostik.

2.6.3.2. Rheumafaktor

Beim Rheumafaktor handelt es sich um einen Autoantikörper gegen das Fc-Fragment des Immunglobulin-G. Er ist nur bei 30 – 40 % der Patienten mit Sjögren-Syndrom positiv und unspezifisch (164). Ein erhöhter Rheumafaktor kann ein Hinweis für eine starke Krankheitsaktivität sein (193). In den ACR-Kriterien von 2012 war er zusammen mit einem positiven ANA-Titer ein Diagnosekriterium (149). Neuere Untersuchungen zu Rheumafaktor-Subgruppen zeigen Korrelationen mit SSA- und SSB-Antikörpern (194).

2.6.3.3. Hypergammaglobulinämie

Der Nachweis einer Hypergammaglobulinämie kann ein Hinweis für eine erhöhte B-Zellaktivität sein (164). Es konnte eine Assoziation zu einem erhöhten Risiko einer Lymphomentstehung gezeigt werden (195). In einer Studie von Brennan et al. zeigte sich ein Zusammenhang zwischen IgG-Erhöhungen und positiven Speicheldrüsenbiopsien (30).

2.6.3.4. BSG

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit gibt, anhand der Geschwindigkeit der Sedimentation der zellulären Blutbestandteile, eine unspezifische Auskunft über eine mögliche Entzündungsreaktion im Körper (186).

2.6.3.5. CRP

Das C-reaktive-Protein gehört zu den Akute-Phase-Proteinen und dient somit als Entzündungsparameter. Es ist unspezifisch und kann auch bei hoher Entzündungsaktivität normwertig sein (186).

2.6.4. Pulswellengeschwindigkeits-Messung (PWV)

Die Pulswelle beschreibt die systolische Druckwelle, die sich entlang des arteriellen Gefäßsystems ausbreitet. Die Geschwindigkeit ist umgekehrt proportional zur arteriellen Dehnbarkeit (196, 197). 2013 wurde die carotis-femorale PWV als Goldstandard für die Messung der Gefäßsteifigkeit festgelegt (198). Da die aortale Gefäßsteifigkeit als Vorhersagewert für zukünftige CV-Ereignisse genutzt werden kann, wurde vorgeschlagen, sie in der Allgemeinbevölkerung für die primäre Risikoprävention von CV-Ereignissen zu nutzen (42). Weiterhin kann sie als Parameter für die vaskuläre Adaptation unter therapeutischen Maßnahmen genutzt werden (199).

Sowohl die PWV-Messung, wie auch die Carotis-Sonographie ist bei rheumatologischen Erkrankungen untersucht worden (41, 200-203).

In einer Metaanalyse von Yong et al. konnte bei Patienten mit primärem Sjögren Syndrom ein signifikant erhöhter PWV-Wert im Vergleich zu einer Kontrollgruppe festgestellt werden. Ihre Schlussfolgerung war, dass bei Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom eine erhöhte arterielle Steifigkeit und eine subklinische Atherosklerose mit der Erkrankung einhergeht (204).

2.6.5. Carotis-Sonographie

Die Carotis-Sonographie gilt als sicheres, günstiges, non-invasives und reproduzierbares Diagnosetool in der Diagnostik der CV-Risikosituation (14). Die Carotis-Intima-Media-Dicke (cIMT) und das Vorhandensein von subklinischen atherosklerotischen Plaques dienen als Marker für ein erhöhtes CV-Risiko (205, 206). Das konnte sowohl bei der Allgemeinbevölkerung, als auch bei Patienten mit

rheumatologischen Erkrankungen gezeigt werden (43, 44). Inaba et al. ermittelten in ihrer Meta-Analyse die Carotis-Plaques als besseren Prädiktor im Vergleich zu cIMT (207). Zu berücksichtigen ist, dass eine Verdickung der cIMT insbesondere im frühen Stadium nicht einfach detektierbar ist (15). Im Hinblick auf das primäre Sjögren-Syndrom ist bei diesen Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden eine Verdickung der cIMT messbar (15). Die gemessene Verdickung der cIMT korreliert signifikant mit der Krankheitsdauer (208). Einigkeit besteht darüber, dass nur ein Anteil der Veränderungen der cIMT sowie der Plaques durch traditionelle CV-Risikofaktoren erklärt werden kann (14-16). Bei anderen rheumatologischen Erkrankungen wurden teilweise ebenfalls Zusammenhänge zwischen der jeweiligen Erkrankung und dem CV-Risiko gefunden (41, 200-202). Von Valim et al. angeführte mögliche Mechanismen beinhalten unter anderem die Produktion proinflammatorischer Zytokine, Nebenwirkungen von Medikamenten und das erhöhte Vorkommen traditioneller CV-Risikofaktoren (16). Die bisherigen Studien beschäftigten sich hauptsächlich mit der cIMT. Doppler-Indices wie Resistance- und Pulsatility-Index wurden bis dato nur in kleinen Patientenkohorten mit 22 und 18 Probanden untersucht (208, 209). Diese könnten jedoch Auskunft über ein erhöhtes Schlaganfallrisiko geben (210, 211).

2.7. Therapie

Bis heute gibt es keine Möglichkeit, das Sjögren-Syndrom zu heilen. Deshalb sind die primären Therapieziele einerseits Symptomlinderung und andererseits Prävention von Komplikationen. Bisher konnte durch keine der angewandten Therapien ein Einfluss auf die Entstehung von Lymphomen festgestellt werden. Dies kann allerdings an der kurzen Studien- und Follow-up-Zeit liegen. (2)

Es existiert zum aktuellen Zeitpunkt kein konstantes Vorgehen in der Therapie des Sjögren-Syndroms (10, 11). Insbesondere für die systemische Therapie ist die Datenlage mangelhaft (212). Dies führt zu einer Heterogenität in der Behandlung. Lange orientierte man sich aufgrund mangelnder Studienlage an der Behandlung des systemischen Lupus Erythematoses (3, 212). In den letzten Jahren wurden Empfehlungen für das therapeutische Vorgehen beim Sjögren-Syndrom veröffentlicht, unter anderem im Jahr 2019 durch die EULAR (European League Against Rheumatism) (11, 146, 213). Hierin werden primär Empfehlungen für das Management der drei zentralen Symptome (Sicca-Symptomatik, Fatigue und Schmerz), gefolgt von

Empfehlungen bei systemischer Beteiligung gegeben (146). Die zugrunde liegenden Studien schließen fast ausschließlich nur Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom ein (2).

Die Therapie sollte multidisziplinär erfolgen (Hausarzt, Rheumatologe, Augenarzt, Zahnarzt) (3, 10, 146, 214). Eine wichtige Rolle spielt außerdem die Patientenschulung, um die Compliance zu fördern und positive Verhaltensweisen zu stärken (215). Hierfür sind auch der ESSPRI- und der ESSDAI-Aktivitätsscore von großer Bedeutung, da sie ein Maßstab für den Therapieerfolg sein können ((151, 153), siehe 2.6.).

Aktuell sind Studien in Arbeit, um die Therapie des Sjögren-Syndroms weiter zu optimieren und neue Therapieansätze zu erproben (1). Hierbei sollen in Zukunft personalisierte Ansätze auf Basis von Genetik, klinischen, immunologischen und histopathologischen Merkmalen erprobt werden (146). Wenn die konventionelle Therapie nicht anschlägt, sollten Patienten in diese randomisierten Studien (RCTs) eingeschlossen werden (122).

Nach Both et al. kann das momentane Therapiekonzept des Sjögren-Syndroms unterteilt werden in präventive, lokale und systemische Maßnahmen (3). Die Studienlage für lokale Maßnahmen ist gut, die für systemische Therapien jedoch unzureichend (212). Eine Speicheldrüsenbiopsie sollte vor Therapiebeginn erfolgen (146).

2.7.1. Präventiv

Als präventive Maßnahme, um insbesondere die Sicca-Symptomatik vorzubeugen, gilt ein Verzicht auf Alkohol und Rauchen sowie eine gute Mundhygiene (60). Außerdem sollte darauf geachtet werden, auf eine systemische Medikation, die trockene Augen und einen trockenen Mund als Nebenwirkung haben kann, zu verzichten (11, 215).

2.7.2. Lokal

Lokale Therapeutika kommen primär zur Behandlung der Sicca-Symptomatik zum Einsatz – am häufigsten in Form von Augentropfen (11). Den lokalen symptomlindernden Therapien sollte Vorrang vor den systemischen Therapien

eingeräumt werden (146). Durch die Symptomverbesserung können sie zu einer Erhöhung der Lebensqualität führen (216).

Die glanduläre Dysfunktion kann für lange Zeit stabil sein, hat jedoch einen chronischen Verlauf. Bis jetzt konnte keine therapeutische Beeinflussung der Dysfunktion gefunden werden (217).

2.7.2.1. Okuläre Sicca-Symptomatik

Es gibt, wie in Tabelle 6 dargestellt, verschiedene Therapeutika, die bei einer okulären Sicca-Symptomatik zur Symptomlinderung zum Einsatz kommen. Der Tränenersatz nimmt einen besonderen Stellenwert ein, da er sicher und effektiv ist (218). Cyclosporin A wird nicht für die lokale Anwendung empfohlen (146).

Tabelle 6: Therapie der okulären Sicca-Symptomatik

Therapeutika	Quelle
Tränenersatz	(11)
Augensalben/-gels	(218)
Pilocarpin	(215)
Topische NSAIDs/Corticosteroide	(146)
Omega3-Fettsäuren	(11)

2.7.2.2. Orale Sicca-Symptomatik

In einer Metaanalyse von RCTs für die Therapie des Sjögren-Syndroms kamen die Autoren zu dem Schluss, dass eine reduzierte Entzündung potentiell die Speicheldrüsenfunktion verbessern kann. Es konnte jedoch kein Wirkstoff evaluiert werden, der einen konstanten Vorteil für die Sicca-Symptomatik brachte (2). Zur Entzündungshemmung werden beispielweise Cyclosporin (219) und Steroidstoßtherapien verwendet (11, 220). Hierbei ist der potentielle Nutzen jedoch gegen die Nebenwirkungen abzuwägen (221).

Prinzipiell sollte nur bei objektiver oraler Sicca-Symptomatik eine Therapie eingeleitet werden (146). Hierbei gibt es keinerlei Hinweise dafür, dass eine Therapie effektiver als die andere ist (216). Tabelle 7 zeigt die möglichen Therapeutika.

Tabelle 7: Therapie der oralen Sicca-Symptomatik

Therapeutika	Dysfunktion	Quelle
Nicht-pharmakologische Stimulation (z. B. Kaugummi)	mild	(216)
Pharmakologische Stimulation (z. B. Muskarin-Agonist, Pilocarpin, Cevimeline)	moderat	(213)
Speichelersatz	stark	(222)

2.7.3. Systemisch

Eine systemische Therapie sollte bei einer aktiven systemischen Form des Sjögren-Syndroms in Erwägung gezogen werden. Zur Abschätzung sollte berücksichtigt werden, ob mindestens eine moderate systemische Aktivität in einem Organsystem vorliegt oder ein ESSDAI-Score ≥ 5 . Es sollte beachtet werden, dass einige systemische Beteiligungen im ESSDAI nicht erfasst werden. Hierzu zählen unter anderem der kongenitale atrioventrikuläre Block, das Raynaud-Phänomen und die primäre pulmonale Hypertension (146). Zur Remissionsinduktion sollte die Therapie zuerst intensiv gestartet werden und dann in die Remissionserhaltung mit niedrigeren Dosen übergehen. Die Datenlage hierzu ist jedoch gering. Prinzipiell gilt, dass zuerst Glucocorticoide, dann DMARDs und dann Biologicals zum Einsatz kommen. Diese Reihenfolge ist angelehnt an die Therapie anderer systemischer Autoimmunerkrankungen, ohne dass hierfür ein Studiennachweis vorliegt (146).

2.7.3.1. Glucocorticoide

Die Angaben zum Einsatz von Glucocorticoiden sind divers. Laut Vivino et al. sollten sie zunächst kurzzeitig, wenn dies nicht wirksam ist, langfristig eingesetzt werden (11). Ramos-Casals et al. kommen in ihrer Metaanalyse zu dem Schluss, dass Glucocorticoide in so geringen Dosen und so kurz wie möglich eingesetzt werden sollten (146). In einer RCT von Fox et al. zeigte sich durch Prednison eine verbesserte subjektive Sicca-Symptomatik und ein erniedrigter BSG-Wert (221).

2.7.3.2. DMARDs (Disease modifying anti-rheumatic drugs)

DMARDs sollten ausschließlich bei extraglandulärer Beteiligung eingesetzt werden. Das jeweils eingesetzte Therapeutikum sollte in Abhängigkeit von dem betroffenen /

den betroffenen Organen gewählt werden (10). Keines der DMARDs zeigt eine prinzipielle Überlegenheit gegenüber den anderen (146). Ihre Einnahme kann eine Glucocorticoideinsparung beim jeweiligen Patienten bewirken (146). Eine große Problematik besteht darin, dass die bisherigen Studien zu DMARDs relativ kurze Studienzeiträume umfassten, sodass die Aussagekraft, auch aufgrund des verspäteten Wirkeintritts der Medikamente, eingeschränkt sein könnte (2). Des Weiteren spielen bei Immunsuppressiva viele, darunter auch schwerwiegende Nebenwirkungen eine erhebliche Rolle (212). Hierdurch könnten mögliche Benefits überdeckt werden (2). Eine Effizienz der DMARDs konnte bis jetzt nicht final nachgewiesen werden (215). Ein gewichtiger Grund hierfür ist, dass viele der bisher erfolgten Studien nur die Sicca-Symptomatik und bestimmte Laborparameter als Outcome hatten (213).

Tabelle 8 zeigt einige der im Rahmen des Sjögren-Syndroms zum Einsatz kommenden DMARDs.

Tabelle 8: DMARDs bei Sjögren-Syndrom

DMARDs	Kommentar	Quellen
Hydroxychloroquin (HCQ)	Frist-line-Therapie zur Behandlung von entzündlichem, muskuloskelettalem Schmerz; am häufigsten eingesetzt; Effekt unklar	(223) (11) (2)
Methotrexat (MTX)	Bei Unwirksamkeit von HCQ; allein oder in Kombination mit HCQ	(224) (11)
Leflunomid		(2)
Sulfasalazin		(2)
Azathioprin	Keine subjektive Besserung der Mundtrockenheit	(225)
Cyclosporin A (CyA)	Subjektive Besserung der Mundtrockenheit	(226)
Interferon alpha (INF-alpha)	Erhöhte Speichelflussrate in einigen Studien, subjektiv kein Unterschied	(2)

2.7.3.3. Biologicals

Auch Biologicals sollten nur bei vorliegender Organbeteiligung angewandt werden. Es liegt nur für sehr wenige der Wirkstoffe eine Zulassung vor (146).

Tabelle 9 gibt Beispiele für Biologicals, die bei Patienten mit Sjögren-Syndrom zum Einsatz kommen.

Tabelle 9: Biologicals beim Sjögren-Syndrom

Biologicals	Kommentar	Quellen
Rituximab	zwei Metaanalysen ergeben keinen signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppen; jedoch Veränderungen des histologischen Bildes	(2, 227, 228)
Belimumab	bessere Wirksamkeit bei Patienten in früheren Stadien als bei systemischer Beteiligung	(229)
TNF-alpha-Inhibitoren	Nur bei Overlap-Syndrom	(11)
Abatacept	Verbesserung von ESSDAI, ESSPRI, Fatigue, Lebensqualität, keine Änderung Drüsenfunktion, jedoch Reduktion der Foci in der Biopsie, cave: Nebenwirkungen	(230, 231)
Etanercept	keine signifikante Verbesserung der Sicca-Symptomatik und kein Einfluss auf die Biopsie	(232)

Weitere systemisch angewandte Medikamente, die bei Sjögren-Syndrom zum Einsatz kommen, sind folgende:

Tabelle 10: Weitere systemisch angewandte Medikamente beim Sjögren-Syndrom

Medikament	Kommentar	Quellen
Pilocarpin oral	Bei allgemeinen Symptomen, die nicht mit lokalen Maßnahmen behandelbar sind oder bei Organbeteiligung	(233)
Nicht-Steroidale-Antiinflammatorische-Medikamente (NSAIDs)	bei muskuloskelettalen Schmerzen, nach oder zusätzlich zu körperlicher Betätigung; unter Abwägung der Nebenwirkungen	(146) (234)

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

Die vorliegende epidemiologische Studie wurde an Patienten des Rheumazentrums Rheinland-Pfalz (Akut-Rheumakrankenhaus und Karl-Aschoff-Klinik, Bad Kreuznach) und der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Sie setzt sich aus einem retrospektiven und einem prospektiven Teil zusammen. In die Studie wurden alle Patienten im Zeitraum von Januar 2010 bis Dezember 2019 eingeschlossen, die während ihres stationären Aufenthalts aus diagnostischen Gründen eine Speicheldrüsenbiopsie erhielten. Ab Juni 2016 wurde zudem bei einigen Patienten mit einem diagnostizierten Sjögren-Syndrom eine Pulswellengeschwindigkeitsmessung sowie in Subgruppen eine Carotis-Sonographie durchgeführt. Die prospektive Datenaufnahme begann ab November 2018.

Die Speicheldrüsenbiopsien wurden bei dem begründeten Verdacht auf ein Sjögren-Syndrom durchgeführt. Dieser Verdacht wurde gestellt, wenn die Patienten über eine seit mindestens drei Monaten bestehender Sicca-Symptomatik klagten (10) und / oder wenn eine bestimmte Konstellation aus Beschwerden, typisch für ein Sjögren-Syndrom bestand (siehe 2.6.). Dies beinhaltet einen pathologischen Schirmer- oder Saxon-Test oder die Positivität von Sjögren-Syndrom assoziierten Antikörpern (insbesondere SSA- und SSB-Antikörper). Ausschlusskriterien waren vorherige Bestrahlung im Kopf- und / oder Halsbereich, aktive Hepatitis-C-Infektion (PCR-gesichert), Humanes-Insuffizienz-Virus, Amyloidose, Sarkoidose, Graft-versus-host-disease, IgG4-assoziierte Erkrankungen (23), ein Alter unter 18 Jahren und fehlendes Einverständnis zur Studienteilnahme.

Die Kontrollgruppe für die positiven Speicheldrüsenbiopsien ergab sich aus den im Rahmen der Diagnostik durchgeführten, jedoch negativ befundeten Biopsien. Selbiges gilt für Patienten mit und ohne Sjögren-Syndrom. Hier wurde die ACR / EULAR-Klassifikation angewandt (23) (siehe 2.6.). Je nach Ergebnis der Speicheldrüsenbiopsie (Höhe des Focus-Scores) bzw. des Vorhanden- oder Nicht-Vorhanden-Seins des Sjögren-Syndroms wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt, anhand derer Analysen durchgeführt wurden.

Das Flow-Chart (Abbildung 3) zeigt einen Überblick über das Screening-Verfahren und die ein- und ausgeschlossenen Patienten und Kontrollprobanden.

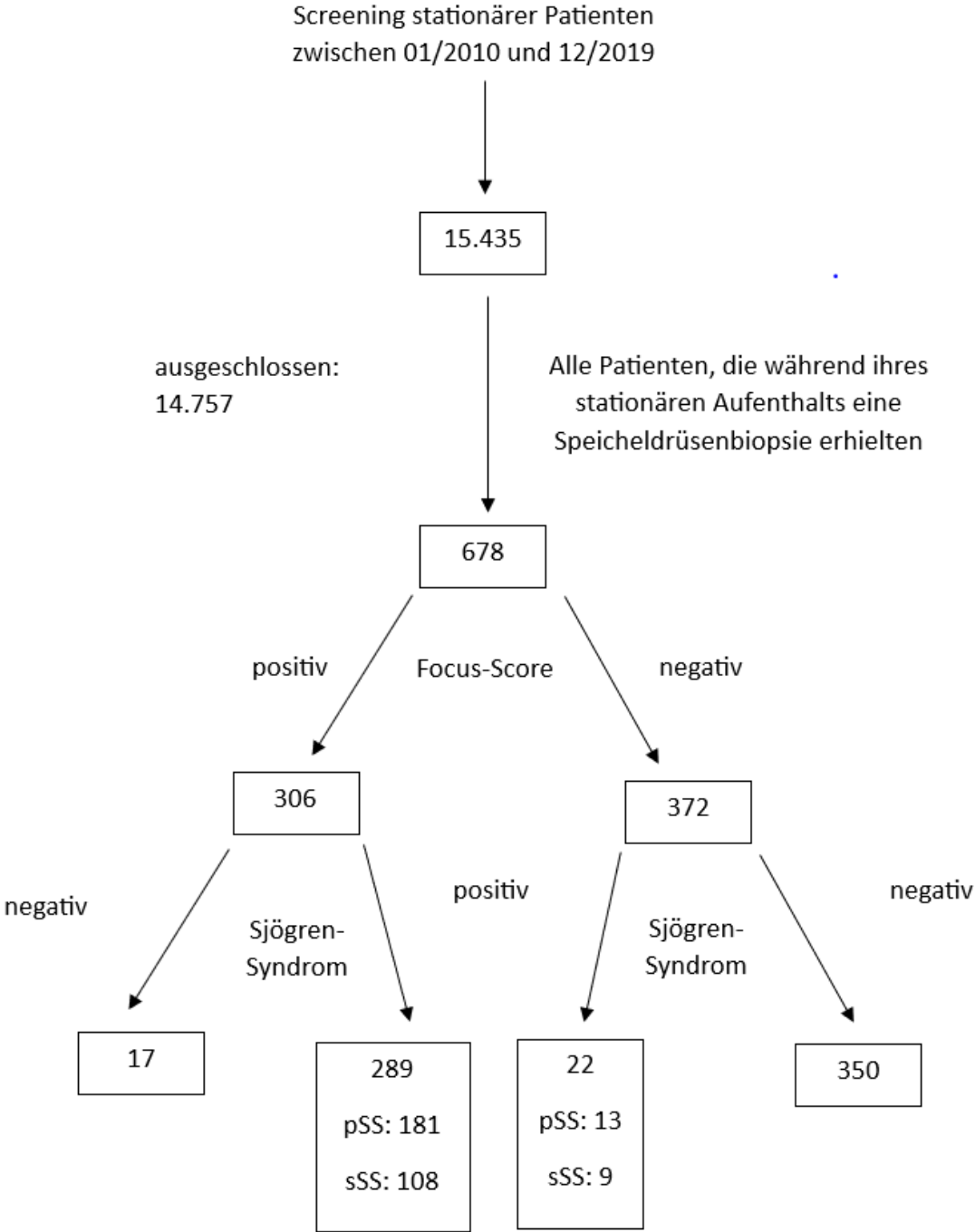


Abbildung 3: Flow Chart der ein- und ausgeschlossenen Patienten und Kontrollprobanden

pSS: primäres Sjögren-Syndrom, sSS: sekundäres Sjögren-Syndrom

Zusätzlich erfolgte ab Juni 2016 bei einigen der Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom im Rahmen der weiterführenden Diagnostik des CV-Risikos eine

Pulswellengeschwindigkeitsmessung sowie in einer Subgruppe ergänzend eine Carotis-Sonographie (B-Mode und Dopplersonographie der A. carotis communis und der A. carotis interna). Als Kontrollgruppe dienten Krankenhausmitarbeiter ohne rheumatologische Erkrankung, welche sich freiwillig auf einen offenen Aufruf hin als Probanden gemeldet hatten. Alle von ihnen erhielten die Messung der Pulswellengeschwindigkeit, eine Subgruppe ebenfalls eine Carotis-Sonographie. Ausschlusskriterien in beiden Gruppen waren ein Alter unter 18 Jahren, eine maligne Erkrankung oder ein fehlendes Einverständnis.

3.2. Ethikkommission

Im Juni 2019 wurde ein Ethikantrag (Antragsnummer 2019-14418) bei der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz eingereicht. In einem Schreiben vom 15.08.2019 wurde bestätigt, dass das geplante Vorhaben, laut § 36 und § 37 des Landeskrankenhausgesetzes, rechters ist und keine weitere Informationsschrift oder Einwilligungserklärung der Patienten erforderlich ist.

Die Untersuchungen an den Probanden der Kontrollgruppe für die Pulswellengeschwindigkeits-Messung und Carotis-Sonographie wurden durch die Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt (Nummer des Ethikantrags: 2018-13762_2). Datum des letzten Amendments war der 29.09.2021. Alle teilnehmenden Probanden wurden über Inhalt und Ablauf der Studie informiert sowie über ihr Recht der Teilnahme jederzeit ohne negative Konsequenzen zu widersprechen. Dies wurde schriftlich dokumentiert und durch die jeweiligen Unterschriften bestätigt.

3.3. Patienten- und Probandenkollektiv

In die Studie aufgenommen wurden Patienten, die im Zeitraum von Januar 2010 bis Dezember 2019 stationär behandelt wurden. Aufnahmekriterium für die Studie war eine aus diagnostischen Zwecken erfolgte Speicheldrüsenbiopsie oder ein anhand der ACR / EULAR-Kriterien diagnostiziertes primäres Sjögren-Syndrom mit erfolgter Pulswellengeschwindigkeits-Messung (mit / ohne zusätzliche Carotis-Sonographie).

Es wurden nur Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren eingeschlossen. Es wurde nicht primär auf das Geschlecht oder die ethnische Gruppe geachtet, das Kollektiv sollte jedoch möglichst repräsentativ für die Population an Patienten mit

Sjögren-Syndrom sein, was nachträglich anhand der epidemiologischen Daten überprüft wurde.

Die Probanden der Kontrollgruppe für die Pulswellengeschwindigkeits-Messung und Carotis-Sonographie wurden durch persönliche Kontaktaufnahme nach einem offenen Aufruf und anschließender Aufklärung rekrutiert. Hierbei handelte es sich um Mitarbeiter der Kliniken. Ergänzend wurden ehemalige Mitarbeiter des Krankenhauses, die bereits im Ruhestand sind (> 65 Jahre), gefragt, ob sie sich eine Teilnahme an der Studie vorstellen könnten. Zu einem Ausschluss führte eine vorliegende rheumatische oder maligne Erkrankung. Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten die Probanden ein Mindestalter von 18 Jahren überschritten haben und nicht älter als 80 Jahre alt sein. Es musste eine Einwilligungsfähigkeit bestehen und eine schriftliche Einwilligungserklärung unterschrieben worden sein.

3.4. Datenaufnahme und Parameter

Im Vordergrund stand die Speicheldrüsenbiopsie. Diese wurde, wie von Daniels et al. beschrieben, durchgeführt (174). Hierfür wurde die Unterlippe nach außen gestülpt, unter Druck gesetzt und damit Sekretion provoziert, um so auf der nun exponierten Schleimhaut, die kleinen Mundspeicheldrüsen, identifizieren zu können. Anschließend wurde ein Lokalanästhetikum an der betreffenden Stelle appliziert und durch eine schmale Inzision parallel zur Lippenrotgrenze das jeweilige Biopsat entnommen (173, 174).

Die Auswertung der Biopsate erfolgte durch erfahrene Pathologen des MVZ (Medizinisches Versorgungszentrum) für Histologie, Zytologie und Molekulare Diagnostik in Trier, Rheinland-Pfalz. Soweit möglich wurde die Auswertung anhand des standardisierten Vorgehens von Fisher et al, welches 2017 von der der „EULAR Sjogren's syndrome study group“ in neuen Guidelines festgelegt wurde (31), durchgeführt. Es wurden pro Patient mindestens zwei Biopsate entnommen sowie auf eine mediane Fläche der Biopsate von $\geq 6,4 \text{ cm}^2$ geachtet. Der Focus-Score wurde anschließend berechnet, indem die Anzahl aller Foci (Aggregate mit mehr als 50 mononukleären Zellen) durch die Drüsenoberfläche geteilt wurde und das Ergebnis mit vier multipliziert wurde, um die Anzahl der Foci pro 4 mm^2 zu erhalten (31). Abbildung 4 zeigt ein Beispiel für bioptisches Drüsengewebe einer Patientin mit Sjögren-Syndrom.

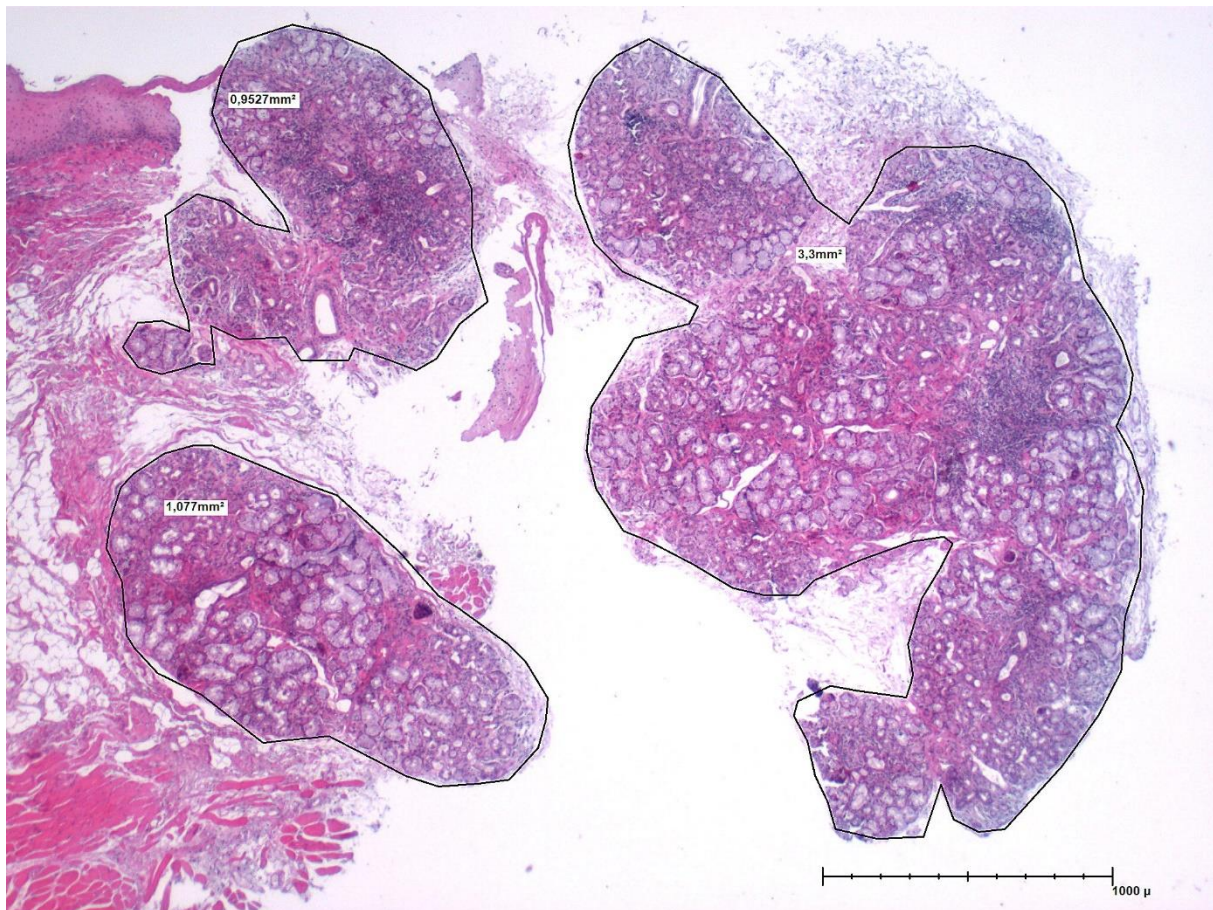


Abbildung 4: HE-Färbung des Drüsengewebes einer kleinen Mundspeicheldrüse einer Patientin mit Sjögren-Syndrom mit fokaler lymphozytärer Sialadenitis

Die umrandeten Bereiche entsprechen den Foci-Flächen (Aggregation von ≥ 50 Lymphozyten auf einer Fläche von 4 mm^2).

Darüber hinaus wurde eine zusätzliche immunhistologische Diagnostik von CD3-, CD20-, CD21- und IgG4-positiven Zellen ergänzt (32, 181). Hierfür wurden Sektionen des Biopsats durch ein „Roche BenchMark Ultra tissue staining system“ mit dem „Roche ultraView Universal DAB Detection Kit“ auf Basis eines Meerrettichperoxidase / Diaminobenzidin-chromogenen Antikörper-Detektion-Systems weiterverarbeitet. Als primäre Antikörper wurden CD3-Antikörper (2GV6, Ventana), CD20-Antikörper (L26, Ventana), CD21-Antikörper (2G9, Cell Marque) und IgG4-Antikörper (MRQ-44, Cell Marque) in Standardverdünnung (gebrauchsfertig) von Ventana / Roche verwendet. Auch wenn die im Zeitraum von 2010 bis 2016 erhobenen Daten initial anhand der „European Study Group on Classification Criteria for Sjogren’s Syndrome“ von 2002 erhoben wurden (54) (siehe auch 2.6.), wurden zur Klassifizierung dennoch die aktuellen Kriterien verwendet.

Neben der Speicheldrüsenbiopsie lag der Fokus der Datenerhebung auf Aktivitätsparametern des Sjögren-Syndroms sowie Hinweisen für Chronifizierung, auf Sjögren-Syndrom-typischen Antikörpern, systemischer Beteiligung, aktuellen und stattgehabten Komorbiditäten, demographischen und typischen CV-Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und Nikotinabusus) und der aktuellen Medikation.

Als Aktivitätsparameter sowie als Teil der Klassifikationskriterien des Sjögren-Syndroms, wurde bei den Patienten ein Schirmer-Test durchgeführt. Dieser wurde bei einem Wert < 5 mm nach 5 Minuten als pathologisch gewertet ((23, 164), siehe 2.6.1.2.). Zur Bestimmung der Speicheldrüsensekretion erfolgte zudem der Saxon-Test. Dieser ist nicht Teil der aktuellen Klassifikationskriterien, da er jedoch im klinischen Alltag weiterhin häufig verwendet wird und auch bei uns zu den Standards gehört, wurde er hier ebenfalls erfasst. Pathologisch ist der Saxon-Test bei einer Speichelmenge $< 2,5$ g nach 2 Minuten ((165), siehe 2.6.1.3.). Weiterhin wurde zur Aktivitätsbestimmung das subjektive Empfinden einer Sicca-Symptomatik erfasst. Hierbei wurde neben der Trockenheit der Augen und des Mundes auch die Trockenheit aller anderen Schleimhäute einbezogen (z. B. nasal, vaginal, intestinal).

Laboranalytisch wurden das C-reaktive-Protein (CRP) sowie die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), ein Differentialblutbild, Nierenparameter sowie Immunglobulin G (IgG), Rheumafaktor (RF) und Doppelstrang-DNA (dsDNA) erfasst. Darüber hinaus analysierten wir weitere immunerologische Marker. Antinukleäre Antikörper (ANA) wurden durch von Hep-2-Zellen anhand indirekter Immunfluoreszenz gemessen. Extrahierbare nukleäre Antigene (ENAs), im Spezifischen SSA-Ro, SSB-La, Sm, Scl-70 und U1-RNP wurden anhand von ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) gemessen.

Zur Erfassung der systemischen Beteiligung bei Patienten mit Sjögren-Syndrom erfolgte eine Kategorisierung in verschiedene Organsysteme. Eine glanduläre Beteiligung wurde bei einer sichtbaren und / oder palpablen Schwellung der Glandulae parotis und / oder der Glandulae submandibulares evaluiert. Ein Screening auf interstitielle Lungenerkrankungen erfolgte anhand eines Lungenfunktionstests sowie Röntgen des Thorax in zwei Ebenen. Traten hierbei pathologische Ergebnisse auf und / oder berichtete der Patient von typischen Symptomen wie Husten oder Dyspnoe,

wurde zusätzlich eine Computertomographie des Thorax durchgeführt. Das Vorhandensein einer inflammatorischen Arthritis wurde klinisch anhand von Gelenkschwellung und -empfindlichkeit getestet. Das Vorhandensein des Raynaud-Phänomens wurde anhand der Anamnese und / oder des Kälteprovokationstests evaluiert. Eine kutane Beteiligung wurde anhand sichtbarer typischer Hautveränderungen festgestellt (Erythema multiforme, kutane Vaskulitis, Urtikaria, Purpura) eine renale Beteiligung anhand der erhobenen Nierenparameter. Lag eine assoziierte Erkrankung des peripheren oder zentralen Nervensystems vor, wurde diese ebenfalls erfasst (z. B. Neuritis optica, zerebrale Vaskulitis, lymphozytäre Meningitis). Bei klinisch und / oder sonographisch festgestellter Lymphknotenschwellung wurde diese dokumentiert. Hämatologisch wurden einerseits labordiagnostische Auffälligkeiten erfasst (Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie und monoklonale Gammopathie), andererseits wurden auch bestätigte Diagnosen einer hämatologischen Erkrankung wie Non-Hodgkin- oder Hodgkin-Lymphome erfasst.

Ebenfalls erfasst wurde das Vorhandensein weiterer rheumatologischer Erkrankungen (undifferenzierte Kollagenose, Mischkollagenose, systemischer Lupus erythematoses, seropositive rheumatoide Arthritis, seronegative rheumatoide Arthritis, systemische Sklerose, Overlap-Syndrom, Fibromyalgiesyndrom, Psoriasis-Arthritis, Polymyalgia rheumatica) oder autoimmuner Erkrankungen (chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Hashimoto thyreoiditis, Morbus Basedow, Zöliakie, Vitiligo, Autoimmun-Hepatitis, Gastritis Typ A, Multiple Sklerose, Myasthenia gravis). Für das Fibromyalgiesyndrom erfolgte die Erfassung der Diagnose sowohl zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme, als auch zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Klinik. Bei der aktuell erfassten Medikation lag der Fokus vor allem auf Glukokortikoiden und DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs: Methotrexat, Leflunomid, Hydroxychloroquin, Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Mesalazin, Tocilizumab, Rituximab, Sulfasalazin, Tumornekrosefaktor-alpha-Hemmer, Belimumab, Anakinra, Januskinase-Inhibitoren, Cyclophosphamid, Ustekinumab und RANKL-Antikörper).

Wie bereits weiter oben beschrieben, wurden darüber hinaus in Subgruppen jeweils Messungen der Pulswellengeschwindigkeit sowie eine Carotis-Sonographie vorgenommen.

Die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) wurde anhand des Vicorder® (SMT medical GmbH & Co, Würzburg) nach Befolgung der Instruktiionsanweisungen ermittelt. Das durchführende medizinische Personal wurde hierfür, anhand des Expertenkonsensus zur Messung der arteriellen Steifigkeit (235), geschult und war verblindet bezüglich der Zugehörigkeit zur Patienten- und Kontrollprobandengruppe (41, 201, 202).

Für die Errechnung der Pulswellengeschwindigkeit wurde die Distanz zwischen rechter Arteria carotis communis bis zum rechten Oberschenkel auf Höhe der Arteria femoralis gemessen. Der gemessene Wert wurde mit 0,8 multipliziert, was laut Ergebnissen von van Bortel et al. die beste Näherung an die tatsächliche Distanz ist (235). Es erfolgten drei Messungen für die Zeitdauer, die für die Zurücklegung der Strecke benötigt wurde, anschließend wurde der Durchschnittswert ermittelt (236). Die Patienten wurden vor der Messung angehalten mindestens drei Stunden auf Rauchen, Koffein und Essen zu verzichten (235).

Die Errechnung der PWV erfolgte anhand folgender Formel (236):

$$PWV \left[\frac{m}{s} \right] = \frac{Distanz [m]}{Zeit [s]}$$

Formel 2: PWV

cfPWV größer als 10 m/s wurden als Prädiktor für ein erhöhtes CV-Risiko interpretiert (235).

Alle Patienten und Probanden bei denen eine Carotis-Sonographie durchgeführt wurde, hatten davor auch eine Pulswellengeschwindigkeits-Messung erhalten. Die Messungen wurden durch einen, durch die DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) zertifizierten, für die übrigen Ergebnisse verblindeten Rheumatologen durchgeführt [KT]. Verwendet wurde ein linearer Schallkopf von MyLab70-US device (Esaote®) mit 13 MHz im B-Mode und in der Doppler-Funktion für Messungen der Aa. Carotis communis (ACC) und der Aa. Carotis interna (ACI). Die Messung der Dicke der Intima-Media erfolgte ca. 1 cm proximal der Carotisbifurkation in drei aufeinanderfolgenden Messungen, wobei für die Auswertung lediglich das Maximum verwendet wurde. Zudem wurde die Intima-Media auf Plaques untersucht. Die Duplex-Untersuchungen wurden jeweils auf beiden Seiten im mittleren ACC-Bereich und im proximalen Bereich der ACI in zwei Ebenen durchgeführt. Zeigten sich

etwa 5 Sekunden gleiche Wellenformen im Pulswellenflussspektrum, wurde die höchste systolische Geschwindigkeit (PSV) bestimmt. (41, 237)

Der Resistance Index (RI) und der Pulsatility Index (PI) wurden durch die US-Software automatisch berechnet. Die hierfür verwendeten Formeln sind:

$$RI = \frac{V_{max\ Systole} - V_{max\ Diastole}}{V_{max\ Systole}} \quad (238)$$

$$PI = \frac{V_{max\ Systole} - V_{max\ Diastole}}{\text{Mittlere Maximalfrequenz eines Pulszykluses}} \quad (239)$$

Formel 3: RI und Formel 4: PI

Kriterien für eine subklinische Atherosklerose sind eine Intima-Media-Dicke der ACC > 0,9 mm oder eine lokale Verdickung der Intima-Media von > 1,2 mm (\cong Plaque) (240, 241).

Als Standardmarker für das CV-Risiko wurde SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) anhand der Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) berechnet, was unter anderem beinhaltet, nur Patienten im Alter zwischen 40 und 70 Jahren einzuschließen (37). Da EULAR für Patienten mit inflammatorischen Arthropathien einen modifizierten SCORE (mSCORE) empfiehlt, wurde dieser für die Patientengruppe ebenfalls berechnet, obwohl es keine spezifische Empfehlung für Patienten mit Sjögren-Syndrom gibt. Für die Berechnung von mSCORE wird SCORE mit dem Faktor 1,5 multipliziert (145). Bei einem SCORE- / mSCORE-Wert > 5 % besteht ein hohes CV-Risiko (241).

3.5. Statistische Auswertung

Primäres Ziel der Studie war die Untersuchung der Relevanz der Speicheldrüsenbiopsie als diagnostisches Tool für das Sjögren-Syndrom. Daher wurde die Methode mit anderen möglichen Verfahren, wie zum Beispiel Antikörpertitern, anderen Blutwerten und vor allem dem klinischen Bild des Patienten verglichen. Eine Fallzahlplanung im Sinne einer statistischen Fallzahlberechnung fand nicht statt, da es sich um eine explorative und nicht um eine konfirmatorische Studie handelte.

Um den Datenschutz der Patienten zu gewährleisten, wurden alle erhobenen Daten pseudonymisiert, sodass nur dem Studienleiter mittels einer passwortgeschützten Liste die Entschlüsselung der Daten zugänglich war.

Analysiert wurden die Daten anhand des Statistikprogramms SPSS (IMB SPSS Statistics Version 23.0 für Microsoft Windows). Lediglich die Analyse möglicher Störfaktoren wurde anhand der Software R vorgenommen.

Für die deskriptive Statistik wurden für die kategorialen Daten die absolute (N) und relative (%) Häufigkeit errechnet. Kontinuierliche Variablen wurden anhand des Shapiro-Wilk-Test und Quantil-Quantil-Test auf Normalverteilung geprüft. Normalverteilte Daten wurden per Mittelwert mit Standardabweichung angegeben, nicht-normalverteilte Daten per Median und 25. und 75. Perzentile.

Um statistisch signifikante Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe von nicht-normalverteilten Daten zu ermitteln, wurde der Wilcoxon–Mann–Whitney-Test angewandt. Bei mehr als zwei verschiedenen Charakteristika kam der ANOVA-Test zum Einsatz. Normalverteilte Daten wurden durch den T-Test analysiert, kategoriale Daten durch den Chi-Quadrat-Test. Zur Berechnung der Korrelationen zwischen den verschiedenen Kenngrößen, wurde für die Korrelation von stetigen Verteilungen die Analyse nach Pearson (für normale Verteilungen, r) und die Analyse nach Spearman (für nicht normale Verteilungen, ρ) angewandt.

Die Ergebnisse der Speicheldrüsenbiopsien wurden als Referenz festgelegt, um die diagnostische Leistung von Autoantikörpern, subjektiver Sicca-Symptomatik und Schirmer- und Saxon-Test zu ermitteln. Dies erfolgte anhand der ROC-Analyse. Die Fläche unter der Kurve (AUC) stellt hierbei die durchschnittliche Sensibilität dar. Weiterhin wurde die ROC-Analyse angewandt, um den zusätzlichen Nutzen von immunhistochemischen Markern (CD3, CD20, CD21 und IgG4) in der Diagnostik des Sjögren-Syndroms zu ermitteln.

Für die Auswertung von Pulswellengeschwindigkeit und Carotis-Sonographie wurden die Unterschiede zwischen Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom und der Kontrollgruppe im Hinblick auf cfPWV, cIMT, PI und RI analysiert. Nach Ermittlung möglicher Störfaktoren anhand eines multiplen Regressionsmodells erfolgte eine erneute Analyse. Wie bereits oben erwähnt erfolgte dies anhand der Software R. Der

B-Koeffizient des entsprechenden Markers wurde berechnet, um vor und nach Einschluss verschiedener Variablen im multiplen Regressionsmodell, nach möglichen Störfaktoren zu suchen. Wenn der Einschluss einer Variable zu einer Veränderung des B-Koeffizient um $\geq 10\%$ führte, wurde die jeweilige Variable als Störfaktor angesehen (242).

Als signifikant wurden p-Werte $< 0,05$ festgelegt. In allen Analysen wurde im Fall von fehlenden Werten der jeweilige Patient aus der Analyse dieser Variablen ausgeschlossen, sodass sich die Fallzahlen reduzierten und die Fallzahlen von Parameter zu Parameter variieren.

4. Ergebnisse

4.1. Speicheldrüsenbiopsie – Übersicht

678 Patienten, bei denen eine Speicheldrüsenbiopsie durchgeführt wurde, wurden in die Studie eingeschlossen. Mit 610 Patientinnen überwog der Anteil der Frauen deutlich. Das Durchschnittsalter lag bei 54,76 Jahren. Die Einteilung der Patienten erfolgte einerseits nach Positivität und Negativität der Speicheldrüsenbiopsie, eine weitere Einteilung erfolgte anhand der ACR / EULAR-Kriterien in Patienten mit und ohne Sjögren-Syndrom. Insgesamt hatten 306 Patienten (45,1 %) einen positiven Focus-Score und 372 Patienten (54,9 %) einen negativen Befund.

In der Tabelle 11 sind die Patientencharakteristika und ihre statistischen Unterschiede bei positivem und negativem Focus-Score für die gesamte Studienpopulation dargestellt. Tabelle 12 zeigt selbiges nur für die Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom. Tabelle 13 zeigt die deskriptiven Charakteristika und statistischen Unterschiede von Patienten mit primärem und sekundärem Sjögren-Syndrom, welche anhand der ACR / EULAR-Kriterien eingeteilt wurden.

Tabelle 11: Deskriptive Charakteristika der Gesamtkohorte in Bezug auf den Focus-Score

	Focus-Score positiv (N = 306)	Focus-Score negativ (N = 372)	Signifikanz (p)
Alter † (Jahren)	56,63 ± 12,41	52,93 ± 11,78	< 0,001***
Geschlecht (weiblich)	275 (91,1 %)	335 (90,3 %)	0,791
Arterieller Hypertonus (ja)	101 (35,4 %)	124 (34,6 %)	0,449
Diabetes mellitus II (ja)	18 (6,3 %)	22 (6,2 %)	1
Hyperlipidämie (ja)	77 (42,8 %)	134 (54,9 %)	0,014*
Nikotin (Raucher)	47 (19,5 %)	103 (34,3 %)	< 0,001***
HDL † (mg/dl)	63,55 ± 17,95	65,79 ± 20,07	0,254
LDL † (mg/dl)	129,96 ± 43,84	133,96 ± 39,30	0,343
Gesamt-Cholesterin † (mg/dl)	200,78 ± 47,51	207,83 ± 42,09	0,107
Systolischer Blutdruck † (mmHg)	119,42 ± 16,17	124,57 ± 15,37	0,180
Diastolischer Blutdruck † (mmHg)	74,18 ± 12,24	77,96 ± 13,47	0,209
Drüsenfläche ‡ (mm ²)	6,50 (3,70 - 9,37) (N = 171)	6,42 (3,93 - 9,93) (N = 215)	0,853
Anzahl der Proben ‡	2 (1 - 2) (N = 176)	2 (1 - 2) (N = 234)	0,718

	Focus-Score positiv (N = 306)	Focus-Score negativ (N = 372)	Signifikanz (p)
CD3 ‡	80 (58 - 200) (N = 185)	30 (15 - 60) (N = 237)	< 0,001***
CD20 ‡	55 (20 - 150) (N = 185)	8 (1 - 19,25) (N = 234)	< 0,001***
ENA-Screen (positiv)	132 (48 %)	58 (16,8%)	< 0,001***
SSA-Antikörper (positiv)	116 (43,4 %)	41 (11,8%)	< 0,001***
SSB-Antikörper (positiv)	37 (13,9 %)	12 (3,5%)	< 0,001***
Rheumafaktor ‡	<i>positiv</i> : 56 (21,7 %) <i>> 3-fach</i> : 53 (20,5 %)	<i>positiv</i> : 31 (9,1 %) <i>> 3-fach</i> : 25 (7,3 %)	< 0,001***
Hypergammaglobulinämie (positiv)	66 (31,1 %)	32 (11,3 %)	< 0,001***
BSG ‡ (mm/h)	20 (12 - 40)	16 (8 - 28)	< 0,001***
CRP ‡ (mg/l)	1,1 (0,3 - 4,08)	0,84 (0,25 - 2,45)	0,048*
ANA ‡ (Titer)	80 (0 - 1120)	0 (0 - 160)	< 0,001***
Saxon-Test (positiv)	53 (40,8 %)	83 (43,9%)	0,645
Saxon-Test Differenz ‡ (g)	2,34 (0,95 - 3,68) (N = 218)	2,38 (1,34 - 3,63) (N = 284)	0,589
Schirmer-Test (positiv)	127 (73,0 %)	155 (72,8 %)	1
Schirmer-Test ‡ (niedrigster Wert (mm))	3 (1 - 6) (N = 161)	3 (2 - 6) (N = 199)	0,358
Sicca-Symptome (ja)	250 (91,9 %)	294 (85 %)	0,009**
Systemische Beteiligung (ja)	127 (45,5 %)	-	-
Hämatologische Beteiligung ‡	<i>LK-Schwellung</i> : 12 (4,8 %) <i>Häm. Erkrankung</i> : 6 (2,4 %)	-	-
Glanduläre Beteiligung (ja)	12 (4,9 %)	-	-
Glucocorticoide (ja)	97 (34,6 %)	122 (34,5 %)	1
DMARD (ja)	99 (35,4 %)	87 (24,6 %)	0,004**
Weitere Autoimmunerkrankungen (ja)	28 (9,6 %)	61 (16,9 %)	0,008**

‡ Nicht-normalverteilt. † Normalverteilt. * - *** Signifikanz zwischen den Gruppen. HDL: High-density Lipoprotein; LDL: Low-density Lipoprotein; ENA: Extrahierbares nukleäres Antigen; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP: C-reaktives Protein; ANA: Antinukleäre Antikörper; LK: Lymphknoten; DMARD: Disease modifying antirheumatic drugs.

In der Gesamtkohorte mit negativem Focus-Score zeigte sich im Hinblick auf den Anteil der rheumatologischen Erkrankungen folgendes Bild: rheumatoide Arthritis 14,9 %; undifferenzierte Kollagenose 19,3 %; systemischer Lupus Erythematoses 4,5 %; systemische Sklerose 3,6 %; Psoriasis-Arthritis 2,8 %; Polymyalgia rheumatica 1,7 %; Overlap-Syndrome 2,8 %; andere 10,1 %.

Beispielhaft für die Vergleichbarkeit der Speicheldrüsenbiopsien über die Gruppen von positiver und negativer Biopsie hinweg, wurde die Fläche des Drüsengewebes in mm² der entnommenen Biopsie dargestellt [6,5 (3,7 – 9,37, IQR) vs. 6,42 (3,93 – 9,93, IQR); p = 0,853]. Die Anzahl der Proben belief sich auf 171 mit positivem und 215 mit negativem Focus-Score. Zu Beginn des Erhebungszeitraums wurde statt der Gesamtdrüsenfläche, nur das Ausmaß der Probe in cm angegeben [0,5 (0,4 – 0,5, IQR) vs. 0,5 (0,4 – 0,5, IQR); p = 0,727]. Hier wurden 55 Patientin mit positivem und 96 mit negativem Focus-Score eingeschlossen. Außerdem wurde die Anzahl der entnommenen Proben bei 176 Patientin mit positivem und 234 mit negativem Focus-Score betrachtet [2 (1 – 2, IQR) vs. 2 (1 – 2, IQR); p = 0,718].

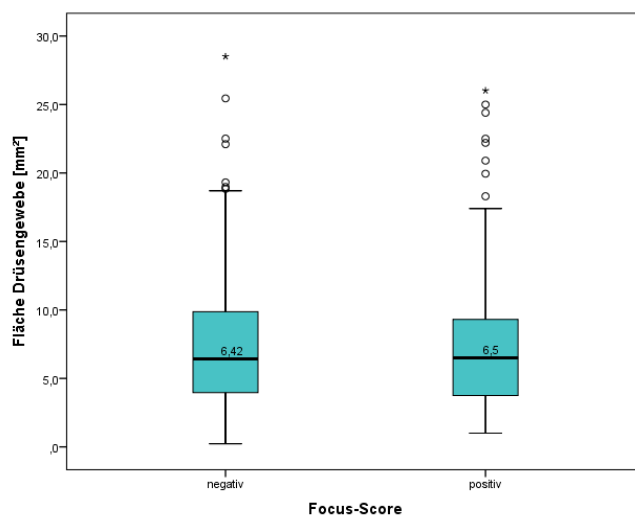


Abbildung 5: Fläche des Drüsengewebes bei positivem und negativem Focus-Score

Tabelle 12: Deskriptive Charakteristika der Subgruppe des primären Sjögren-Syndroms in Bezug auf den Focus-Score

	Focus-Score positiv (N = 180)	Focus-Score negativ (N = 13)	Signifikanz (p)
Alter † (Jahren)	56,45 ± 12,98	54,62 ± 11,49	0,621
Geschlecht (weiblich)	164 (91,1 %)	12 (92,3 %)	0,884
Arterieller Hypertonus (ja)	58 (33,9 %)	7 (53,8 %)	0,149
Diabetes mellitus II (ja)	9 (5 %)	2 (15,4 %)	0,142
Hyperlipidämie (ja)	49 (43,8 %)	4 (30,8 %)	0,374
Nikotin (Raucher)	30 (16,6 %)	3 (23,1 %)	0,609
HDL † (mg/dl)	62,61 ± 18,15	60,91 ± 20,36	0,770
LDL † (mg/dl)	132,83 ± 46,74	133,73 ± 18,73	0,480
Gesamt-Cholesterin † (mg/dl)	203,59 ± 49,45	191,15 ± 31,38	0,378
Systolischer Blutdruck † (mmHg)	119,92 ± 16,66	117,50 ± 12,58	0,777

	Focus-Score positiv (N = 180)	Focus-Score negativ (N = 13)	Signifikanz (p)
Diastolischer Blutdruck † (mmHg)	74,62 ± 13,58	72,50 ± 28,72	0,783
Drüsenfläche ‡ (mm ²)	7,17 (3,80 - 10,66) (N = 100)	6,11 (3,92 - 9,19) (N = 12)	0,513
Anzahl der Proben ‡	2 (1,25 - 2) (N = 108)	2 (1,25 - 2) (N = 12)	0,587
CD3 ‡	80 (59,75 - 185) (N = 110)	25,50 (15,75 - 39,25) (N = 12)	< 0,001***
CD20 ‡	57,50 (20,75 - 121,50) (N = 110)	10,5 (1,75 - 24,75) (N = 12)	< 0,001***
ENA-Screen (positiv)	75 (45,5 %)	5 (38,5 %)	0,628
SSA-Antikörper (positiv)	65 (40,9 %)	5 (38,5 %)	0,865
SSB-Antikörper (positiv)	22 (13,8 %)	0 (0 %)	0,153
Rheumafaktor ‡	<i>positiv: 32 (20,5 %)</i> <i>> 3-fach: 22 (14,1 %)</i>	<i>positiv: 1 (7,7 %)</i> <i>> 3-fach: 0 (0 %)</i>	0,047*
Hypergammaglobulinämie (positiv)	35 (27,3 %)	2 (18,2 %)	0,513
BSG ‡ (mm/h)	18 (10 - 30)	15 (14 - 22)	0,827
CRP ‡ (mg/l)	1,03 (0,2 - 2,76)	1,39 (0,71 - 3,92)	0,174
ANA ‡ (Titer)	80 (0 - 1280)	40 (0 - 280)	0,608
Saxon-Test (positiv)	32 (39,5 %)	2 (16,7 %)	0,128
Saxon-Test Differenz ‡ (g)	2,64 (1,19 - 3,85) (N = 132)	3,2 (2,8 - 4,43) (N = 11)	0,090
Schirmer-Test (positiv)	85 (75, 2%)	8 (88,9 %)	0,606
Schirmer-Test ‡ (niedrigster Wert (mm))	3 (1 - 5) (N = 106)	3 (1 - 4) (N = 9)	0,615
Sicca-Symptome (ja)	152 (91, 6%)	11 (91,7 %)	0,988
Systemische Beteiligung (ja)	67 (40,4 %)	4 (30,8 %)	0,499
Hämatologische Beteiligung ‡	<i>LK-Schwellung: 6 (4,2 %)</i> <i>Häm. Erkrankung: 4 (2,8 %)</i>	<i>LK-Schwellung: 1 (7,7 %)</i> <i>Häm. Erkrankung: 0 (0 %)</i>	0,847
Glanduläre Beteiligung (ja)	8 (5,6 %)	1 (7,7 %)	0,758
Glucocorticoide (ja)	38 (22,9 %)	3 (23,1 %)	0,988
DMARD (ja)	45 (26,9 %)	5 (38,5 %)	0,375
Weitere Autoimmunerkrankungen (ja)	17 (9,6 %)	2 (15,4 %)	0,505

‡ Nicht-normalverteilt. † Normalverteilt. * - *** Signifikanz zwischen den Gruppen. HDL: High-density Lipoprotein; LDL: Low-density Lipoprotein; ENA: Extrahierbares nukleäres Antigen; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP: C-reaktives Protein; ANA: Antinukleäre Antikörper; LK: Lymphknoten; DMARD: Disease modifying antirheumatic drugs.

Tabelle 13: Deskriptive Charakteristika der Subgruppen des primären und sekundären Sjögren-Syndroms im Vergleich

	Primäres Sjögren-Syndrom (N = 194)	Sekundäres Sjögren-Syndrom (N = 117)	Signifikanz (p)
Alter † (Jahren)	56,75 ± 13,07	57,18 ± 12,86	0,771
Geschlecht (weiblich)	189 (91,3 %)	110 (89,4 %)	0,626
Arterieller Hypertonus (ja)	70 (33,8 %)	48 (39 %)	0,552
Diabetes mellitus II (ja)	11 (5,3 %)	10 (8,1 %)	0,385
Hyperlipidämie (ja)	58 (28,1 %)	32 (26,0 %)	0,998
Nikotin (Raucher)	34 (16,4 %)	20 (16,3 %)	0,912
HDL † (mg/dl)	63,14 ± 18,33	65,56 ± 17,83	0,387
LDL † (mg/dl)	131,54 ± 44,52	123,42 ± 35,12	0,176
Gesamt-Cholesterin † (mg/dl)	202,46 ± 47,47	196,57 ± 40,71	0,345
Systolischer Blutdruck † (mmHg)	121,13 ± 16,65	120,93 ± 15,32	0,954
Diastolischer Blutdruck † (mmHg)	74,77 ± 14,10	74,19 ± 8,72	0,808
Undifferenzierte Kollagenose		15 (12,2 %)	
Mischkollagenose		11 (8,9 %)	
Systemischer Lupus Erythematodes		21 (17,1 %)	
Seropositive rheumatoide Arthritis		16 (13 %)	
Seronegative rheumatoide Arthritis		15 (12,2 %)	
Systemische Sklerose		6 (4,9 %)	
Overlap-Syndrom		20 (16,3 %)	
Psoriasis-Arthritis		5 (4,1 %)	
CREST-Syndrom		5 (4,1 %)	
Andere rheumatologische Erkrankung		9 (7,3 %)	
Drüsenfläche ‡ (mm ²)	1,80 (1 - 3) (N = 100)	2,00 (1,06 - 3,19) (N = 12)	0,232
Anzahl der Proben ‡	6,90 (3,80 - 10,02) (N = 108)	6,29 (3,35 - 8,68) (N = 12)	0,213
CD3 ‡	2 (1 - 2) (N = 110)	2 (1 - 2) (N = 12)	0,504
CD20 ‡	74,50 (52,25 - 150) (N = 110)	80,00 (53,75 - 200) (N = 12)	0,636
ENA-Screen (positiv)	90 (43,5 %)	68 (55,3%)	0,111
SSA-Antikörper (positiv)	79 (38,2 %)	62 (50,4%)	0,103
SSB-Antikörper (positiv)	25 (12,1 %)	17 (13,8%)	0,818
Sm- Antikörper (positiv)	2 (1 %)	4 (3,3%)	0,075
RNP- Antikörper (positiv)	2 (1 %)	6 (4,9%)	0,015*

	Primäres Sjögren-Syndrom (N = 194)	Sekundäres Sjögren-Syndrom (N = 117)	Signifikanz (p)
Scl-70- Antikörper (positiv)	1 (0,5 %)	1 (0,8%)	0,748
Jo-1- Antikörper (positiv)		3 (2,4%)	
Rheumafaktor ‡	<i>positiv</i> : 35 (16,9 %) > 3-fach: 27 (13 %)	<i>positiv</i> : 22 (17,9 %) > 3-fach: 35 (28,5 %)	< 0,001***
Hypergamma-globulinämie (positiv)	42 (20,3 %)	35 (28,5 %)	0,126
BSG ‡ (mm/h)	18 (10 - 30)	30 (16,25 - 50)	< 0,001***
Saxon-Test (positiv)	37 (17,9 %)	22 (17,9 %)	0,619
Saxon-Test Differenz ‡ (g)	2,65 (1,27 - 3,90)	3,32 (1,12 - 3,73)	0,565
Schirmer-Test (positiv)	99 (47,8 %)	50 (40,7 %)	0,607
Schirmer-Test ‡ (niedrigster Wert (mm))	3 (1 - 5)	3 (1 - 6)	0,771
Sicca-Symptome (ja)	175 (84,5 %)	104 (84,6 %)	0,788
Systemische Beteiligung (ja)	77 (37,2 %)	71 (57,7 %)	0,003**
Hämatologische Beteiligung ‡	<i>LK-Schwellung</i> : 9 (4,3 %) <i>Häm. Erkrankung</i> : 5 (2,4 %)	<i>LK-Schwellung</i> : 6 (4,9 %) <i>Häm. Erkrankung</i> : 2 (1,6 %)	0,772
Glanduläre Beteiligung (ja)	10 (4,8 %)	5 (4,1 %)	0,600
Kutane Beteiligung (ja)	49 (23,7 %)	49 (39,8 %)	0,012*
Renale Beteiligung (ja)	9 (4,3 %)	6 (4,9 %)	0,986
Pulmonale Beteiligung (ja)	11 (5,3 %)	20 (16,2 %)	0,002**
Antihypertensive Therapie (ja)	57 (27,5 %)	39 (31,7 %)	0,218
Statin-Therapie (ja)	17 (8,2 %)	11 (8,9 %)	0,723
Glucocorticoide (ja)	45 (21,7 %)	65 (52,8 %)	< 0,001***
DMARD (ja)	53 (25,6 %)	61 (49,6 %)	< 0,001***
Weitere Autoimmunerkrankungen (ja)	21 (10,1 %)	12 (9,8 %)	0,865

‡ Nicht-normalverteilt. † Normalverteilt. * - *** Signifikanz zwischen den Gruppen. HDL: High-density Lipoprotein; LDL: Low-density Lipoprotein; ENA: Extrahierbares nukleäres Antigen; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; ANA: Antinukleäre Antikörper; LK: Lymphknoten; DMARD: Disease modifying antirheumatic drugs.

4.2. Zusammenhänge mit der Speicheldrüsenbiopsie als diagnostisches Tool

4.2.1. Diagnosekriterien als Vorhersageparameter des Sjögren-Syndroms

Die hier dargestellten Parameter sind Teil der Diagnosekriterien des Sjögren-Syndroms (ausgenommen der Saxon-Test und ENAs außer SSA-Antikörpern) (23). Es wurde ihre Wertigkeit für die Diagnostik im Vergleich zur Wertigkeit der Speicheldrüsenbiopsie (anhand des Focus-Scores) untersucht. Die Analysen sind in Tabelle 14 und Abbildung 6 dargestellt, sie erfolgten anhand der Gesamtkohorte (N = 678). SSA-Antikörper zeigten im Vergleich zum Focus-Score die beste diagnostische Performance mit einer AUC (area under the curve) von 0,658 (95 %-CI: 0,613 – 0,703).

Tabelle 14: Diagnostische Wertigkeit der von SSA- und SSB-Antikörpern sowie dem ENA-Screening, Sicca-Symptomatik, Schirmer- und Saxon-Test im Vergleich zur Speicheldrüsenbiopsie (Referenz: Focus-Score $\geq \frac{1}{4} \text{ mm}^2$)

Diagnostikum	Spezifität [%]	Sensitivität [%]	AUC (95 %-CI)	Signifikanz (p)
SSA-Antikörper	88,2	43,4	0,658 (0,613 - 0,703)	<0,001***
SSB-Antikörper	96,5	13,9	0,552 (0,506 - 0,599)	0,027*
ENA-Screen	66,8	69,5	0,656 (0,612 - 0,700)	<0,001***
Sicca-Symptomatik	15	91,9	0,535 (0,489 - 0,580)	0,031*
Schirmer-Test	27,3	73	0,507 (0,450 - 0,565)	0,574
Saxon-Test	57,9	39	0,516 (0,451 - 0,580)	0,633

* - *** Signifikanz zwischen den Gruppen. AUC: area under the curve; CI: Konfidenzintervall.

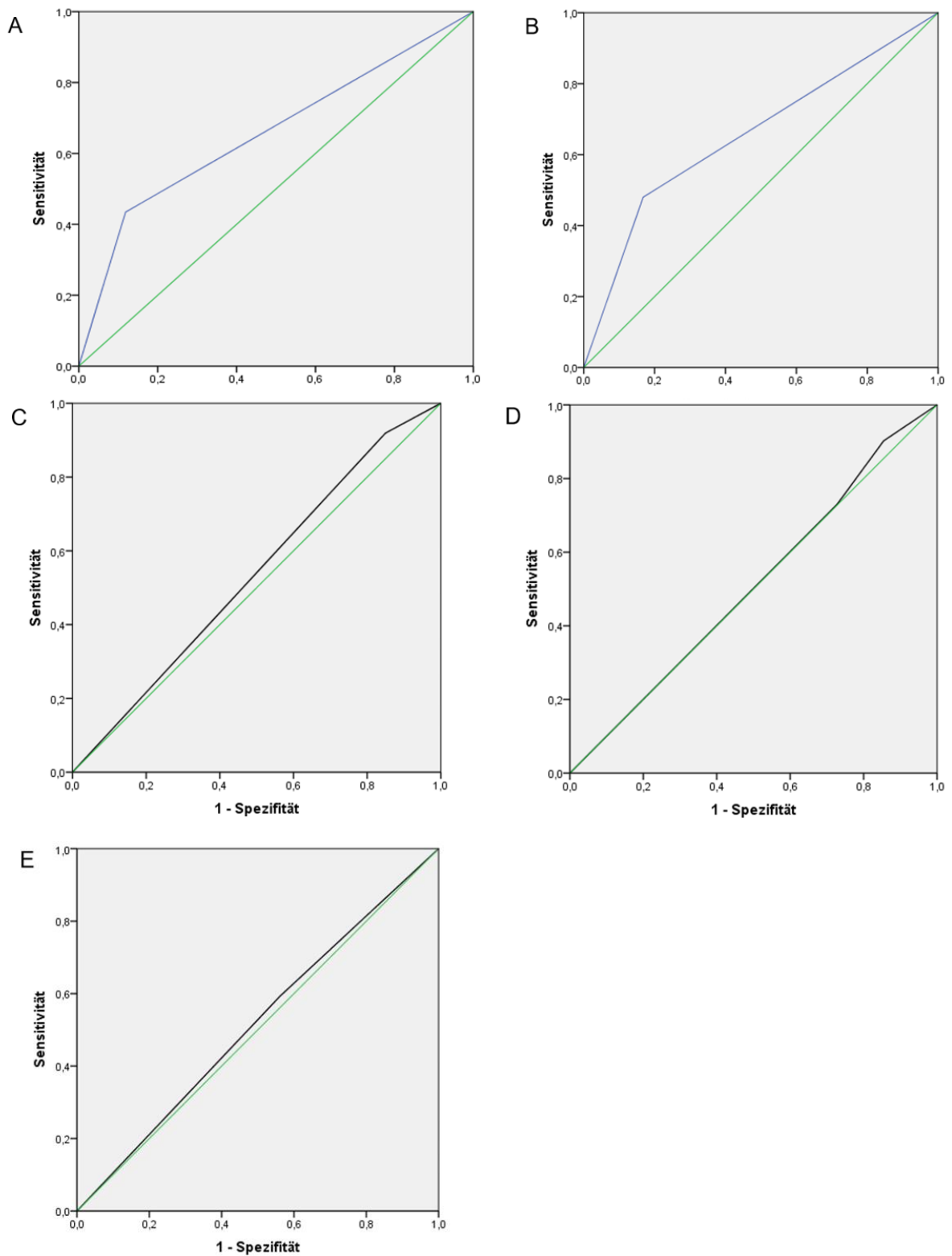


Abbildung 6: ROC-Analyse (Focus-Score vs. weitere diagnostische Tools (A-E))

A: SSA-Antikörper; B: ENA-Screen; C: Subjektive Sicca-Symptomatik; D: Schirmer-Test; E: Saxon-Test. ROC: Receiver operating characteristics. Grüne Linie: Vorhersagewert.

Nachfolgend wurden Kombination verschiedener Diagnostika mit hoher Spezifität und / oder Sensitivität vorgenommen, um die Auswirkung auf den Vorhersagewert zu untersuchen (Tabelle 15, Abbildung 7).

Tabelle 15: Diagnostische Wertigkeit der Kombinationen SSA-Antikörper mit Sicca-Symptomatik und SSA- mit SSB-Antikörpern im Vergleich zur Speicheldrüsenbiopsie (Referenz: Focus-Score $\geq \frac{1}{4} \text{ mm}^2$)

Diagnostika	AUC (95 %-CI)	Signifikanz (p)
SSA-Antikörper und Sicca-Symptomatik	0,678 (0,634 - 0,722)	< 0,001***
SSA- und SSB-Antikörper	0,659 (0,614 - 0,704)	<0 ,001***

* - *** Signifikanz zwischen den Gruppen. AUC: area under the curve; CI: Konfidenzintervall.

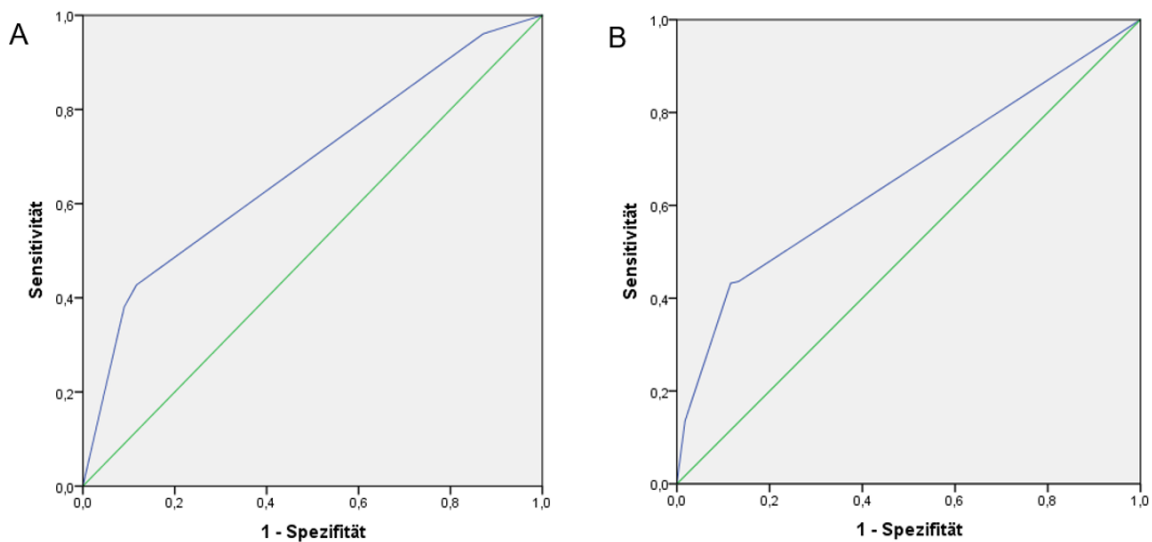


Abbildung 7: ROC-Analyse (Focus-Score vs. weitere diagnostische Tools (A+B))

A: SSA-Antikörper und Sicca-Symptomatik; B: SSA- und SSB-Antikörper. ROC: Receiver operating characteristics. Grüne Linie: Vorhersagewert.

4.2.2. Immunhistochemie

Als weiterer wichtiger Teil der Speicheldrüsenbiopsie wurde abgesehen vom Focus-Score die Immunhistochemie untersucht. Zur Evaluierung der diagnostischen Wertigkeit im Hinblick auf die Diagnose des Sjögren Syndroms wurde der Focus-Score mit verschiedenen immunhistochemischen Markern verglichen (N = 420, Tabelle 16, Abbildung 8). Hierbei zeigte der Focus-Score eine exzellente Wertigkeit, die jedoch von CD20 übertroffen wurde.

Tabelle 16: Diagnostische Wertigkeit histologischer und immunhistologischer Parameter im Vergleich zur Diagnose Sjögren-Syndrom

Diagnostika	AUC (95% -CI)	Signifikanz (p)
Focus-Score	0,797 (0,759 - 0,835)	< 0,001***
CD3	0,761 (0,715 - 0,808)	< 0,001***
CD20	0,822 (0,780 - 0,864)	< 0,001***
CD21	0,552 (0,495 - 0,610)	0,072
IgG4	0,534 (0,473 - 0,595)	0,274

* - *** Signifikanz zwischen den Gruppen. AUC: area under the curve; CI: Konfidenzintervall.

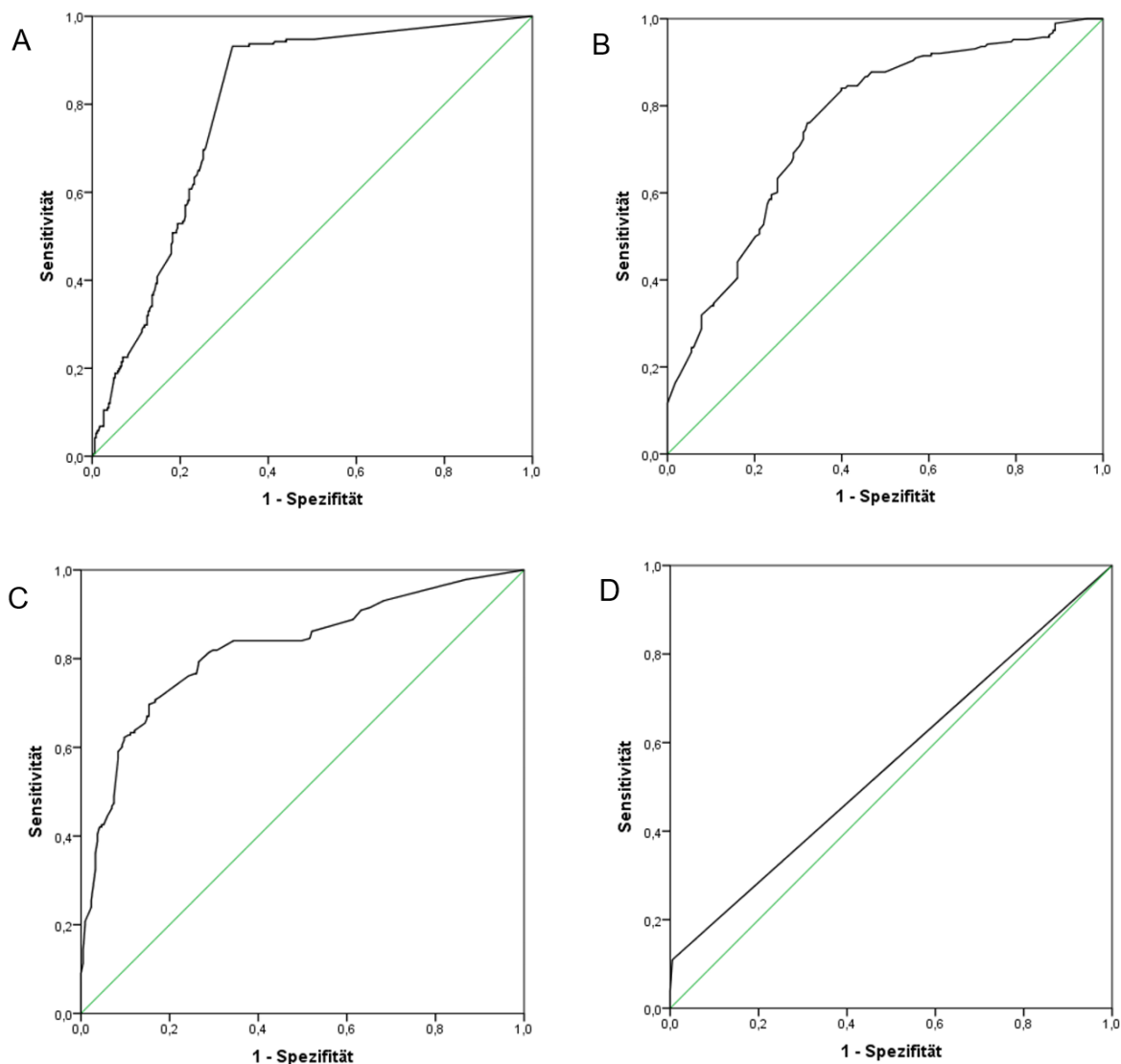


Abbildung 8: ROC-Analyse (Sjögren-Syndrom-Diagnose vs. histologische / immunhistologische Parameter (A-D))

A: Focus-Score (AUC (95% -CI) = 0,797 (0,759 - 0,835), $p < 0,001$); B: CD3 (AUC (95% -CI) = 0,761 (0,71 - 0,808), $p < 0,001$); C: CD20 (AUC (95% -CI) = 0,822 (0,780 - 0,864), $p < 0,001$); D: CD21 (AUC (95% -CI) = 0,552 (0,495 - 0,610), $p = 0,072$). ROC: Receiver operating characteristics. Grüne Linie: Vorhersagewert. AUC: area under the curve; CI: Konfidenzintervall.

Korrelationsanalysen von CD20 und CD3 mit der Höhe des Focus-Scores zeigten jeweils signifikante positive Korrelationen. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman (ρ) betrug 0,692 bzw. 0,659 (je $p < 0,001$) (Abbildung 9 und 10). CD21-positivie Zellen zeigten eine moderat, signifikante Korrelation mit dem Focus-Score ($\rho = 0,292$; $p < 0,001$), wohingegen die Korrelation mit IgG4-positiven Zellen schwach war ($\rho = 0,118$; $p = 0,014$). Weitere Assoziationen mit immunhistochemischen Markern sind in tabellarischer Form im Anhang dargestellt. So zeigten sich beispielweise signifikante Assoziationen von CD3 und CD20 mit dem Vorhandensein von SSA-Antikörpern ($p = 0,002$ bzw. $p < 0,001$) sowie mit dem Rheumafaktor ($p < 0,001$) und BSG ($p < 0,001$).

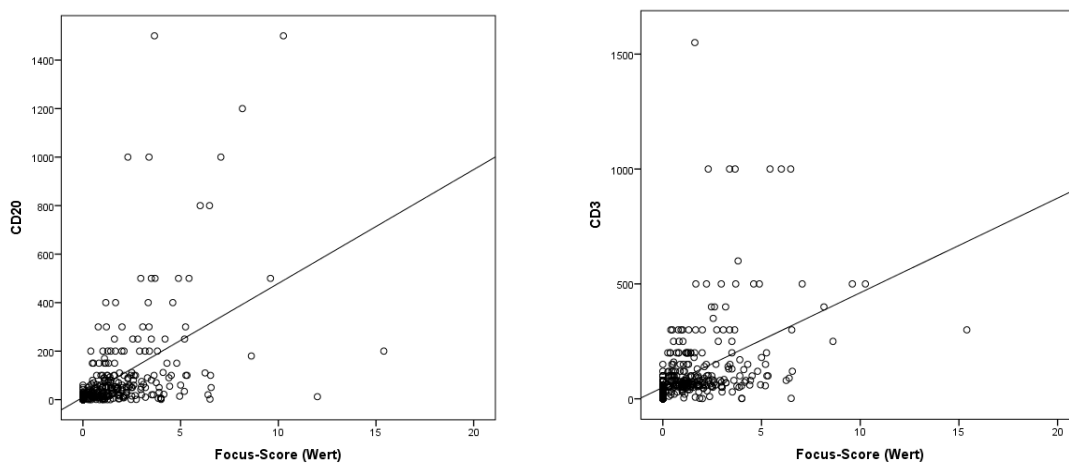


Abbildung 9 und Abbildung 10: Zusammenhang CD20 bzw. CD3 und Focus-Score-Höhe

4.2.3. Laborparameter

Die nachfolgende Tabelle 17 gibt einen Überblick über Assoziationen mit dem Focus-Score sowohl in der Gesamtkohorte, wie auch in der Subgruppe des primären Sjögren-Syndroms. Unter anderem wird hierbei der Focus auf bestimmte Laborparameter gelegt, auf welche im Folgenden näher eingegangen wird.

Tabelle 17: Assoziation des Focus-Scores mit laborchemischen und patientenbezogenen Charakteristika (in der Gesamtkohorte und der Subgruppe des primären Sjögren-Syndroms)

	Focus-Score (Gesamtkohorte)		Focus-Score (primäres Sjögren-Syndrom)	
	<i>rho / Median (IQR)</i>	<i>p</i>	<i>rho / Median (IQR)</i>	<i>p</i>
Alter † (Jahren)	0,161	< 0,001 ***	0,110	0,132
Geschlecht				
weiblich	1 (0 – 2)	0,274	1,8 (1 – 3)	0,614
männlich	0,73 (0 – 1,6)		1,46 (1,14 – 3)	
Arterieller Hypertonus				
ja	0,79 (0 – 1,82)	0,162	1,8 (1 – 3,5)	0,492
nein	1 (0 – 2,09)		1,44 (1 – 3)	
Diabetes mellitus II				
ja	1,03 (0 – 2,56)	0,493	2,1 (1,28 – 4,3)	0,234
nein	1 (0 – 2)		1,6 (1 – 3)	
Hyperlipidämie				
ja	0,37 (0 – 1,4)	0,044 *	1,87 (1,1 – 2,92)	0,881
nein	0,82 (0 – 2)		1,74 (1,04 – 3,38)	
Raucher				
ja	0,42 (0 – 1,05)	0,002 **	1,28 (1 – 2,78)	0,146
Ex- nein	1 (0 – 2,38) 1 (0 – 2,1)		1,82 (1,17 – 4) 1,99 (1,06 – 3)	
HDL † (mg/dl)	-0,046	0,363	-0,091	0,334
LDL † (mg/dl)	-0,076	0,132	0,000	0,998
Gesamt-Cholesterin † (mg/dl)	-0,117	0,016 *	-0,057	0,526
Systolischer Blutdruck † (mmHg)	-0,073	0,477	0,048	0,728
Diastolischer Blutdruck † (mmHg)	-0,269	0,007 **	-0,164	0,226
ANA-Screen				
positiv	1,55 (1 – 3,05)	< 0,001 ***	2,1 (1 – 4)	0,028 *
negativ	0,47 (0 – 1,42)		1,43 (1 – 2,23)	
SSA-Antikörper				
positiv	2 (1 – 3,36)	< 0,001 ***	2,21 (1 – 4)	0,010 *
negativ	0,49 (0 – 1,39)		1,41 (1 – 2,21)	
SSB-Antikörper				
positiv	1,81 (1 – 3,66)	< 0,001 ***	2,65 (1 – 5,25)	0,099
negativ	0,95 (0 – 1,99)		1,48 (1 – 2,99)	
Rheumafaktor				
positiv	1,51 (0,47 – 3,09)	< 0,001 ***	2,99 (1,44 – 4,13)	< 0,001 ***
negativ	0,63 (0 – 1,31)		1,29 (1 – 2,22)	
Hypergamma-globulinämie				
positiv	1,27 (0,71 – 3,36)	< 0,001 ***	2,3 (1,09 – 4)	0,024 *
negativ	0,73 (0 – 1,76)		1,44 (1 – 2,61)	
BSG ‡ (mm/h)	0,235	< 0,001 ***	0,302	< 0,001 ***
CRP ‡ (mg/l)	-0,023	0,600	0,178	0,019 *

	Focus-Score (Gesamtkohorte)		Focus-Score (primäres Sjögren-Syndrom)	
ANA ‡ (Titer)	0,280	< 0,001 ***	0,312	< 0,001 ***
Saxon-Test positiv	0,55 (0 – 1,54)	0,785	1,83 (1,04 – 2,81)	0,235
negativ	0,54 (0 – 1,46)		1,4 (1 – 2,76)	
Saxon-Test Differenz ‡ (g)	-0,068	0,171	-0,135	0,109
Schirmer-Test positiv	0,78 (0 – 1,93)	0,585	1,7 (1 – 3,44)	0,147
negativ	0,8 (0 – 1,72)		1,3 (1 – 2,08)	
Schirmer-Test ‡ (niedrigster Wert (mm))	-0,065	0,234	-0,162	0,085
Sicca-Symptome ja	1 (0 – 2,01)	0,006 *	1,82 (1 – 3)	0,924
nein	0,21 (0 – 1,4)		1,66 (1 – 3)	
Systemische Beteiligung ja	-	-	2 (1,1 – 4)	0,006 *
nein			1,44 (1 – 2,62)	
Hämatologische Beteiligung ‡ LK-Schwellung Häm. Erkrankung Keine	-	-	4 (1 – 5) 5,03 (1,72 – 9,3) 1,69 (1 – 3)	0,002 **
Glanduläre Beteiligung ja	-	-	4 (2,98 - 6,2)	0,007*
nein			1,6 (1 – 3)	
Glucocorticoide ja	1 (0 – 2,47)	0,255	2,01 (1 – 3,75)	0,353
nein	1 (0 – 1,86)		1,53 (1 – 2,99)	
DMARD ja	1 (0 – 2,34)	0,004**	2 (1 - 3,03)	0,806
nein	0,87 (0 - 1,8)		1,46 (1 - 3)	
Weitere Autoimmun- erkrankungen ja	0 (0 – 1,64)	0,010 *	1,96 (1,28 – 2,75)	0,510
nein	1 (0 – 2)		1,7 (1 – 3)	

‡ Nicht-normalverteilt. † Normalverteilt. * - *** Signifikanz zwischen den Gruppen. P: Signifikanz; IQR: Interquartil-Range; HDL: High-density Lipoprotein; LDL: Low-density Lipoprotein; ENA: Extrahierbares nukleäres Antigen; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP: C-reaktives Protein; ANA: Antinukleäre Antikörper; LK: Lymphknoten; DMARD: Disease modifying antirheumatic drugs.

ENAs

Im Vergleich der Höhe des Focus-Scores bei Patienten mit positivem (N = 162) gegenüber negativem (N = 348) ENA-Screen, errechnete sich ein signifikanter Unterschied [1,55 (1 – 3,05, IQR) vs. 0,47 (0 - 1,42, IQR); p < 0,001].

Werden nur SSA- und SSB-Antikörper berücksichtigt wird der Unterschied sogar noch deutlicher. Bei Positivität (N = 122) liegt der Median des Focus-Score-Werts bei 2,00, bei Negativität (N = 520) bei 0,70 [2 (1 – 3, IQR) vs. 0,7 (0 - 1,63, IQR); p < 0,001].

In der separaten Analyse von SSB-Antikörpern zeigte sich in Bezug auf die Höhe des Focus-Scores zwischen Positivität (N = 44) und Negativität (N = 455) ein signifikanter Unterschied [1,81 (1 – 3,66, IQR) vs. 0,95 (0 - 1,99, IQR); p < 0,001].

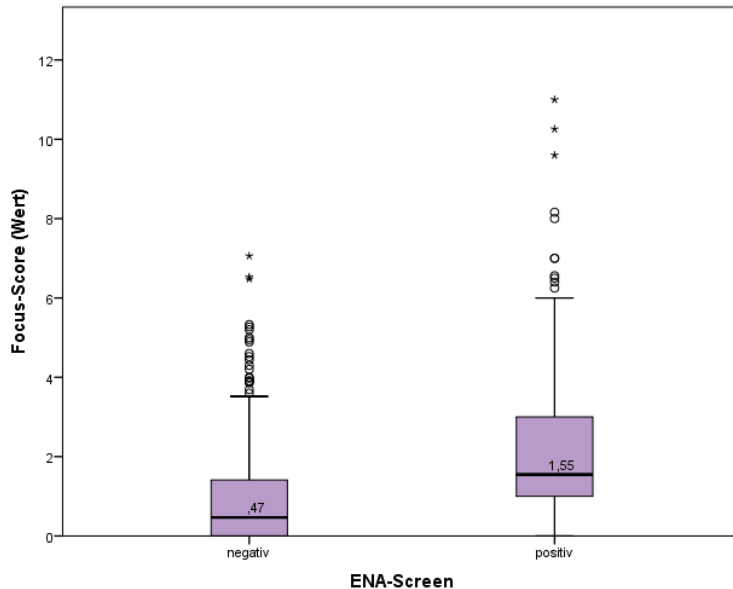


Abbildung 11: Höhe des Focus-Scores in Abhängigkeit des ENA-Screens

°: Ausreißer

BSG

Zwischen der Höhe von BSG und der Höhe des Focus-Scores bestand eine schwache Korrelation, welche signifikant war (N = 645, r = 0,235, p < 0,001).

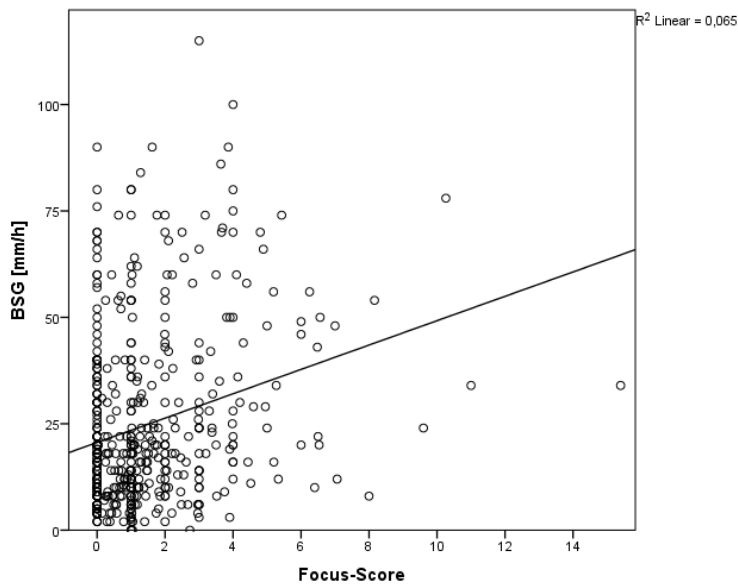


Abbildung 12: Korrelation zwischen BSG und Focus-Score

Auch in den Subgruppenanalysen des primären Sjögren-Syndroms (N = 190, $r = 0,290$, $p < 0,001$) konnte eine schwache, signifikante Korrelation nachgewiesen werden.

CRP

Dies galt hingegen nicht für die Beziehung zwischen CRP und Focus-Score, wo weder in der Gesamtkohorte noch in der Subgruppenanalyse eine signifikante Korrelation nachweisbar war (N = 646, $r = -0,23$, $p = 0,6$).

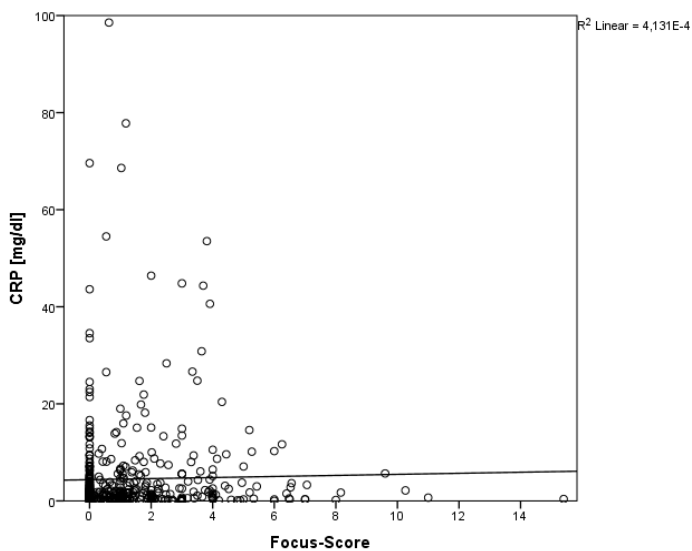


Abbildung 13: Korrelation zwischen CRP und Focus-Score

ANA-Titer

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem ANA-Titer und dem Focus-Score ($\rho = 0,280$, $p < 0,001$). Da es verschiedene Cut-off-Werte für die ANA-Positivität gibt, wurde eine Analyse sowohl mit einem Cut-off-Wert von ≥ 80 , wie auch einem von ≥ 160 durchgeführt.

Bei dem Cut-off-Titer von ≥ 80 (ANA-positiv = 233; ANA-negativ = 254) bzw. ≥ 160 (ANA-positiv = 186; ANA-negativ = 301) zeigte sich in Bezug auf die Höhe des Focus-Score folgende Verteilung [1,07 (0-3, IQR) vs. 0,57 (0 - 1,18, IQR); $p < 0,001$] bzw. [1,17 (0,11-3, IQR) vs. 0,64 (0 - 1,34, IQR); $p < 0,001$].

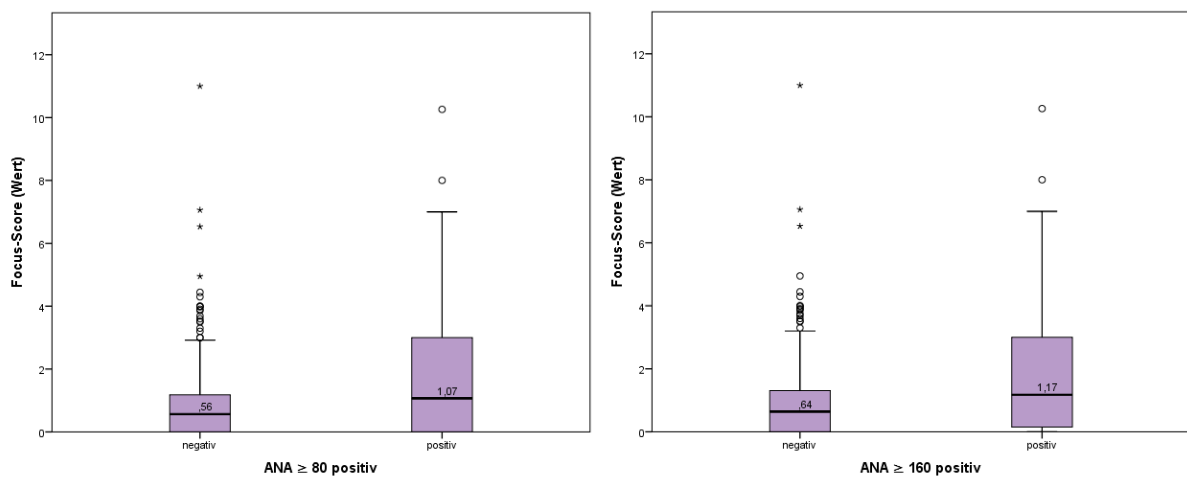


Abbildung 14: ANAs ($\geq 80 = \text{positiv}$ bzw. $\geq 160 = \text{positiv}$) in Bezug auf die Höhe des Focus-Scores in der Gesamtkohorte

°: Ausreißer

In der Subgruppe des primären Sjögren-Syndroms hatten 87 Patienten einen ANA-Titer ≥ 80 und 81 Patienten < 80 [2,02 (1 - 3,75, IQR) vs. 1,19 (1 - 2,03, IQR); $p = 0,02$]. Weiterhin hatten 71 Patienten einen ANA-Titer ≥ 160 und 97 Patienten < 160 [2,67 (1,1 - 4, IQR) vs. 1,19 (1 - 2, IQR); $p < 0,001$].

ANA-Muster

Unterschied man zwischen den verschiedenen ANA-Mustern, ergab sich folgende signifikant ($p < 0,001$) unterschiedliche Verteilung (negativ: N = 254; homogen: N = 32; feingranulär: N = 106; nukleolär: N = 56; zentromer: N = 23). Der höchste mediane Focus-Score zeigte sich bei Patienten mit dem homogenen Muster [1,42 (0,64 – 3,0; IQR)] verglichen mit [0,325 (0,0 – 1,58; IQR)] bei Patienten mit nukleolärem Muster.

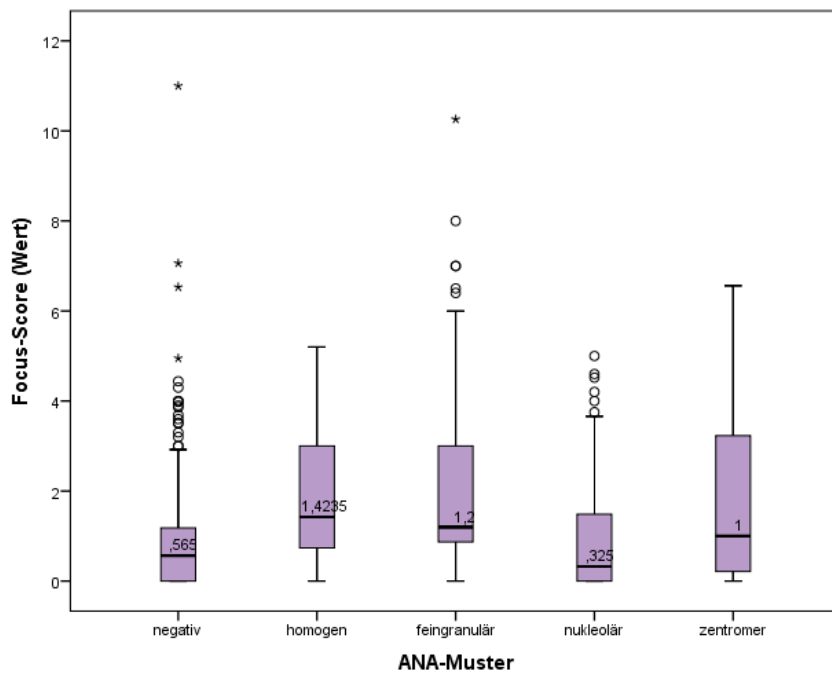


Abbildung 15: ANA-Muster in Bezug auf die Höhe des Focus-Scores in der Gesamtkohorte

°: Ausreißer

Auch in der Subgruppenanalyse des primären Sjögren-Syndroms waren signifikante ($p = 0,001$) Unterschiede in der Höhe des Focus-Scores zwischen den verschiedenen ANA-Mustern nachweisbar, mit erhöhten Focus-Score-Werten im feingranulären und zentromeren Muster (siehe Anhang).

Rheumafaktor

Der Rheumafaktor zeigte eine signifikante Korrelation mit der Höhe des Focus-Scores [1,51 (0,47 – 3,09; IQR) vs. 0,63 (0,0 – 1,31; IQR), $p < 0,001$].

Zur weiteren Spezifizierung wurde das Ergebnis des Rheumafaktors in drei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe hatte keinen Nachweis eines Rheumafaktors ($N = 337$), eine Gruppe hatte einen positiven Rheumafaktor (≤ 3 -facher Grenzwert; $N = 80$) und die dritte Gruppe hatte einen hochtitrig positiven Rheumafaktor (> 3 -facher Grenzwert, $N = 73$). In Bezug auf die Höhe des Focus-Scores zeigten die drei Gruppen einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$).

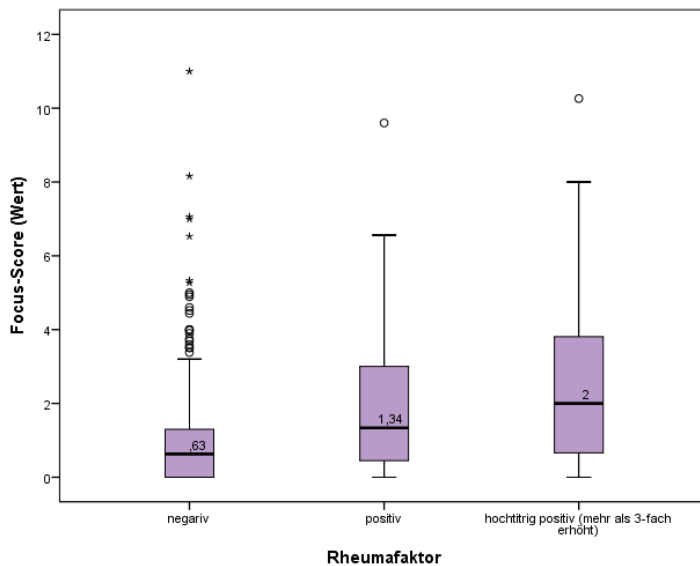


Abbildung 16: Rheumafaktor in Bezug auf die Höhe des Focus-Scores in der Gesamtkohorte

°: Ausreißer

Hypergammaglobulinämie

In der binären Auswertung von positiver und negativer Hypergammaglobulinämie zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Höhe des Focus-Scores [1,27 (0,71 - 3,36; IQR) vs. 0,73 (0,0 - 0,76; IQR); $p < 0,001$]. Hierbei wurden 89 Patienten mit vorhandener Hypergammaglobulinämie und 309 Patienten ohne Hypergammaglobulinämie berücksichtigt.

In der Subgruppe des primären Sjögren-Syndroms mit 37 Patienten mit vorhandener und 101 Patienten ohne Hypergammaglobulinämie, ergab sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen [2,3 (1,09 - 4; IQR) vs. 1,44 (1 - 2,61; IQR); $p = 0,024$].

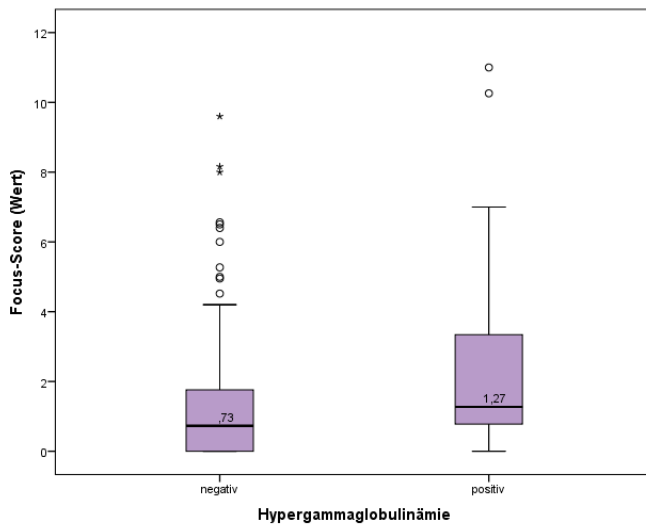


Abbildung 17: Hypergammaglobulinämie in Bezug auf die Höhe des Focus-Scores in der Gesamtkohorte

°: Ausreißer

In der separaten Betrachtung von erhöhten IgG-Werten (positiv N = 56; negativ N = 295) zeigte sich weiterhin ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Höhe des Focus-Score-Werts [1,23 (0,5 - 3,92; IQR) vs. 0,55 (0 - 1,48; IQR); $p < 0,001$]. Dies galt jedoch nicht für IgA (positiv N = 17; negativ N = 334) bzw. IgM (positiv N = 15; negativ N = 336) [1,28 (0,21 - 4,2; IQR) vs. 0,68 (0 - 1,69; IQR); $p = 0,021$] bzw. [1 (0 - 3; IQR) vs. 0,7 (0 - 1,76; IQR); $p = 0,203$].

In den Subgruppenanalysen des primären Sjögren-Syndroms zeigte sich jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

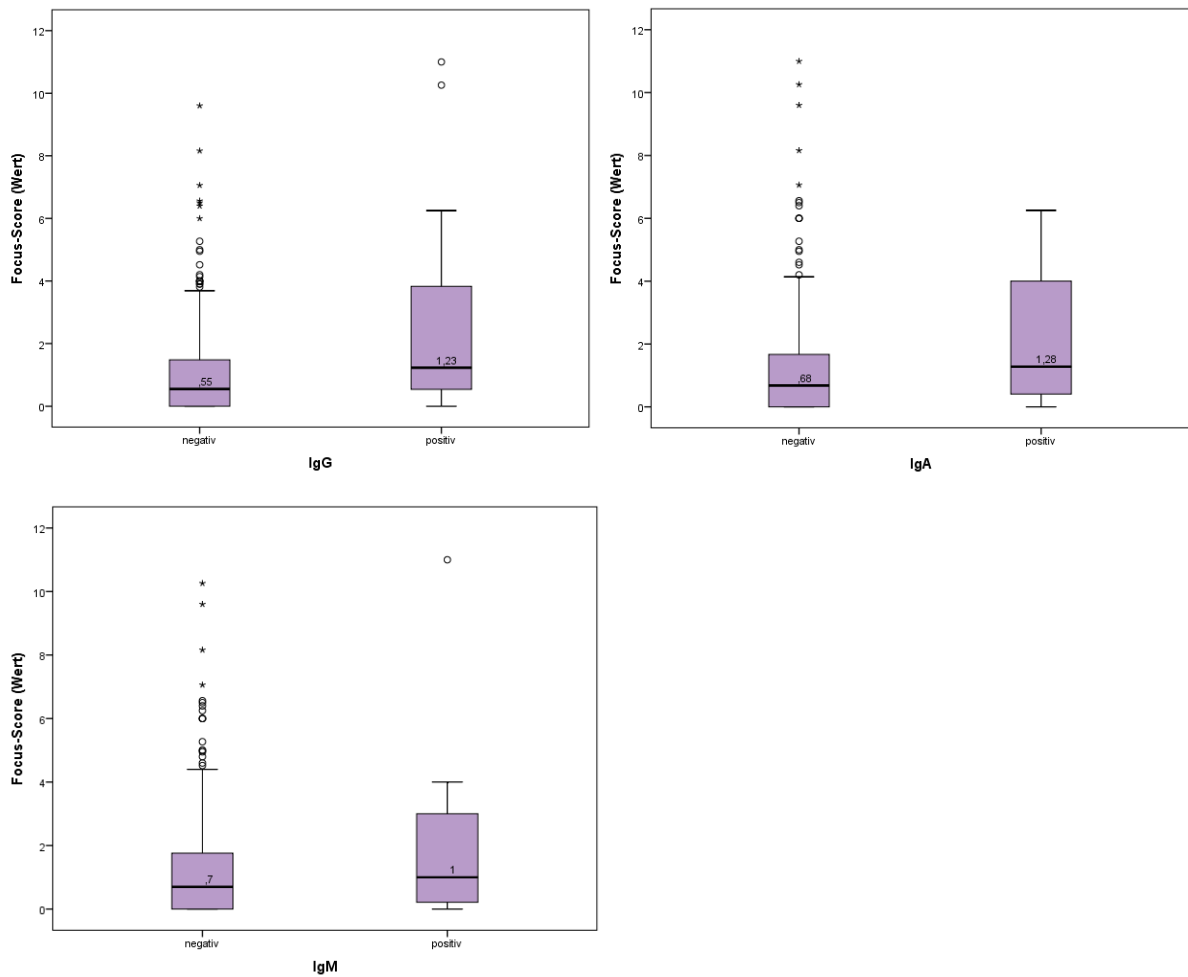


Abbildung 18: IgG, IgA und IgM in Bezug auf die Höhe des Focus-Scores in der Gesamtkohorte

°: Ausreißer

4.2.4. Organbeteiligung

Betrachtet man die Subgruppe der Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom, so hatten 70 von ihnen mindestens eine Organbeteiligung, wohingegen bei 107 Patienten keine Organbeteiligung bekannt war [2 (1,1 – 4; IQR) vs. 1,44 (1 - 2,62; IQR); $p = 0,015$].

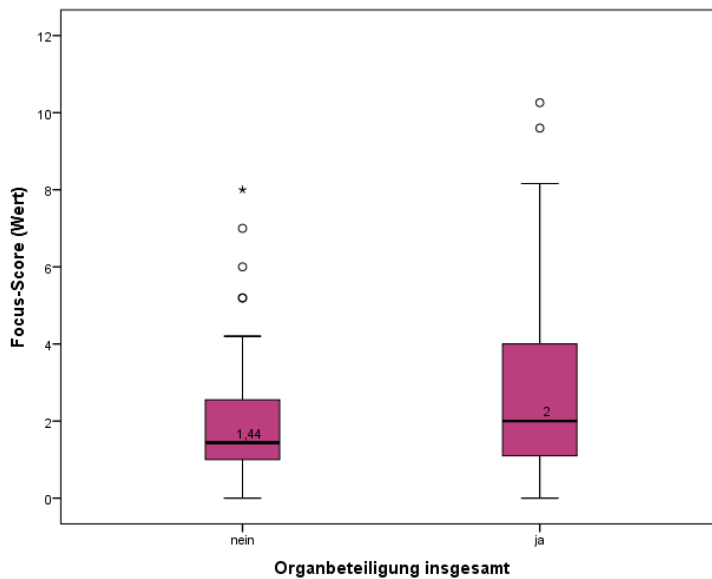


Abbildung 19: Höhe des Focus-Scores in Bezug auf das Vorhandensein einer Organbeteiligung in der Subgruppe von Patienten mit einem primären Sjögren-Syndrom

°: Ausreißer

Bei genauerer Spezifizierung zeigten sich in den Gruppen der hämatologischen und glandulären Beteiligung jeweils signifikante Korrelationen mit der Höhe des Focus-Scores. Bei den untersuchten soliden Organen (Haut, Niere, Lunge, Nervensystem) zeigten sich hingegen keine signifikanten Korrelationen mit dem Focus-Score-Wert (alle $p > 0,05$).

4 Patienten hatten eine hämatologische Erkrankung, 7 Patienten vergrößerte Lymphknoten und 144 Patienten keine nachgewiesene hämatologische Erkrankung. Der Unterschied zwischen den drei Gruppen war signifikant ($p = 0,002$). 9 Patienten hatten eine sichtbare glanduläre Vergrößerung und 146 Patienten keine nachgewiesene glanduläre Vergrößerung [4 (2,98 - 6,2; IQR) vs. 1,6 (0,72 - 3; IQR); $p = 0,007$].

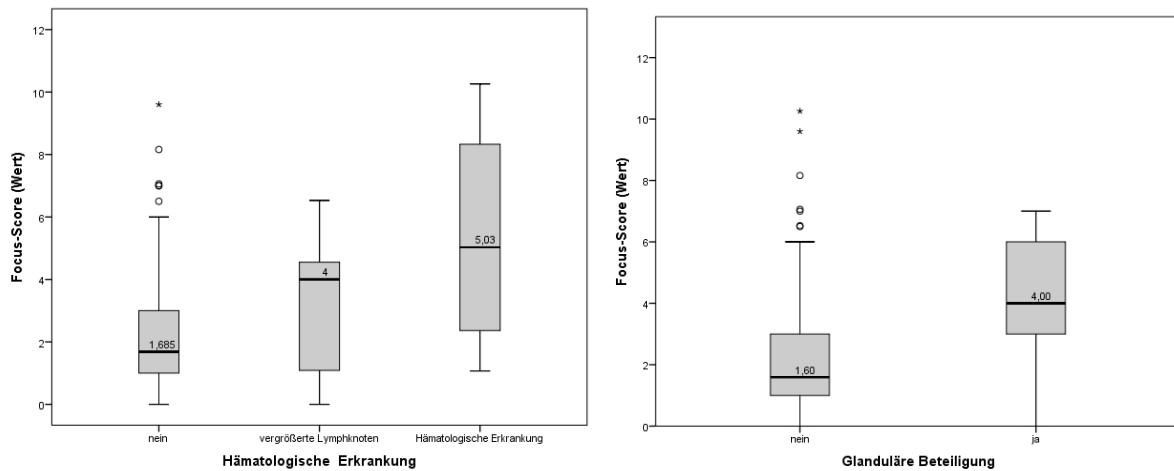


Abbildung 20: Höhe des Focus-Scores in Bezug auf das Vorhandensein einer hämatologischen bzw. glandulären Beteiligung in der Subgruppe von Patienten mit einem primären Sjögren-Syndrom

°: Ausreißer

4.2.5. Vorerkrankungen

Rheumatische Erkrankungen

Die folgende Abbildung 21 zeigt den Zusammenhang der primär gestellten rheumatischen Diagnose mit der Höhe des Focus-Scores. Insgesamt zeigt sich, dass auch bei anderen rheumatischen Erkrankungen der Focus-Score stark erhöht sein kann. Die Diagnosen mit den höchsten Focus-Score-Leveln waren das primäre Sjögren-Syndrom, Mischkollagenosen und Overlap-Syndrome. Der Unterschied des Mittelwerts zwischen den einzelnen Gruppen ist signifikant ($p < 0,001$). Zu beachten sind die unterschiedlichen Fallzahlen (Tabelle 18).

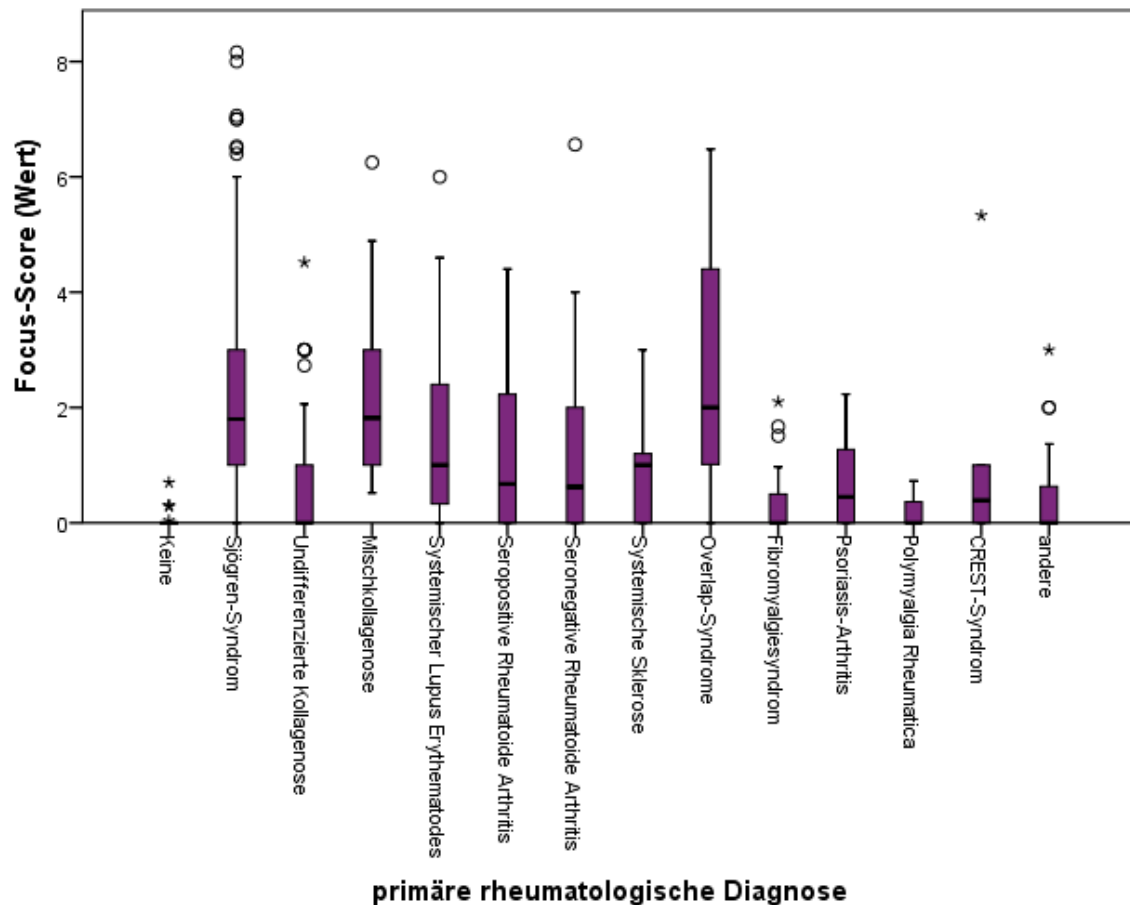


Abbildung 21: Mittelwertvergleich der Höhe des Focus-Score-Werts in Abhängigkeit der primären rheumatischen Diagnose

°: Ausreißer

Tabelle 18: Primäre rheumatologische Diagnosen

Primäre rheumatologische Diagnose	Anzahl
Keine	49
Sjögren Syndrom	198
Undifferenzierte Kollagenose	87
Mischkollagenose	22
Systemischer Lupus Erythematoses	38
Seropositive rheumatoide Arthritis	37
Seronegative rheumatoide Arthritis	49
Systemische Sklerose	14
Overlap-Syndrome	22
Fibromyalgiesyndrom	90

Primäre rheumatologische Diagnose	Anzahl
Psoriasis-Arthritis	15
Polymyalgia rheumatica	6
CREST-Syndrom	11
Andere	47

Andererseits konnte zwischen Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom (N = 191) und sekundärem Sjögren-Syndrom (N = 110) kein signifikanter Unterschied zwischen der Höhe des Focus-Scores zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden [1,8 (1 – 3; IQR) vs. 2 (1,06 - 3,19; IQR); p = 0,232].

Kardiovaskuläre Vorerkrankungen

Insgesamt hatten 51 Patienten CV-Vorerkrankungen, bei 482 war dies nicht der Fall. Hieraus ergab sich kein signifikanter Unterschied der Höhe des Focus-Scores zwischen den beiden Gruppen [1,25 (0 – 2,98; IQR) vs. 1 (0 - 2, IQR); p = 0,258].

Autoimmune Vorerkrankungen

Insgesamt hatten 72 Patienten eine weitere nicht-rheumatologische autoimmune Vorerkrankung, bei 461 Patienten war keine weitere autoimmune Vorerkrankung bekannt, wobei sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Höhe des Focus-Scores zeigte [0 (0 – 1,64; IQR) vs. 1 (0 - 2; IQR); p = 0,010]. Besonders häufig hatten die Patienten eine Hashimoto-Thyreoiditis (N = 43), gefolgt von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (N = 6) und Morbus Basedow (N = 5).

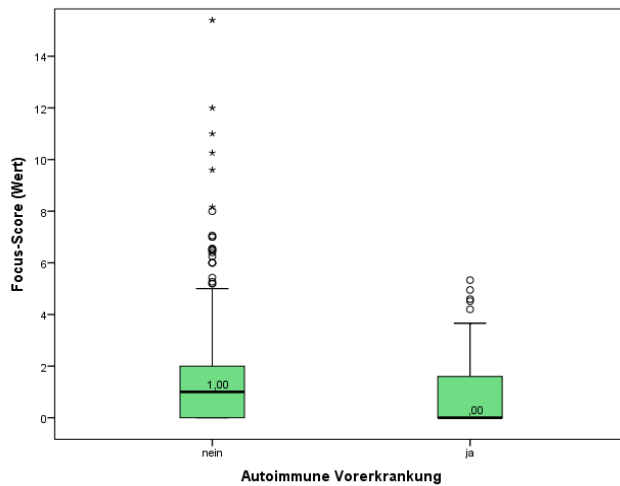


Abbildung 22: Höhe des Focus-Scores in Bezug auf das Vorhandensein einer autoimmunen Vorerkrankung

°: Ausreißer

4.2.6. Kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF)

Die Analyse der einzelnen CVRF im gesamten Patientenkollektiv zeigte, bis auf die im Folgenden aufgeführten CVRF, keine signifikanten Unterschiede der Focus-Score-Höhe in Bezug auf das Vorhanden- und Nicht-Vorhanden-Sein der jeweiligen Faktoren.

Bei der Auswertung des Rauchverhaltens zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Focus-Score-Höhe zwischen Rauchern, Nicht-Rauchern und Patienten mit Ex-Nikotinabusus ($p = 0,002$). Nichtraucher ($N = 299$) hatten insgesamt einen höheren Focus-Score-Wert (Mittelwert = 1,49) als Raucher (Mittelwert = 0,84; $N = 118$). Auch Patienten mit Ex-Nikotinabusus ($N = 49$) hatten einen höheren Focus-Score-Wert (Mittelwert = 1,58) als Raucher.

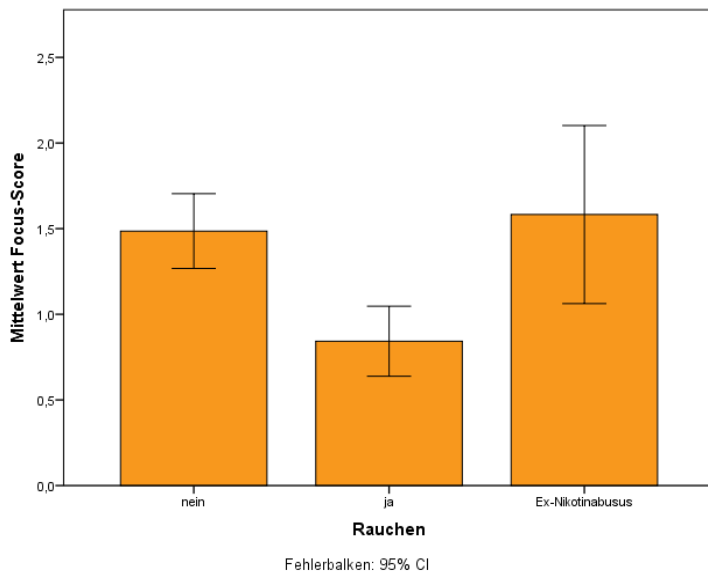


Abbildung 23: Mittelwertvergleich des Focus-Scores in Bezug auf das Rauchverhalten

Wurden Ex-Raucher und Nicht-Raucher zusammengefasst und Rauchern gegenübergestellt zeigte sich folgendes signifikantes Ergebnis [0,42 (0 – 1,05; IQR) vs. 1 (0 - 2,09; IQR); $p < 0,001$].

In der Subgruppenanalyse des primären Sjögren-Syndroms waren 33 Patienten Raucher und 122 Patienten Nichtraucher oder Patienten mit Ex-Nikotinabusus [1,28 (1 – 2,78; IQR) vs. 1,93 (1,09 - 3,17; IQR); $p = 0,040$].

Bei der Auswertung des Alters aller Patienten in Zusammenhang mit der Höhe des Focus-Scores zeigten sich in der Korrelation nach Pearson ein schwach positiver, signifikanter Wert ($r = 0,175$, $p < 0,001$).

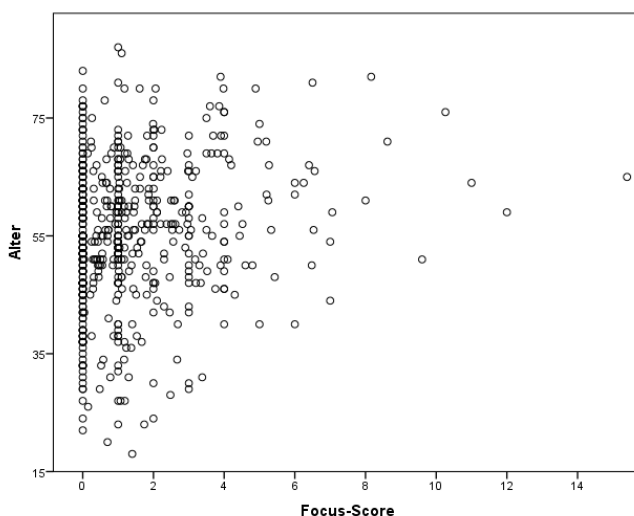


Abbildung 24: Höhe des Focus-Score in Bezug auf das Alter der Patienten

4.2.7. Probatorische Medikamente

In diesem Kapitel sind die Zusammenhänge zwischen der Höhe des Focus-Scores und der Einnahme von Cortison bzw. Basistherapeutika zum Zeitpunkt der Diagnostik dargestellt.

Im Vergleich der Werte des Focus-Score-Werts in Bezug auf eine Cortison-Einnahme bei Aufnahme der Patienten (N (ja) = 178; N (nein) = 340), zeigte sich kein signifikanter Unterschied. [1 (0 – 2,47; IQR) vs. 1 (0 - 1,86; IQR); $p = 0,255$].

Die Einnahme von Basistherapeutika zum Zeitpunkt der Diagnostik bei Aufnahme, zeigte eine signifikante Assoziation mit der Höhe des Focus-Scores [1 (0 - 2,34; IQR) vs. 0,87 (0 - 1,8; IQR); $p = 0,004$]. 152 Patientin waren unter einer Basistherapie, 365 erhielten zum Zeitpunkt der Aufnahme keine.

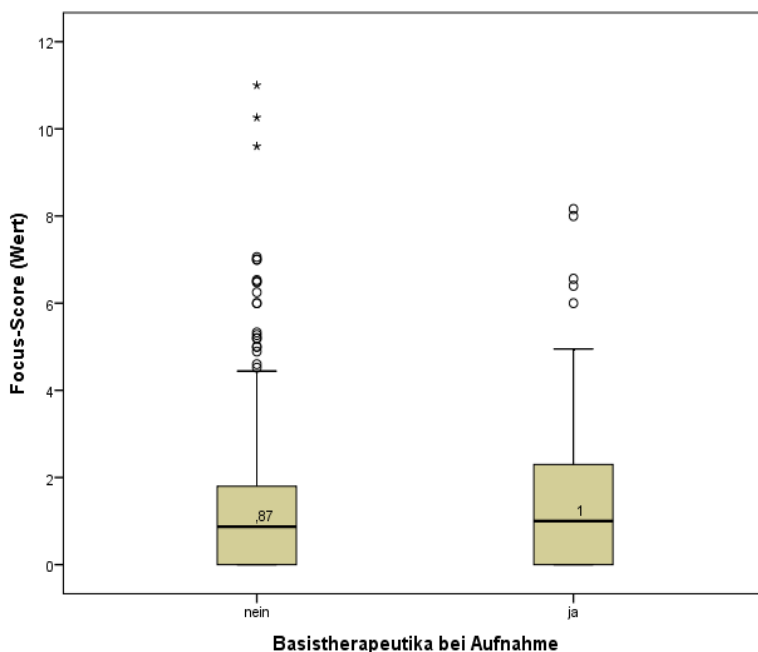


Abbildung 25: Höhe des Focus-Scores in Abhängigkeit der Einnahme von Basistherapeutika bei Aufnahme

°: Ausreißer

Betrachtet man die Höhe des Focus-Scores in Abhängigkeit von der Einnahme von ausschließlich Hydroxychloroquin bei Aufnahme (N = 59), welches das am häufigsten eingesetzte Basistherapeutikum war, im Vergleich zu entweder keiner oder anderer Basistherapeutika (N = 458), so zeigte sich ein signifikanter Unterschied [1,23 (0,68 - 2,40; IQR) vs. 1 (0 - 2; IQR); $p = 0,017$].

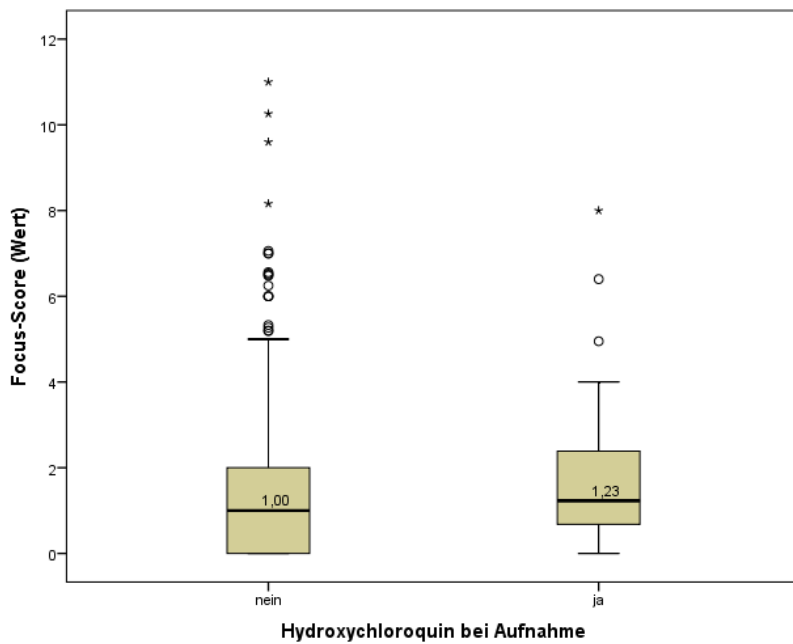


Abbildung 26: Höhe des Focus-Scores in Abhängigkeit von der Einnahme von Hydroxychloroquin bei Aufnahme

°: Ausreißer

Zwei weitere Subgruppen umfassten einerseits Hydroxychloroquin mit / ohne weitere Basistherapeutika (N = 66) und andererseits alle ohne Hydroxychloroquin bei Aufnahme (N = 451). Auch hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Höhe des Focus-Scores [1,43 (0,68 - 2,50; IQR) vs. 1 (0 - 2; IQR); $p = 0,005$].

4.3. Kardiovaskuläres Risikoprofil bei Patienten mit Sjögren-Syndrom im Vergleich zur Kontrollkohorte

Bei einem Teil der Patienten (N = 119) wurde zusätzlich eine Pulswellengeschwindigkeit-Messung vorgenommen. Die Daten wurden mit denen von 97 Kontrollprobanden verglichen. Je eine weitere Subgruppe (52 Patienten und 46 Kontrollprobanden) erhielt zudem eine Sonographie der Carotis (Grey-Scale und Power-Doppler). SCORE und mSCORE wurden bei Patienten und Kontrollprobanden durchgeführt, die für die Berechnung in Frage kamen (88 Patienten und 63 Kontrollprobanden).

In den folgenden beiden Tabellen 19 und 20 werden die deskriptiven Charakteristika und statistischen Unterschiede zwischen den Patienten mit Sjögren-Syndrom und der Kontrollgruppe dargestellt.

Tabelle 19: Deskriptive Charakteristika und statistische Unterschiede zwischen Patienten mit Sjögren-Syndrom und der Kontrollkohorte

	Kontrollprobanden (N = 97)	Patienten (N = 119)	Signifikanz (p)
Alter † (Jahre)	48,25 ± 12,96	55,29 ± 13,37	< 0,001***
Geschlecht (weiblich)	81 (83,5 %)	111 (93,3 %)	0,023*
BMI (kg/m ²)	24,73 ± 4,20	27,38 ± 5,90	< 0,001***
Arterielle Hypertension (ja)	19 (20,0 %)	47 (39,5 %)	0,002**
Diabetes Mellitus 2 (ja)	1 (1,1 %)	5 (4,2 %)	0,166
Hyperlipidämie (ja)	16 (16,8 %)	57 (47,9 %)	< 0,001***
Nikotin (Raucher)	15 (15,8 %)	16 (13,4 %)	0,628
HDL † (mg/dl)	67,13 ± 18,15	66,38 ± 17,28	0,788
LDL † (mg/dl)	128,94 ± 37,56	131,35 ± 47,40	0,717
Gesamt-Cholesterin † (mg/dl)	211,08 ± 43,97	199,78 ± 44,97	0,074
Systolischer Blutdruck † (mmHg)	123,13 ± 15,50	119,51 ± 16,54	0,110
Diastolischer Blutdruck † (mmHg)	78,13 ± 10,48	75,58 ± 9,73	0,073
MAP † (mmHg)	93,14 ± 11,42	90,19 ± 10,74	0,060
Blutdruck-Therapie (ja)	19 (20,2 %)	39 (36,1 %)	0,013*
ENA-Screen (positiv)	-	73 (61,3 %)	-
SSA-Antikörper (positiv)	-	68 (57,1 %)	-
SSB-Antikörper (positiv)	-	19 (16,0 %)	-
Rheumafaktor ‡	-	positiv: 27 (22,7 %) > 3-fach: 21 (17,6 %)	-

	Kontrollprobanden (N = 97)	Patienten (N = 119)	Signifikanz (p)
Hypergammaglobulinämie (positiv)	-	23 (19,3 %)	-
BSG ‡ (mm/h)	-	20 (10 - 38)	-
CRP ‡ (mg/l)	-	1,47 (0,37 - 4,2)	-
ANA ‡ (Titer)	-	320 (80 - 1280)	-
Focus-Score (1/4mm ²)	-	2,23 (1,23 - 3,38)	-
Sicca-Symptome (ja)	-	107 (89,9 %)	-
Saxon-Test (positiv)	-	23 (19,3 %)	-
Saxon-Test-Differenz ‡ (g)	-	2,49 ± 1,75	-
Schirmer-Test (positiv)	-	62 (52,1 %)	-
Schirmer-Test ‡ (niedrigster Wert (mm))	-	3 (1 - 5)	-
Systemische Beteiligung (ja)	-	61 (51,3 %)	-
Hämatologische Beteiligung ‡	-	LK-Schwellung: 10 (8,4 %) Häm. Erkrankung: 4 (3,4 %)	-
Glanduläre Beteiligung (ja)	-	9 (7,6 %)	-
Glucocorticoid (ja)	-	43 (36,1 %)	-
DMARD (ja)	-	53 (44,54 %)	-
Herzfrequenz ‡ (/min)	66 (59 - 70)	74 (66,59 - 81,08)	< 0,001***
cfPWV † (m/s)	8,62 ± 1,57	10,01 ± 2,26	< 0,001***
jfPWV † (m/s)	7,80 ± 1,52	8,94 ± 2,09	< 0,001***
SCORE ‡ (%)	1 (0 - 2)	1 (1 - 2)	0,392
mSCORE ‡ (%)	1,5 (0 - 3)	1,5 (1,5 - 3)	0,392

‡ Nicht-normalverteilt. † Normalverteilt. * - *** Signifikanz zwischen den Gruppen. P: Signifikanz; HDL: High-density Lipoprotein; LDL: Low-density Lipoprotein; ENA: Extrahierbares nukleäres Antigen; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP: C-reaktives Protein; ANA: Antinukleäre Antikörper; LK: Lymphknoten; DMARD: Disease modifying antirheumatic drugs; cfPWV: Carotis-femorale Pulswellengeschwindigkeit; jfPWV: Jugular-femorale Pulswellengeschwindigkeit; (m)SCORE: (modifizierte) Systemic COronary Risk Evaluation.

Tabelle 20: Deskriptive Charakteristika und statistische Unterschiede zwischen Patienten mit Sjögren-Syndrom und der Kontrollkohorte in der Subgruppe der Carotis-Sonographie

	Kontrollprobanden (N = 46)	Patienten (N = 52)	Signifikanz (p)
Alter † (Jahre)	52,57 ± 10,34	54,52 ± 12,78	0,411
Geschlecht (weiblich)	35 (76,1 %)	49 (94,2 %)	0,018*
BMI (kg/m ²)	26,24 ± 4,20	26,56 ± 5,52	0,750
Arterielle Hypertension (ja)	14 (30,4 %)	16 (30,8 %)	1
Diabetes Mellitus 2 (ja)	1 (2,2 %)	4 (7,7 %)	0,371

	Kontrollprobanden (N = 46)	Patienten (N = 52)	Signifikanz (p)
Hyperlipidämie (ja)	6 (13,0 %)	27 (51,9 %)	< 0,001***
Nikotin (Raucher)	8 (17,4 %)	9 (17,3 %)	1
HDL † (mg/dl)	65,08 ± 15,23	67,87 ± 17,15	0,488
LDL † (mg/dl)	136,11 ± 36,37	133,47 ± 39,15	0,777
Gesamt-Cholesterin † (mg/dl)	212,69 ± 43,59	202,52 ± 39,33	0,257
Systolischer Blutdruck † (mmHg)	125,53 ± 16,22	117,40 ± 15,67	0,019*
Diastolischer Blutdruck † (mmHg)	80,26 ± 10,52	75,25 ± 9,57	0,022*
MAP † (mmHg)	95,35 ± 11,78	89,48 ± 10,41	0,015*
Blutdruck-Therapie (ja)	12 (26,1 %)	14 (26,9 %)	1
ENA-Screen (positiv)	-	35 (67,3 %)	-
SSA-Antikörper (positiv)	-	34 (65,4 %)	-
SSB-Antikörper (positiv)	-	12 (23,1 %)	-
Rheumafaktor ‡	-	<i>positiv: 17</i> (32,7 %) <i>> 3-fach 9</i> (17,3 %)	-
Hypergammaglobulinämie (positiv)	-	7 (13,5 %)	-
BSG ‡ (mm/h)	-	14 (9,25 - 39,5)	-
CRP ‡ (mg/l)	-	1,2 (0,22 - 2,79)	-
ANA ‡ (Titer)	-	320 (80 - 1280)	-
Focus-Score (1/4mm ²)	-	2,65 (1,8 - 3,56)	-
Sicca-Symptome (ja)	-	47 (90,4 %)	-
Saxon-Test (positiv)	-	10 (19,2 %)	-
Saxon-Test-Differenz ‡ (g)	-	2,40 ± 1,67	-
Schirmer-Test (positiv)	-	23 (44,2 %)	-
Schirmer-Test ‡ (niedrigster Wert (mm))	-	6,20 ± 8,53	-
Systemische Beteiligung (ja)	-	25 (48,1 %)	-
Hämatologische Beteiligung ‡	-	<i>LK-Schwellung:</i> 8 (15,4 %) <i>Häm.</i> <i>Erkrankung: 2</i> (3,8 %)	-
Glanduläre Beteiligung (ja)	-	4 (7,7 %)	-
Glucocorticoid (ja)	-	16 (30,8 %)	-
DMARD (ja)	-	24 (46,15 %)	-
cIMT (mm) †	0,77 ± 0,13	0,93 ± 0,18	< 0,001***
Plaques (cm ²) ‡	8 (0 - 17)	17 (7 - 28,7)	0,013*

	Kontrollprobanden (N = 46)	Patienten (N = 52)	Signifikanz (p)
ACC-PI ‡	1,54 (1,32 - 1,84)	1,64 (1,37 - 1,88)	0,168
ACC-RI †	0,72 ± 0,09	0,76 ± 0,12	0,133
ACI-PI †	1,08 ± 0,29	1,11 ± 0,31	0,648
ACI-RI ‡	0,60 (0,54 - 0,68)	0,62 (0,54 - 0,69)	0,674

‡ Nicht-normalverteilt. † Normalverteilt. * - *** Signifikanz zwischen den Gruppen. P: Signifikanz; HDL: High-density Lipoprotein; LDL: Low-density Lipoprotein; ENA: Extrahierbares nukleäres Antigen; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP: C-reaktives Protein; ANA: Antinukleäre Antikörper; LK: Lymphknoten; DMARD: Disease modifying antirheumatic drugs; cIMT: Carotis-Intima-Media-Dicke; ACC: A. carotis communis; ACI: A. carotis interna; RI: Resistive-Index; PI: Pulsatility-Index

4.3.1. Pulswellengeschwindigkeit

Die carotis-femorale Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV) war bei Patienten mit Sjögren-Syndrom signifikant höher als in der Kontrollkohorte [$10,01 \pm 2,26$ vs. $8,62 \pm 1,57$; $p < 0,001$] (Abbildung 27). Eine Überprüfung auf Störfaktoren erbrachte lediglich den mittleren arteriellen Druck als möglichen Störfaktor. Andere traditionelle CV-Risikofaktoren, wie zum Beispiel das Alter, das Geschlecht, Diabetes mellitus Typ 2 oder das Rauchverhalten konnten nicht als signifikante mögliche Störfaktoren identifiziert werden. Im multiplen Regressionsmodell zeigte sich cfPWV auch nach Berücksichtigung des Störfaktors weiterhin signifikant erhöht in der Patientengruppe verglichen mit der Kontrollkohorte [$0,537$, 95 %-CI: $0,105 - 5,129$; $p_{\text{adj}} < 0,001$].

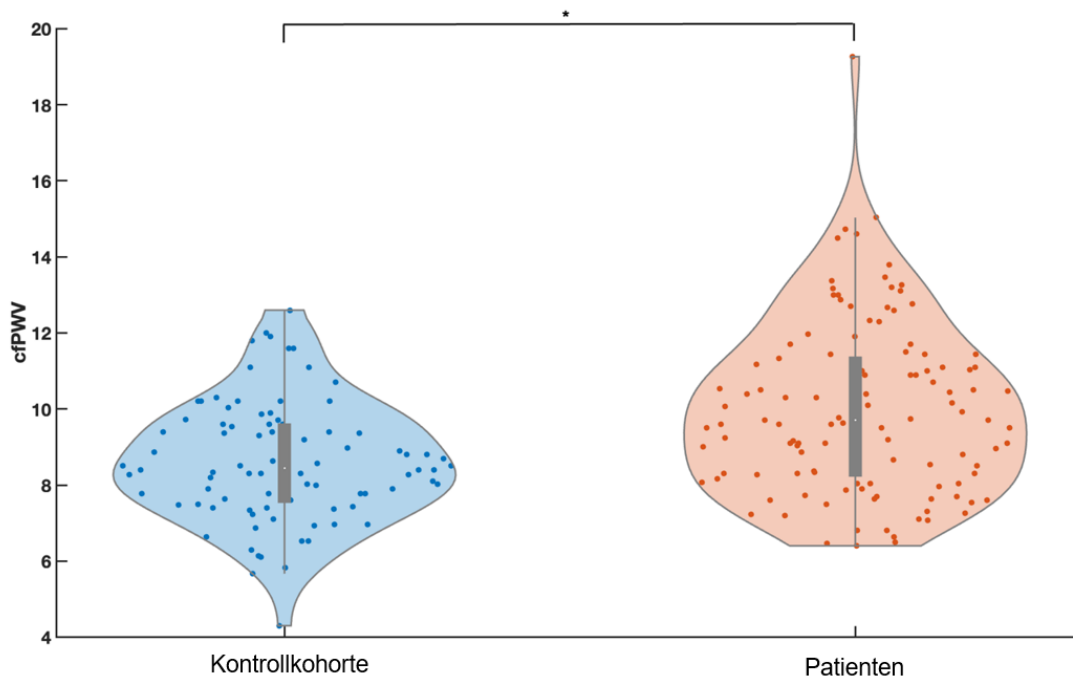


Abbildung 27: Verteilung von cfPWV in der Kontrollkohorte und bei Patienten mit Sjögren-Syndrom

*: $p < 0,001$; cfPWV: carotis-femorale Pulswellengeschwindigkeit

Ein signifikanter Zusammenhang von cfPWV zeigte sich mit dem Alter ($r = 0,631$; $p < 0,001$), dem systolischen Blutdruck ($r = 0,479$; $p < 0,001$), dem Gesamt-Cholesterin ($r = 0,253$, $p = 0,006$), BSG ($\rho = 0,271$; $p = 0,003$) und CRP ($\rho = 0,325$; $p < 0,001$) (siehe Abbildung 28). Außerdem zeigten sich erhöhte cfPWV-Werte bei Patienten mit arterieller Hypertonie [$11,00 \pm 1,4$ m/s vs. $9,37 \pm 2,36$ m/s; $p < 0,001$], Diabetes mellitus Typ 2 [$12,15 \pm 2,58$ m/s vs. $9,91 \pm 2,21$ m/s; $p = 0,029$] und Hyperlipidämie [$10,46 \pm 2,41$ m/s vs. $9,58 \pm 2,03$ m/s; $p = 0,034$] je im Vergleich zu Patienten ohne diese CV-Risikofaktoren.

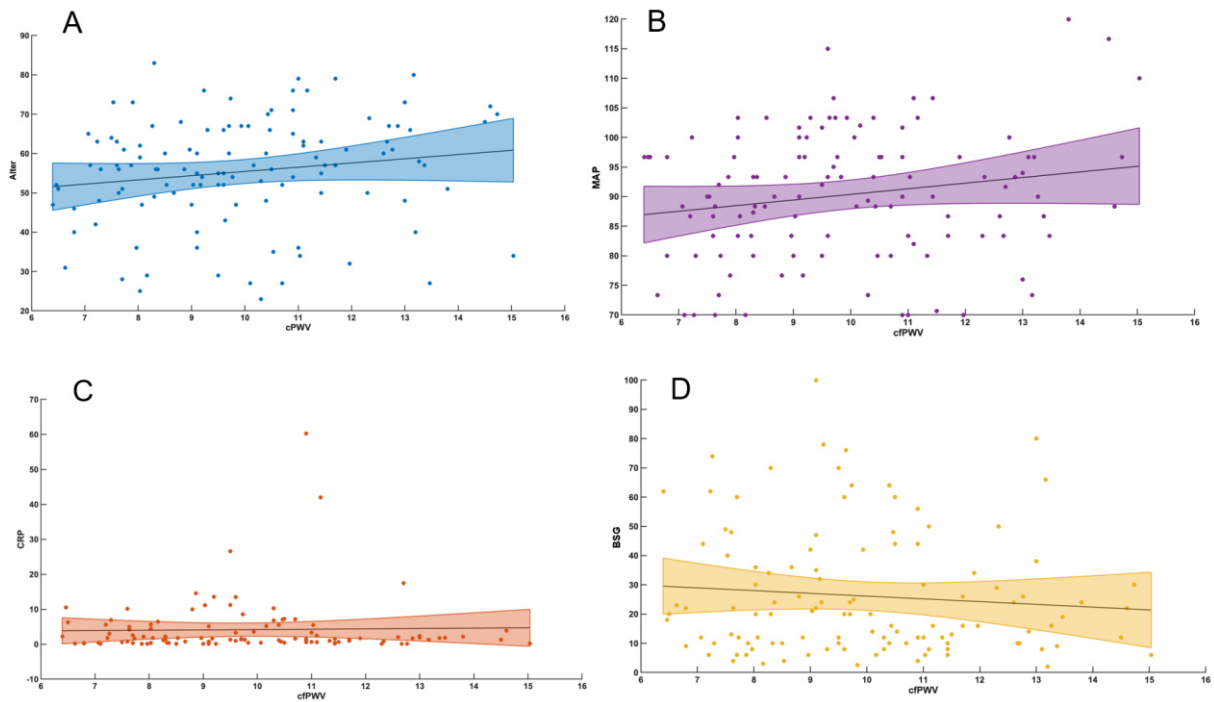


Abbildung 28: Assoziation zwischen cfPWV und traditionellen CV-Risikofaktoren und Entzündungsmarkern bei Patienten mit Sjögren-Syndrom

A: Alter; B: MAP; C: CRP, D: BSG; alle $p < 0,05$. cfPWV: carotis-femorale Pulswellengeschwindigkeit, MAP: mittlerer arterieller Blutdruck; CRP: C-reaktives Protein; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit.

Einen Gesamtüberblick über die Zusammenhänge zwischen cfPWV und verschiedenen Parametern bei Patienten mit Sjögren-Syndrom zeigt Tabelle 21.

Tabelle 21: Assoziationen zwischen cfPWV und verschiedenen Parametern bei Patienten mit Sjögren-Syndrom

	cfPWV †	
	ρ / r	p
Alter † (Jahre)	0,631	< 0,001***
HDL † (mg/dl)	0,032	0,785
LDL † (mg/dl)	0,223	0,054
Gesamt-Cholesterin † (mg/dl)	0,253	0,006**
Systolischer Blutdruck † (mmHg)	0,479	< 0,001***
Diastolischer Blutdruck † (mmHg)	0,176	0,060
Rheumafaktor ‡	0,093	0,337
BSG ‡ (mm/h)	0,271	0,003**
CRP ‡ (mg/l)	0,325	< 0,001***
ANA ‡ (Titer)	-0,005	0,961
Saxon-Test-Differenz ‡ (g)	0,013	0,916
Schirmer-Test ‡ (niedrigster Wert (mm))	0,006	0,959
mSCORE ‡ (%)	0,514	< 0,001***

	cfPWV †	
	Mittelwert (SD)	p
Geschlecht		0,751
Weiblich	10,03 (2,27)	
Männlich	9,76 (2,14)	
Arterielle Hypertension		< 0,001***
Ja	11,00 (1,4)	
Nein	9,37 (2,36)	
Diabetes Mellitus 2		0,029*
Ja	12,15 (2,58)	
Nein	9,91 (2,21)	
Hyperlipidämie		0,034*
Ja	10,46 (2,41)	
Nein	9,58 (2,03)	
Raucher		0,467
Ja	9,63 (1,90)	
Nein/Ex	10,07 (2,31)	
ENA-Screen		0,752
Positiv	9,92 (2,29)	
Negativ	10,06 (2,25)	
SSA-Antikörper		0,358
Positiv	9,72 (2,03)	
Negativ	10,10 (2,22)	
SSB-Antikörper		0,073
Positiv	9,04 (1,55)	
Negativ	10,00 (2,16)	
Hypergammaglobulinämie		0,980
Positiv	10,06 (2,80)	
Negativ	10,07 (2,03)	
Saxon-Test		0,271
Positiv	9,55 (2,44)	
Negativ	10,19 (1,96)	
Schirmer-Test		1
Positiv	9,73 (2,16)	
Negativ	9,84 (1,95)	
Sicca-Symptome		0,299
Ja	10,08 (2,31)	
Nein	9,21 (1,69)	
Systemische Beteiligung		0,706
Ja	10,08 (2,31)	
Nein	9,21 (1,69)	
Hämatologische Beteiligung ‡		0,989
Lymphknotenschwellung	10,13 (1,88)	
Hämatologische Erkrankung	9,93 (1,70)	
Nein	10,06 (2,35)	
Glanduläre Beteiligung		0,319
Ja	9,32 (1,90)	
Nein	10,11 (2,31)	
Glucocorticoid-Therapie		0,453
Ja	10,24 (2,60)	
Nein	9,91 (2,05)	

	cfPWV †	
DMARD		0,494
Ja	9,90 (2,21)	
Nein	10,19 (2,29)	
Weitere Autoimmunerkrankungen		0,472
Ja	9,69 (1,87)	
Nein	10,08 (2,34)	

‡ Nicht-normalverteilt. † Normalverteilt. * - *** Signifikanz zwischen den Gruppen. rho: Spearman; r: Pearson; p: Signifikanz; SD: Standardabweichung; HDL: High-density Lipoprotein; LDL: Low-density Lipoprotein; ENA: Extrahierbares nukleäres Antigen; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP: C-reaktives Protein; ANA: Antinukleäre Antikörper; DMARD: Disease modifying antirheumatic drugs; cfPWV: Carotis-femorale Pulswellengeschwindigkeit; mSCORE: modifizierte Systemic COronary Risk Evaluation.

In der Kontrollkohorte zeigten sich signifikante Korrelationen von cfPWV mit dem Alter ($r = 0,69$; $p < 0,001$), dem Gesamtcholesterin ($\rho = 0,25$; $p = 0,007$), dem Body-Mass-Index ($r = 0,22$; $p = 0,02$) und dem mittleren arteriellen Blutdruck ($r = 0,325$; $p < 0,001$). Zudem hatten Probanden mit einer arteriellen Hypertonie eine höhere cfPWV, als Probanden ohne [$10,59 \pm 1,85$ m/s vs. $8,89 \pm 2,10$ m/s; $p = 0,049$]. Ein Gesamtüberblick über die Zusammenhänge gibt die folgende Tabelle 22.

Tabelle 22: Assoziationen zwischen cfPWV und verschiedenen Parametern in der Kontrollkohorte

	cfPWV †	
	rho / r	p
Alter † (Jahre)	0,69	< 0,001***
HDL † (mg/dl)	0,02	0,86
LDL † (mg/dl)	0,23	0,056
Gesamt-Cholesterin † (mg/dl)	0,25	0,007**
BMI † (kg/m ²)	0,22	0,02*
MAP † (mmHg)	0,325	< 0,001***
Herzfrequenz ‡ (/min)	-0,034	0,72
SCORE ‡ (%)	0,53	< 0,001***
	Mittelwert (SD)	p
Geschlecht		0,163
Weiblich	9,40 (2,20)	
Männlich	9,38 (1,78)	
Arterielle Hypertension		0,049*
Ja	10,59 (1,85)	
Nein	8,89 (2,10)	
Diabetes Mellitus 2		0,629
Ja	11,6 (2,57)	
Nein	9,34 (2,12)	
Hyperlipidämie		0,807
Ja	10,11 (2,40)	
Nein	9,01 (1,92)	
Raucher		0,757
Ja	8,65 (1,20)	
Nein/Ex	8,62 (1,66)	

‡ Nicht-normalverteilt. † Normalverteilt. * - *** Signifikanz zwischen den Gruppen. rho: Spearman; r: Pearson; p: Signifikanz; SD: Standardabweichung; HDL: High-density Lipoprotein; LDL: Low-density Lipoprotein; BMI: Body Mass Index; MAP: mittlerer arterieller Druck; cfPWV: Carotis-femorale Pulswellengeschwindigkeit; SCORE: Systemic COronary Risk Evaluation.

4.3.2. Carotis-Sonographie

Die Patienten aus der Subgruppe mit Sjögren-Syndrom zeigten in Bezug auf cIMT und die Plaque-Gesamtfläche je signifikant höhere Werte, als die Kontrollprobanden [$0,93 \pm 0,18$ vs. $0,77 \pm 0,13$; $p < 0,001$ und 17 (7 - 28,7; IQR) vs. 8 (0 - 17; IQR); $p = 0,013$].

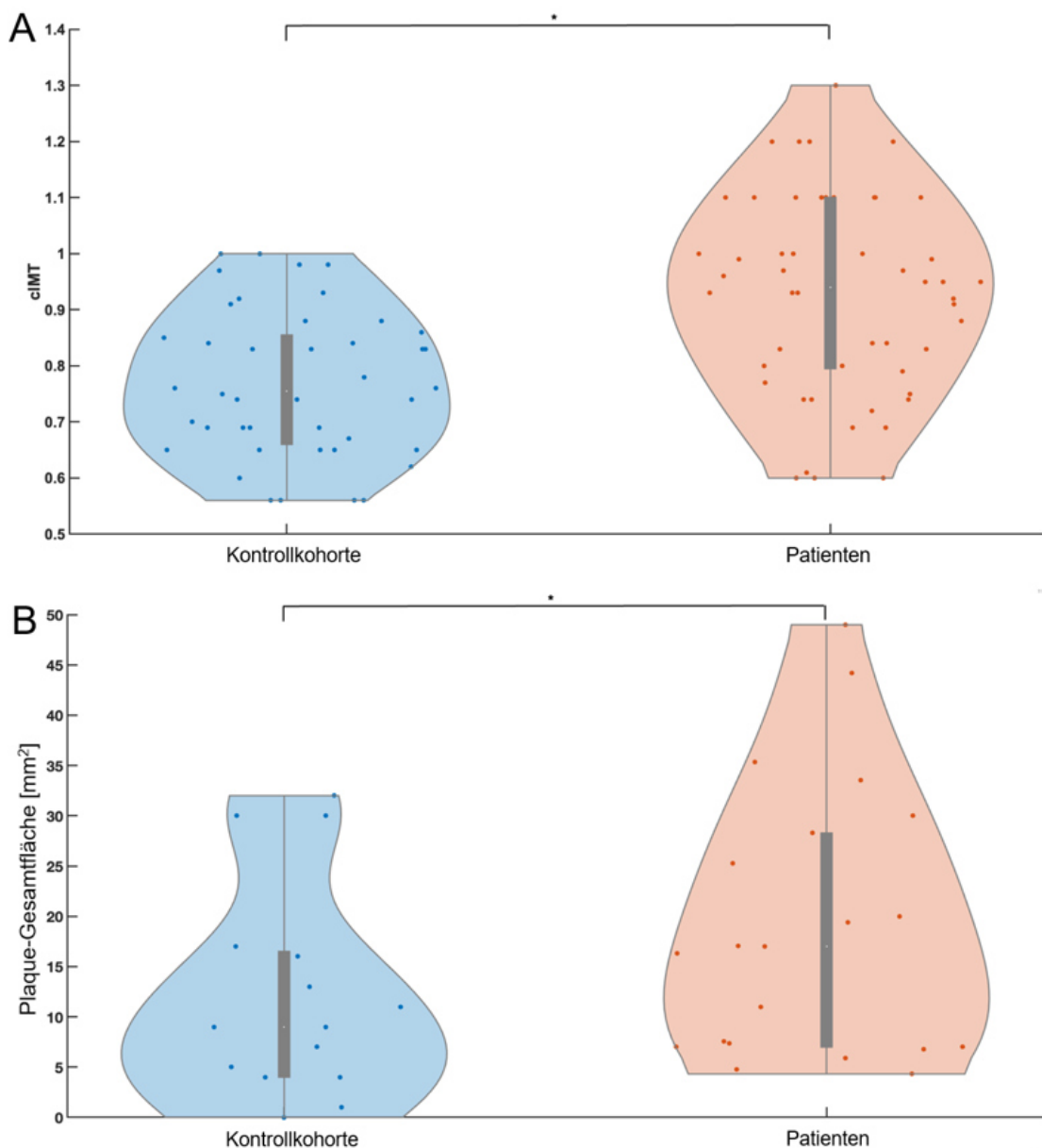


Abbildung 29: Verteilung von Sonographie-Parametern in der Kontrollkohorte und bei Patienten mit Sjögren-Syndrom. A: cIMT; B: Plaque-Gesamtfläche [mm²]

*: $p < 0,001$; cIMT: Carotis-Intima-Media-Dicke

Als potentielle Störfaktoren konnten das Alter, arterielle Hypertonie und die Herzfrequenz identifiziert werden. Nach Berücksichtigung derselbigen im linearen Regressionsmodell, zeigte sich cIMT weiterhin signifikant erhöht bei den Patienten mit Sjögren-Syndrom im Vergleich zur Kontrollkohorte (7,626; 95 %-CI: 2,305 – 3,308; $p_{\text{adj}} < 0,001$).

Die folgenden Tabellen 23 und 24 zeigen die Assoziationen zwischen verschiedenen Parametern und cIMT in der Patienten- bzw. der Kontrollkohorte. Hierbei zeigt sich vor allem eine starke Korrelation von cIMT mit dem Alter ($r = 0,634$; $p < 0,001$) und eine moderate Korrelation mit dem systolischen Blutdruck ($r = 0,323$; $p = 0,020$). Darüber hinaus haben Patienten mit arterieller Hypertension höhere cIMT-Werte, als Patienten ohne [$1,01 \pm 0,16$ vs. $0,89 \pm 0,17$; $p = 0,020$].

Tabelle 23: Assoziationen zwischen cIMT und verschiedenen Parametern bei Patienten mit Sjögren-Syndrom

	cIMT †	
	<i>rho / r</i>	<i>p</i>
Alter † (Jahre)	0,634	< 0,001***
HDL † (mg/dl)	0,073	0,702
LDL † (mg/dl)	-0,112	0,555
Gesamt-Cholesterin † (mg/dl)	0,126	0,375
Systolischer Blutdruck † (mmHg)	0,323	0,020*
Diastolischer Blutdruck † (mmHg)	0,094	0,511
Rheumafaktor ‡	-0,006	0,969
BSG ‡ (mm/h)	0,205	0,145
CRP ‡ (mg/l)	0,093	0,514
ANA ‡ (Titer)	0,083	0,589
Saxon-Test-Differenz ‡ (g)	-0,267	0,187
Schirmer-Test ‡ (niedrigster Wert (mm))	0,251	0,226
mSCORE ‡ (%)	0,43	0,005**
	<i>Mittelwert (SD)</i>	<i>p</i>
Geschlecht		0,100
Weiblich	0,92 (0,17)	
Männlich	1,09 (0,12)	
Arterielle Hypertension		0,02*
Ja	1,01 (0,16)	
Nein	0,89 (0,17)	
Diabetes Mellitus 2		0,165
Ja	1,04 (0,13)	
Nein	0,92 (0,18)	
Hyperlipidämie		0,258
Ja	0,95 (0,17)	
Nein	0,90 (0,18)	

	cIMT †	
Raucher		0,602
Ja	0,90 (0,13)	
Nein/Ex	0,93 (0,19)	
ENA-Screen		0,861
Positiv	0,92 (0,16)	
Negativ	0,93 (0,21)	
SSA-Antikörper		0,972
Positiv	0,92 (0,17)	
Negativ	0,92 (0,21)	
SSB-Antikörper		0,455
Positiv	0,89 (0,19)	
Negativ	0,93 (0,18)	
Hypergammaglobulinämie		0,439
Positiv	0,97 (0,18)	
Negativ	0,90 (0,13)	
Saxon-Test		0,767
Positiv	0,93 (0,19)	
Negativ	0,95 (0,19)	
Schirmer-Test		0,141
Positiv	0,90 (0,19)	
Negativ	1,07 (0,20)	
Sicca-Symptome		0,647
Ja	0,93 (0,18)	
Nein	0,98 (0,11)	
Systemische Beteiligung		0,560
Ja	0,93 (0,18)	
Nein	0,98 (0,11)	
Hämatologische Beteiligung ‡		0,814
Lymphknotenschwellung	0,90 (0,17)	
Hämatologische Erkrankung	0,97 (0,33)	
Nein	0,94 (0,18)	
Glanduläre Beteiligung		0,880
Ja	0,92 (0,15)	
Nein	0,93 (0,18)	
Glucocorticoid-Therapie		0,665
Ja	0,91 (0,14)	
Nein	0,94 (0,19)	
DMARD		0,991
Ja	0,93 (0,16)	
Nein	0,93 (0,20)	
Weitere Autoimmunerkrankungen		0,608
Ja	0,90 (0,16)	
Nein	0,93 (0,18)	

‡ Nicht-normalverteilt. † Normalverteilt. * - *** Signifikanz zwischen den Gruppen. rho: Spearman; r: Pearson; p: Signifikanz; SD: Standardabweichung; HDL: High-density Lipoprotein; LDL: Low-density Lipoprotein; ENA: Extrahierbares nukleäres Antigen; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP: C-reaktives Protein; ANA: Antinukleäre Antikörper; DMARD: Disease modifying antirheumatic drugs; cIMT: Carotis-Intima-Media-Dicke; mSCORE: modifizierte Systemic COronary Risk Evaluation.

Tabelle 24: Assoziationen zwischen cIMT und verschiedenen Parametern in der Kontrollkohorte

	cIMT †	
	<i>rho / r</i>	<i>p</i>
Alter † (Jahre)	0,634	< 0,001***
HDL † (mg/dl)	0,07	0,7
LDL † (mg/dl)	-0,11	0,56
Gesamt-Cholesterin † (mg/dl)	0,13	0,38
BMI † (kg/m ²)	0,12	0,42
MAP † (mmHg)	0,23	0,11
Herzfrequenz ‡ (/min)	-0,076	0,59
SCORE ‡ (%)	0,42	0,006*
	<i>Mittelwert (SD)</i>	<i>p</i>
Geschlecht		0,790
Weiblich	0,85 (0,17)	
Männlich	0,85 (0,19)	
Arterielle Hypertension		0,021*
Ja	0,93 (0,17)	
Nein	0,82 (0,17)	
Diabetes Mellitus 2		0,408
Ja	1,01 (0,14)	
Nein	0,85 (0,17)	
Hyperlipidämie		0,206
Ja	0,93 (0,17)	
Nein	0,82 (0,16)	
Raucher		0,431
Ja	0,74 (0,08)	
Nein/Ex	0,78 (0,14)	

‡ Nicht-normalverteilt. † Normalverteilt. * - *** Signifikanz zwischen den Gruppen. rho: Spearman; r: Pearson; p: Signifikanz; SD: Standardabweichung; HDL: High-density Lipoprotein; LDL: Low-density Lipoprotein; BMI: Body Mass Index; MAP: mittlerer arterieller Druck; cfPWV: Carotis-femorale Pulswellengeschwindigkeit; SCORE: Systemic COronary Risk Evaluation.

In einem weiteren Schritt erfolgte die Auswertung der Doppler-Indices. Hierbei konnte weder für den Resistance- (RI) noch für den Pulsatility-Index (PI) ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollprobanden gezeigt werden (Tabelle 20).

Im Anhang finden sich Tabellen mit den Assoziationen zwischen Arteria carotis communis (ACC), Arteria carotis interna (ACI) jeweils für RI und PI und den verschiedenen Patienten-Charakteristika.

ACC-RI und ACC-PI waren höher, wenn Patienten eine arterielle Hypertonie hatten [0,84 ± 0,19 vs. 0,73 ± 0,06; p = 0,003 und 2,18 ± 0,30 vs. 1,59 ± 0,30; p = 0,001]. Im Hinblick auf die Arteria carotis interna zeigten sich signifikante Korrelationen von RI und PI mit dem Alter (r = 0,481; p = 0,002 und r = 0,457; p = 0,003) und dem systolischen Blutdruck (r = 0,465; p = 0,002 und r = 0,442; p = 0,004). Zudem war ACI-

PI höher bei Patienten mit arterieller Hypertonie, im Vergleich zu Patienten ohne [$1,27 \pm 0,27$ vs. $1,05 \pm 0,31$; $p = 0,004$]. In Bezug auf weitere (nicht-rheumatologische) Autoimmunerkrankungen zeigten sich für ACI-RI und ACI-PI höhere Werte, wenn die Sjögren-Syndrom-Patienten unter solchen litten, als wenn dies nicht der Fall war [$0,54 \pm 0,04$ vs. $0,65 \pm 0,11$; $p = 0,011$ und $0,84 \pm 0,12$ vs. $1,17 \pm 0,32$; $p = 0,008$].

4.3.3. (m)SCORE

Durch die Berechnung von (m)SCORE sollte ein Überblick über das kalkulierte Risiko für eine CV-Erkrankung im Vergleich zur Pulswellengeschwindigkeit und subklinischen Carotis-Atherosklerose geschaffen werden.

54 (45,38 %) der 119 Sjögren-Syndrom-Patienten, die eine Pulswellengeschwindigkeits-Messung erhalten hatten, hatten eine cfPWV >10 m/s, was als Indikator für ein erhöhtes CV-Risiko dienen kann. Bei 88 dieser Patienten konnte der (m)SCORE berechnet werden. Nur 2 (2,27 %) bzw. 5 (5,68 %) der Patienten zeigten SCORE- bzw. mSCORE-Werte > 5 %, was für ein erhöhtes CV-Risiko spricht.

Eine subklinische Carotis-Atherosklerose konnte bei 36 (69,23 %) von 52 Patienten, welche eine Carotis-Sonographie erhalten hatten, festgestellt werden. Bei 42 dieser Patienten konnte die Berechnung des (m)SCORE-Wertes vorgenommen werden. Auch hier zeigten sich lediglich bei 2 (4,76 %) bzw. 3 (7,14 %) Patienten ein SCORE- bzw. mSCORE-Wert > 5 %.

4.4. Verstecktes Sjögren-Syndrom hinter dem Fibromyalgiesyndrom (FMS)

Es wurde der Zusammenhang zwischen den Diagnosen Fibromyalgiesyndrom und Sjögren-Syndrom untersucht. Hierzu wurde die Häufigkeit der Diagnose des Fibromyalgiesyndroms einerseits bei stationärer Aufnahme, andererseits zum Zeitpunkt der Entlassung erhoben. Folgende Tabelle 25 zeigt einerseits, dass von 159 Patienten, welche wegen Fibromyalgiesyndrom aufgenommen wurden 63 (39,6 %) einen positiven Focus-Score hatten. Insgesamt konnten anhand der ACR-EULAR-Klassifikations-Kriterien sogar 67 (42,2 %) mit Sjögren-Syndrom diagnostiziert werden. Hiervon hatten 50 (31,4 %) Patienten ein primäres und 17 (10,7 %) ein sekundäres Sjögren-Syndrom.

Im Rahmen des stationären Aufenthalts wurde bei weiteren Patienten die Diagnose des Fibromyalgiesyndroms gestellt, weshalb dieselbe Analyse zum Zeitpunkt der Entlassung erneut durchgeführt wurde.

Tabelle 25: Fibromyalgiesyndrom bei Aufnahme und Entlassung bei Patienten mit primärem, sekundärem und ohne Sjögren-Syndrom und im Hinblick auf positiven und negativen Focus-Score

	Primäres Sjögren-Syndrom	Sekundäres Sjögren-Syndrom	Kein Sjögren-Syndrom	Signifikanz (p)
Fibromyalgiesyndrom als Aufnahmediagnose (ja)	50 (31,4 %)	17 (10,7 %)	92 (57,9 %)	0,021 *
Fibromyalgiesyndrom als Entlassdiagnose (ja)	101 (29,4 %)	38 (11,0 %)	205 (59,6 %)	< 0,001 ***
	Focus-Score positiv		Focus-Score negativ	Signifikanz (p)
Fibromyalgiesyndrom als Aufnahmediagnose (ja)	63 (39,6 %)		96 (60,4 %)	0,124
Fibromyalgiesyndrom als Entlassdiagnose (ja)	127 (37,8 %)		209 (62,2 %)	0,001 ***

* - *** Signifikanz zwischen den Gruppen.

5. Diskussion

Die vorliegende Dissertationsschrift befasst sich mit der Wertigkeit der Speicheldrüsenbiopsie, einschließlich der Rolle der immunhistochemischen Marker, in der Diagnostik des Sjögren-Syndroms und als Prädiktor für Phänotypen des Sjögren-Syndroms sowie extraglanduläre Manifestationen. Insbesondere die Rolle der immunhistochemischen Marker ist bisher nur unzureichend erforscht. In Subgruppen wurden zusätzlich Pulswellengeschwindigkeits-Messung und Carotis-Sonographie durchgeführt. Hierdurch sollte eine Bestimmung des CV-Risikos im Vergleich zu traditionellen CV-Risikofaktoren erfolgen. Als Vergleichsgruppe diente eine Kontrollkohorte gesunder Probanden beziehungsweise eine Gruppe ohne Sjögren-Syndrom. Bis dato gibt es keine klaren Empfehlungen zur Diagnostik und dem Management des CV-Risikos bei Patienten mit Sjögren-Syndrom. Abschließend wird eine Beobachtung bezüglich des Vorliegens des Sjögren-Syndroms bei Patienten mit Fibromyalgiesyndrom diskutiert, was bei der Differenzierung chronischer Schmerzen hilfreich sein kann.

5.1. Methoden

In diesem Kapitel werden die allgemeinen Methoden diskutiert, die im Rahmen der Studie zum Einsatz kamen. Spezifische Besonderheiten werden in den einzelnen Ergebnisdiskussionen berücksichtigt.

Die Studie wurde an Patienten des Rheumazentrums Rheinland-Pfalz und der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Soweit bekannt, handelt es sich um eine der größten bis dato durchgeführten Studien, welche sich mit histologischen und immunhistologischen Daten in einer großen Sicca-Kohorte befasst und sowohl Patienten mit primärem, wie auch sekundärem Sjögren-Syndrom einschließt. Ein Teil der Daten konnte prospektiv erhoben werden, wodurch die Datenerfassung auf die Fragestellungen zugeschnitten werden konnte.

In Bezug auf die Speicheldrüsenbiopsie hat sich die Interpretation der Auswertung über die Jahre des Studienzeitraums nicht wesentlich verändert. Es kam jedoch zu einem erweiterten Einsatz von Software zur Auswertung der Biopsie sowie der Inkludierung weiterer immunhistochemischer Parameter. Zudem waren über die Jahre hinweg drei verschiedene Pathologen in die Auswertung der Speicheldrüsenbiopsien involviert, was zwangsläufig eine Interobserver-Variabilität mit sich bringt.

Da die Datenerfassung über einen Zeitraum von zehn Jahren stattfand, konnte ein sehr großes Patientenkollektiv aufgebaut werden, was die Aussagekraft der Studie verstärkt. Jedoch besteht dadurch die Problematik, dass über die Jahre hinweg unterschiedliche Diagnosekriterien gültig waren. Eine verminderte Vergleichbarkeit sollte verhindert werden, indem für die Auswertung durchgehend die Diagnosekriterien des Sjögren-Syndroms von 2016 angewendet wurden (23). Die erhobenen Parameter wurden über die Zeit erweitert, weshalb ab 2016 auch immunhistochemische Marker (CD3, CD20, CD21 und IgG4) eingeschlossen werden konnten. Da in vielen rheumatologischen Zentren, so auch in unseren, nicht standardmäßig der „Ocular staining score“ (162) und auch nicht die nicht stimulierte Speichelflussrate ermittelt werden, konnten diese nicht als Diagnosekriterium in die ACR / EULAR-Klassifikation einfließen (23). Durch die Durchführung des Schirmer- und Saxon-Tests wurden jedoch Marker der Augen- und Mundtrockenheit integriert. Es kann jedoch durch die fehlenden oben erwähnten Tests dazu gekommen sein, dass einigen Patienten möglicherweise fälschlich nicht die Diagnose eines Sjögren-Syndroms gestellt wurde. Dies ist laut Shiboski et al. ein verbreitetes Problem, da es durch einen fehlenden objektiven Goldstandard für die Diagnostik des Sjögren-Syndroms zur Zusammenstellung von Klassifikationskriterien mit entsprechenden Ungenauigkeiten kommt (23). In der Vergangenheit wurde darüber diskutiert, die Speicheldrüsenbiopsie als alleiniges Diagnosekriterium des Sjögren-Syndroms zu etablieren, um so eine einheitlichere Diagnostik zu ermöglichen (24, 148). Aufgrund von unzureichender Spezifität und Sensitivität sowie falsch-positiver Rate, wurde hiervon jedoch abgesehen (24, 29, 148, 169-172).

Ein großer Vorteil der vorliegenden Studie liegt darin, dass für die Hauptfragestellung der Wertigkeit der Speicheldrüsenbiopsie keine Kontrollgruppe im eigentlichen Sinn benötigt wurde. Bei der Kontrollgruppe handelte es sich um Patienten, bei denen aus diagnostischen Gründen eine Speicheldrüsenbiopsie erfolgte. Infolge ihrer Negativität bzw. dem Nichterfüllen der Diagnosekriterien für das Sjögren-Syndrom wurden diese Patienten nachträglich zur Kontrollgruppe. Hierdurch konnte verhindert werden, dass gesunde Probanden einer invasiven Diagnostik unterzogen werden mussten.

Mit 678 Speicheldrüsenbiopsien liegt im Vergleich zu anderen klinischen Studien ein großes Patientenkollektiv vor (243). Verglichen mit anderen Studien verhalten sich die Alters- (Literatur: 45 Jahre (4) bis 56,16 Jahre (18) / Studie: 55 Jahre) sowie

Geschlechterverteilung (♀:♂; Literatur: 20:1 (20) bis 9,15:1 (18) / Studie: 9,76:1) bei Patienten mit Sjögren-Syndrom in der vorliegenden Studie sehr ähnlich, wodurch von einem repräsentativen Kollektiv ausgegangen werden kann. Bei allen Patienten, bei denen eine Speicheldrüsenbiopsie durchgeführt wurde, bestand ein begründeter Verdacht auf ein Sjögren-Syndrom. Die Kontrollgruppe kann insofern nicht als repräsentativ für die Gesamtbevölkerung eingestuft werden, da die Patienten unter Symptomen litten, die beim Sjögren-Syndrom vorkommen können. Die Studie zeigt demnach die Unterschiede bei positiver Biopsie bei Sjögren-Syndrom-Diagnose und bei negativer Biopsie bei Patienten mit ähnlicher Symptomatik auf, was den klinischen Alltag widerspiegelt.

Da sowohl die Fläche des untersuchten Drüsengewebes sowie Ausmaß und Anzahl der Proben keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (positiver und negativer Focus-Score) zeigten, scheint eine gute Vergleichbarkeit gegeben zu sein.

5.2. Speicheldrüsenbiopsie

Der Speicheldrüsenbiopsie kommt in der Diagnostik des Sjögren-Syndroms nach wie vor ein sehr hoher Stellenwert zu. Entscheidend als Diagnosekriterium ist der Focus-Score. Dieser zeigte in der vorliegenden Studie in der Gesamtkohorte eine AUC von 0,797 (95 %-CI: 0,759 - 0,835). Baldini et al. konnten in ihrer Studie Einschluss von Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom eine AUC von 0,96 (95 %-CI: 0,92 - 1) zeigen (244). Aus diesem Grund wurde der Focus-Score in der vorliegenden Studie als Goldstandard angenommen. Auf dieser Grundlage wurden andere Diagnosekriterien in ihrer Aussagekraft mit dem Ergebnis der Biopsie verglichen, hierbei insbesondere mit dem Focus-Scores, jedoch auch immunhistochemischen Markern. Hierbei zeigte sich, dass die Speicheldrüsenbiopsie nicht nur eine entscheidende Rolle in der Diagnostik spielt, sondern darüber hinaus Informationen bezüglich des Vorhandenseins einer systemischen Beteiligung bieten kann. Das gilt insbesondere im Hinblick auf eine hämatologische Beteiligung. Eine weitere Verbesserung der konventionellen Speicheldrüsenbiopsie kann dadurch erzielt werden, dass zusätzlich immunhistochemische Marker, insbesondere CD3, CD20 und CD21, zum Einsatz kommen.

Immunhistochemie

In der vorliegenden Studie wurden bei der Auswertung der Speicheldrüsenbiopsie im Verlauf auch die immunhistochemischen Marker CD3, CD20, CD21 und IgG4 bestimmt. Hiervon zeigte CD20 sogar einen höheren diagnostischen Nutzen als die Bestimmung des Focus-Scores. Auch CD3 zeigte einen statistisch signifikanten Nutzen für die Diagnostik. Darüber hinaus zeigten sich statistisch signifikante Assoziationen mit laboranalytischen und patientenassoziierten Charakteristika, wie beispielweise von CD3 und CD20 mit dem Vorhandensein von SSA-Antikörpern ($p = 0,002$ bzw. $p < 0,001$) sowie mit dem Rheumafaktor ($p < 0,001$) und BSG ($p < 0,001$) und CD21 mit SSA-Antikörpern ($p = 0,009$) und BSG ($p = 0,019$). Erklärend für diese Zusammenhänge ist die Rolle von CD20- und CD3-positiven Zellen in Keimzentren in den Speicheldrüsen. Der Nachweis von CD21 kann die Identifizierung von follikulären dendritischen Zellen verbessern und damit in Kombination mit B- und T-Zellen wiederum auf ein Keimzentrum hinweisen. (31) Die überlegenere diagnostische Wertigkeit im Vergleich zum Focus-Score könnte durch die verbesserte Identifizierung von lymphozytären Infiltraten, insbesondere von kleinen Clustern, erklärt werden, welche in der konventionellen, routinemäßigen HE-Färbung schwerer nachzuweisen sind, bzw. sich dem Nachweis entziehen können (32).

Eine Studie von Trivedi et al. konnte bei 35 Speicheldrüsenbiopsien von Patienten mit Sjögren-Syndrom ebenfalls einen diagnostischen Vorteil durch die zusätzliche Erfassung von CD3, CD20 und CD45 aufzeigen (32). Hierbei handelt es sich jedoch um eine geringe Anzahl an Patienten und zudem wurde nicht auf den Zusammenhang der immunhistochemischen Marker mit patientenassoziierten Charakteristika eingegangen. Da in der Literatur bereits der Vorteil der besseren Objektivierbarkeit dieser Parameter im Vergleich zum Focus-Score beschrieben wurde (33), stellt sich die Frage, warum diese nicht anstelle des Focus-Scores eingesetzt werden können. Dies wird einerseits durch höhere Kosten und andererseits aufgrund der ausgeweiteten Biopsietiefe und damit verbundenen erhöhten Komplikationsrate erklärt (32). Da es sich bei dem Focus-Score jedoch, auch trotz fortschrittlicher Messungstools, um einen subjektiv ermittelten Wert durch den Untersucher handelt, sollte die Möglichkeit der Immunhistochemie weiter untersucht werden.

Autoantikörper

Im Hinblick auf die Zusammenhänge zwischen der Speicheldrüsenbiopsie und den anderen diagnostischen Parametern des Sjögren-Syndroms, zeigt sich, dass die SSA-Antikörper im Vergleich zum Focus-Score die beste diagnostische Vorhersagekraft besitzen. Die Prävalenz von SSA-Antikörpern bei den Patienten mit Sjögren-Syndrom lag in der vorliegenden Studie bei 46,7 % und ist somit vergleichbar mit der in der Literatur beschriebenen Prävalenz von 50 – 60 % (5). In Annahme der von Ramos-Casals et al. beschriebenen Prävalenz von 50 – 60 %, würde die diagnostische Vorhersagekraft bei der in der vorliegenden Studie errechneten Spezifität von 88,2 % noch weiter gesteigert sein. Vor diesem Hintergrund wird die Wertigkeit der Biopsie, bei Patienten mit positiven SSA-Antikörpern, immer wieder in Frage gestellt (245, 246). SSA-Antikörper können jedoch auch bei anderen Erkrankungen, wie dem systemischen Lupus Erythematodes oder dem Antisynthetase-Syndrom vorkommen. Zudem verweisen Panchovska et al. darauf, dass Autoantikörper häufig schon Jahre vor der klinischen Manifestation einer Autoimmunerkrankung nachgewiesen werden können (247). Dies kann einerseits eine Chance sein, diese früh zu erkennen, andererseits kann es auch die Erkrankung diagnostizieren, obwohl sie (noch) nicht vorhanden ist oder lediglich eine Prädisposition diesbezüglich besteht. Diese Szenarien sollten, insbesondere solange es keine therapeutischen Konsequenzen gibt, kritisch hinterfragt werden.

Die SSA-Antikörper konnten in der Literatur, abgesehen von ihrer diagnostischen Funktion, als relevante Faktoren für die Pathogenese des Sjögren-Syndroms identifiziert werden (80, 246). In diesem Zusammenhang konnten bei Patienten mit SSA-Antikörpern häufiger Keimzentren in der Biopsie nachgewiesen werden (190), welche wiederum Prädiktoren für Lymphome sein können (26). Der Keimzentrennachweis aus der Biopsie gestaltete sich im Rahmen der vorliegenden Studie schwierig. Da diese lediglich bei zwei Patienten identifiziert werden konnten, lässt sich hieraus keine Aussage über die oben genannten Zusammenhänge ableiten. Es konnte jedoch eine Beobachtung bezüglich der Höhe des Focus-Scores in Bezug auf die SSA-Antikörper-Positivität gemacht werden. So zeigte sich, dass Patienten mit SSA-Antikörpernachweis im Mittel einen höheren Focus-Score hatten, als Patienten ohne SSA-Antikörper. Auch Daniels et al. konnten diese Beobachtung machen (29). Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass sowohl die SSA-Positivität, als auch ein

höherer Focus-Score Prädiktoren für extraglanduläre Manifestationen und Komplikationen im Rahmen des Sjögren-Syndroms sein können (s. u.).

Nach SSA-Antikörpern, zeigten SSB-Antikörper die zweitbeste diagnostische Performance. Dies deckt sich mit den Ergebnissen, auf dessen Grundlage die aktuellen ACR / EULAR-Diagnosekriterien festgelegt wurden, in welchen nur SSA-Antikörper berücksichtigt werden und nicht etwa SSB-Antikörper, ANA oder der Rheumafaktor, wie dies zuvor teilweise der Fall war (23).

Die vorliegenden Ergebnisse konnten eine positive Assoziation des Focus-Scores mit ANA und Rheumafaktor sowohl in der Gesamtkohorte, als auch in der Subgruppe des primären Sjögren-Syndroms zeigen. Daniels et al. wiesen ebenfalls eine Erhöhung des medianen Focus-Scores bei erhöhtem Rheumafaktor, ANA-Titer und Hypergammaglobulinämie nach (29). In Bezug auf die ANA-Muster zeigten die vorliegenden Ergebnisse, dass das homogene Muster in der Gesamtkohorte im Schnitt mit den höchsten Focus-Score-Werten einher geht. Wird hingegen nur die Subgruppe des primären Sjögren-Syndroms berücksichtigt, so zeigte sich vor allem eine Assoziation mit dem feingranulären und zentromeren Muster und höheren Focus-Score-Werten. Auch Damoiseaux et al. konnten das feingranuläre Muster als das häufigste Muster bei Patienten mit Sjögren-Syndrom identifizieren (187). Im Hinblick auf den Fakt, dass SSA-Antikörper die häufigsten Antikörper bei Patienten mit Sjögren-Syndrom sind, ist dies durchaus plausibel. Abweichende Ergebnisse in Bezug auf die Gesamtkohorte könnten auf abweichende Muster im Rahmen des sekundären Sjögren-Syndroms oder Overlap-Syndromen zurückzuführen sein.

Sicca-Symptomatik

Die subjektive Sicca-Symptomatik hat in der vorliegenden Studie die höchste Sensitivität der erhobenen Parameter (91,9 %). In der Literatur wird eine ähnliche Sensitivität von 95 % beschrieben (54, 86). Würde die Sicca-Symptomatik als Screening-Instrument verwendet werden, wie von Abd-Allah et al. empfohlen (90), so würde sich hieraus die Problematik ergeben, dass einige Patienten nicht berücksichtigt werden würden. Denn die Sicca-Symptomatik ist zwar ein sehr charakteristisches Merkmal bei Patienten mit Sjögren-Syndrom, tritt jedoch nicht bei allen auf (95). Zudem konnte unter anderem gezeigt werden, dass der Focus-Score nicht mit der

Speichelproduktion korreliert (248). In der vorliegenden Studie hatten 22 Patienten (von den insgesamt 74 Patienten ohne subjektive Sicca-Symptomatik) einen positiven Focus Score. Im Falle eines gewünschten Screeningverfahrens würde demnach eine Kombination mit einem weiteren Merkmal benötigt werden. Ein weiteres Problem der subjektiven Sicca-Symptomatik besteht in der geringen Spezifität (15 %). Ursache hierfür ist eine hohe Prävalenz der Sicca-Symptomatik in der Allgemeinbevölkerung, insbesondere bei älteren Menschen (88, 89). Für die Diagnosestellung selbst zeigt sich anhand der ROC-Analyse kein Mehrwert der subjektiven Sicca-Symptomatik. Um jedoch primär den Verdacht auf ein Sjögren-Syndrom zu stellen und damit die eigentliche Diagnostik einzuleiten, hat die subjektive Sicca-Symptomatik einen unverkennbaren Wert. Hierbei gilt es zu bedenken, dass viele Patienten erst durch die subjektive Sicca-Symptomatik einen Arzt aufsuchen und somit eine Diagnostik eingeleitet werden kann. Zudem ist die Erfragung der subjektiven Beschwerden zur klinischen Einschätzung des Patienten, im Hinblick auf seine Beeinträchtigung und für mögliche Therapiekonzepte relevant.

Schirmer- und Saxon-Test

Eine Objektivierung der Sicca-Symptomatik erfolgte in dieser Studie anhand des Schirmer- und Saxon-Test. Ersterer ist Bestandteil der ACR / EULAR-Kriterien (23), zweiterer wird im klinischen Alltag häufig verwendet, ohne jedoch in die Diagnosekriterien einzufließen (164, 249). Zusammenfassend kann anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie gesagt werden, dass weder der Schirmer-Test noch der Saxon-Test einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Sjögren-Syndrom aufwiesen, was auf eine geringe diagnostische Aussagekraft im Hinblick auf die Differenzierung zwischen Sicca-Symptomatik aufgrund eines Sjögrens-Syndroms oder anderer Genese hinweist. Für den Saxon-Test wurde dies bereits in der Vergangenheit erkannt und er wurde aus den Diagnosekriterien ausgeschlossen. Warum er weiterhin eine Rolle in der klinischen Diagnostik spielt, lässt sich wohl anhand der einfachen Umsetzbarkeit und den geringen Kosten im Vergleich zu anderen Messungen des Speichelflusses erklären (164). Vor diesem Hintergrund sollte der Einsatz des Saxon-Tests erneut überdacht werden und die Aufnahme der nicht-stimulierten Speichelmessung in den klinischen Alltag geprüft werden.

In Bezug auf den Schirmer-Test stellt sich das Ergebnis nicht ganz so eindeutig dar.

Es gilt zu berücksichtigen, dass in der Vergangenheit verschiedene Grenzwerte in Diskussion waren (93). In dieser Studie wurde der in den ACR / EULAR-Kriterien festgehaltene Wert von ≤ 5 mm / 5 Minuten verwendet. Andere Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen einem Focus-Score ≥ 1 und zunehmend schlechteren Schirmer-Test-Resultaten auf (217, 250). Dieser Trend zeigte sich ebenfalls in der vorliegenden Studie, in der ROC-Analyse zeigte sich jedoch kein signifikanter Mehrwert ($p = 0,483$). Chiu et al. beschrieben in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie mit einer großen Kohorte ($N = 505$) ebenfalls eine geringe Spezifität des Schirmer-Tests (93). Auch eine Studie von van Nimwegen et al., welche die Validität der aktuellen ACR / EULAR-Kriterien untersuchte, kam zu dem Schluss, dass der Schirmer-Test eine geringe diagnostische Präzision zeigt (251). Es sollte folglich über die Wertigkeit des Schirmer-Tests in der Diagnostik des Sjögren-Syndroms diskutiert werden. Andererseits liefern diese Tests Informationen über den Schweregrad der Mund- und Augentrockenheit, weshalb sie weiter zur Anwendung kommen.

Weitere Laborparameter

Von den weiteren Laborparametern, die routinemäßig im Zusammenhang mit der Diagnostik des Sjögren-Syndroms untersucht werden, zeigten die Hypergammaglobulinämie, der Rheumafaktor und das BSG positive signifikante Korrelationen mit der Höhe des Focus-Scores. Daniels et al. wiesen ebenfalls eine Erhöhung des medianen Focus-Scores bei einem erhöhtem Rheumafaktor nach (29). Auch Brennan et al. konnten zeigen, dass eine Hypergammaglobulinämie ein Risikofaktor für einen erhöhten Focus-Score darstellt (30). Dies zeigte sich insbesondere beim Immunglobulin G, was auch in der vorliegenden Studie der Fall war.

Da die Erfassung der Laborparameter lediglich zu einem Zeitpunkt stattfand, kann hieraus kein Rückschluss auf den Krankheitsverlauf der einzelnen Patienten gezogen werden. Interpersonell zeigt sich jedoch, dass die Parameter in der vorliegenden Studie höher waren bzw. eher positiv waren, wenn der Focus-Score höher war. Da sich bei den vorliegenden Ergebnissen neben der Korrelation von BSG mit dem Focus-Score auch eine Korrelation von BSG mit der systemischen Beteiligung zeigte, kann BSG als möglicher Aktivitätsmarker des Sjögren-Syndroms angesehen werden. Hierfür würde sprechen, dass beispielweise Gottenberg et al. zeigen konnten, dass es

bei Patienten mit Sjögren-Syndrom nach der Einnahme von Hydroxychloroquin zu einer Erniedrigung der BSG und der Hypergammaglobulinämie kam (252). Insgesamt lässt sich hieraus, bei bereits bestätigter Diagnose, ein Nutzen der oben genannten Laborparameter für die Messung der Aktivität und das Ansprechen auf Therapien bei Patienten mit Sjögren-Syndrom ableiten.

Extraglanduläre Manifestation

Um die Wertigkeit der Speicheldrüsenbiopsie auch im Hinblick auf das Vorhandensein extraglandulärer Manifestationen zu überprüfen, erfolgten Vergleiche der Höhe des Focus-Scores mit den jeweiligen klinischen Erscheinungsbildern bei Patienten mit Sjögren-Syndrom. In der vorliegenden Studie konnte bei 39,6 % der Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom eine extraglanduläre Manifestation festgestellt werden. In der Literatur werden extraglanduläre Manifestationen im Rahmen des Sjögren-Syndroms mit einer Häufigkeit von 30 – 71 % beschrieben (1, 5). Insgesamt zeigte sich der Focus-Score bei vorhandener extraglandulärer Manifestation signifikant höher, als wenn dies nicht der Fall war. Selbiges konnte auch von Gu et al. gezeigt werden (253). Tendenziell kann sogar davon ausgegangen werden, dass der Focus-Score in der Studie unterschätzt wird, da einige der Patienten zum Zeitpunkt der Biopsie ein Basistherapeutikum einnahmen und sich unter diesem die Höhe des Focus-Scores signifikant verringerte (s. u.). Fei et al. hingegen konnten keine positive Assoziation des Focus-Scores mit Endorganschäden finden (254).

Bei Betrachtung der einzelnen Organsysteme zeigt sich bezüglich hämatologischer Beteiligung bei Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom ein signifikanter Zusammenhang mit der Höhe des Focus-Scores. In der Literatur gelten in der Speicheldrüsenbiopsie nachgewiesene Keimzentren als Prädiktor für das Lymphom-Risiko (26, 191). Da Keimzentren in der vorliegenden Studie kaum nachweisbar waren (nur bei 0,005 %), wurde stattdessen die Rolle des Focus-Scores als Prädiktor für Lymphome untersucht, wobei ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden konnte. Johnson et al. fanden bereits zuvor eine positive Korrelation zwischen Lymphom-Entstehung und einem erhöhten Focus-Score, dieser Wert war jedoch nicht signifikant (115). Chatzis et al. nahmen eine Unterteilung des Focus-Scores in ≥ 4 und < 4 vor und fanden, dass Patienten mit einem Focus-Score ≥ 4 signifikant schneller Lymphome entwickelten, als Patienten mit geringerem Focus-Score (27). Anhand

dieser Daten könnte der Focus-Score als prognostischer Marker gesehen werden und insbesondere Sjögren-Syndrom-Patienten mit hohem Focus-Score-Wert engmaschig auf eine Lymphom-Entwicklung untersucht werden (7, 8, 115).

Vorerkrankungen

Signifikante Zusammenhänge mit der Höhe des Focus-Scores zeigten sich in Bezug auf rheumatische und andere autoimmune Vorerkrankungen.

Wird das sekundäre Sjögren-Syndrom definiert als Sjögren-Syndrom mit gleichzeitig vorliegender anderer systemisch autoimmuner rheumatischer Bindegewebserkrankung (53, 54), so zeigt sich in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied zwischen der Höhe des Focus-Scores bei primärem und sekundärem Sjögren-Syndrom. Moutsopoulos et al. konnten keinen Unterschied in der Histologie, bei Rheumafaktor oder den Immunglobulinen zwischen Sjögren-Syndrom-Patienten mit und ohne zusätzliche rheumatoide Arthritis finden (255). Auch Manoussakis et al. konnten keinen signifikanten Unterschied in der Höhe des Focus-Scores zwischen Sjögren-Syndrom-Patienten mit und ohne systemischen Lupus erythematoses finden (58). Erschwert wird eine Auswertung durch die uneinheitliche Definition des sekundären Sjögren-Syndroms, insbesondere auch mangels eigener Klassifikationskriterien (23, 152). Solange dies nicht behoben ist, lässt sich folglich keine definitive Aussage bezüglich der Unterschiede zwischen primärem und sekundärem Sjögren-Syndrom treffen und damit auch keine mögliche Konsequenz für Diagnostik und Therapie herleiten.

Die höchsten Focus-Score-Werte ließen sich bei Patienten mit Overlap-Syndromen beobachten, was auf einen aggressiveren Krankheitsverlauf bei diesen Patienten hindeutet und Anstoß zur Diskussion einer speziellen Behandlungsstrategie geben sollte. Erschwert wird dies jedoch durch die uneinheitliche Definition des Overlap-Syndroms. „Overlap“ kann bei verschiedenen rheumatischen Erkrankungen bestehen, was zu sehr variablen klinischen Ausprägungen führen kann (120, 121).

Laut Amador et al. betrifft Polyautoimmunität etwa ein Drittel aller Patienten mit Sjögren-Syndrom (56). Da in der vorliegenden Studie die rheumatischen Erkrankungen separat von den anderen Autoimmunerkrankungen gewertet werden, erklärt sich hierdurch die abweichende Prävalenz von 9,6 % bei Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bevor eine erweiterte Untersuchung des CV-Risikos der Patienten mit Sjögren-Syndrom anhand der Subgruppenanalysen von PWV und Carotis-Sonographie erfolgte, wurde der Zusammenhang zwischen typischen CV-Risikofaktoren und der Höhe des Focus-Scores untersucht. In der kombinierten Auswertung der CV-Risikofaktoren konnte kein signifikanter Unterschied in der Höhe des Focus-Scores festgestellt werden. Ein signifikanter Unterschied in der Höhe des Focus-Scores zeigte sich im Hinblick auf das Rauchverhalten der Patienten. Nichtraucher haben im Schnitt einen höheren Focus-Score als Raucher. Gleiches gilt für Patienten mit Ex-Nikotinabusus. Auf den ersten Blick können diese Ergebnisse überraschend wirken, da Nikotin dafür bekannt ist, mit einer höheren Krankheitsaktivität assoziiert zu sein. Diese Beobachtung konnte jedoch bereits ebenfalls von Karabulut et al. und Manthorpe et al. gemacht werden (137, 138). Sie erklären den niedrigeren Focus-Score durch eine geringere Ansammlung von Lymphozyten in den Drüsen. Dies ist ein wichtiger Punkt, der im Hinblick auf die Diagnostik beachtet werden sollte. Wie lange diese Veränderungen nach Ex-Nikotinabusus anhalten und welchen Einfluss die Pack Years auf die Erniedrigung des Focus-Scores haben, lässt sich aus der Studie nicht ableiten, da weder die Zeit seit Raucherstopp erfasst wurde, noch die aktuellen Pack Years. Entscheidend für die Diagnostik ist insbesondere bei grenzwertigen Focus-Scores auch die Raucheranamnese nicht außer Acht zu lassen. Durch eine geringere Ansammlung von Lymphozyten in den Drüsen, kommt es zu einer geringeren SSA-Produktion (137, 138). Da bei Patienten mit SSA-Positivität häufiger eine systemische Beteiligung des Sjögren-Syndroms zu beobachten ist (119), sollte auch hier bei der Beurteilung die Raucheranamnese berücksichtigt werden.

Medikation

Der Schwerpunkt der vorliegenden Studie liegt auf der Diagnostik des Sjögren-Syndroms, nicht der Therapie. Da zum Zeitpunkt der Diagnostik bereits eingenommene Basistherapeutika bzw. Cortison jedoch Auswirkung auf die Ergebnisse haben können, wurden auch diese berücksichtigt. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich für Cortison keine signifikante Auswirkung auf den Focus-Score feststellen ließ, für die Basistherapeutika hingegen schon. Jedoch sollte vor der Diagnostik auch der Einsatz von Cortison kritisch hinterfragt werden, da sich laut Fox

et al. die Sicca-Symptomatik unter Cortison reduziert (221) und somit Klassifikationskriterien beeinflusst sein können.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass Patienten, die zum Zeitpunkt der Speicheldrüsenbiopsie ein Basistherapeutikum einnahmen, einen signifikant höheren Focus-Score hatten, als wenn dies nicht der Fall war. Dies könnte darauf hindeuten, dass Patienten zum Zeitpunkt der Diagnostik eher bereits ein Basistherapeutikum einnehmen, wenn der Krankheitsverlauf schwerwiegender ist. Die Einnahme eines Basistherapeutikums zum Zeitpunkt der Diagnostik kann unter Umständen zu einer falschen bzw. verzögerten Diagnosestellung führen, was es auch bei Patienten mit weiteren rheumatischen Erkrankungen bzw. andersartigen Autoimmunerkrankung zutreffen kann (35).

Da die einzelnen Medikamente jeweils lediglich von einem geringen Anteil der Patienten eingenommen wurden, wurde, abgesehen von einer separaten Auswertung von Hydroxychloroquin, von Einzelanalysen abgesehen. Hydroxychloroquin wurde zum Zeitpunkt der Speicheldrüsenbiopsie von 11,4 % der Patienten eingenommen. Es zeigte sich eine signifikante Erhöhung des Focus-Scores unter Hydroxychloroquin im Vergleich zu keinem oder einem anderen Basistherapeutikum. Aufgrund fehlender Verlaufsdaten kann diese Aussage jedoch nur interpersonell getroffen werden. Andere Studien befassten sich bereits mit dem Einfluss verschiedener anderer Basistherapeutika auf die Höhe des Focus-Scores. Dies erfolgte jedoch jeweils im Rahmen des Monitorings des Therapieerfolgs und nicht ausschließlich zum Zeitpunkt der Diagnostik, die Biopsieabstände zwischen Baseline und Verlaufskontrolle stellten sich sehr unterschiedlich dar, weshalb keine direkte Vergleichbarkeit gegeben ist. Eine Reduktion der Foci konnte bei Abatacept gemessen werden (231). Nach 120 Wochen unter Rituximab kam es zu einer Reduktion der glandulären Infiltrate (228). Etanercept zeigte hingegen nach 12 Wochen keinen Einfluss auf die Biopsieresultate (232).

Ausblick – Diagnostik

Die Klassifikationskriterien für das Sjögren-Syndrom sollten immer wieder neu überdacht und überarbeitet werden, was im Hinblick auf die vorliegende Studie insbesondere für den Schirmer-Test gilt. Ungeachtet der hohen Spezifität der Speicheldrüsenbiopsie und des Zusatznutzens den sie im Hinblick auf die

phänotypische Ausprägung des Sjögren-Syndroms haben kann, sollte die Indikation hierzu aufgrund des invasiven Verfahrens streng gestellt werden.

Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es für den klinischen Alltag keine zufriedenstellende Alternative, die die Konstellation aus verschiedenen Klassifikationskriterien ersetzen könnte(256). Bis dahin sollte der Umgang mit der Biopsie möglichst optimiert und auch die immunhistochemischen Marker mehr berücksichtigt werden. Zudem sollten auch die Störfaktoren, die das Ergebnis beeinflussen können, nicht außer Acht gelassen werden. Hierzu zählen laut der vorliegenden Studie die Medikationseinnahme, das Rauchverhalten, rheumatologische und andere autoimmune Vorerkrankungen. Ein weiterer Faktor laut Jonsson et al. ist die Krankheitsdauer, die zu einer Erhöhung des Focus-Scores führen kann (248). Unter Berücksichtigung dieser Faktoren kann laut den vorliegenden Ergebnissen die Höhe des Focus-Scores mehr Beachtung finden, da hierdurch möglich Rückschlüsse auf eine Organbeteiligung gezogen werden können.

5.3. Kardiovaskuläres Risikoprofil

Es ist bekannt, dass Patienten mit Sjögren-Syndrom ein erhöhtes CV-Risiko haben (34, 129). Im Allgemeinen wird das CV-Risiko anhand von traditionellen Risikofaktoren (behandelt in 5.2.) durch Risikokalkulatoren, wie zum Beispiel den SCORE, berechnet. Um einzuschätzen, inwiefern dies auch für Patienten mit Sjögren-Syndrom möglich ist, erfolgte in Subgruppenanalysen die Messung der Pulswellengeschwindigkeit sowie eine Carotis-Sonographie. Zu einer kombinierten Untersuchung von oszillometrischen Messungen und konventionellem Ultraschall der Carotiden und Bestimmung von Doppler Indices bei Patienten mit Sjögren-Syndrom ließ sich bis dato keine Literatur finden. Die Ergebnisse zeigten einerseits sowohl eine erhöhte Gefäßsteifigkeit, als auch ein vermehrtes Vorkommen von subklinischer Atherosklerose bei Patienten mit Sjögren-Syndrom im Vergleich zur Kontrollkohorte. Zwar konnten verschiedene traditionelle CV-Risikofaktoren sowie immunsuppressive Medikation als mögliche Störfaktoren identifiziert werden, die Signifikanz der Unterschiede blieb jedoch auch nach Adjustierung für diese Störfaktoren erhalten. Zu demselben Schluss kam auch eine Metaanalyse von Yong et al. (15).

Entzündungsprozesse und kardiovaskuläres Risiko

Es zeigte sich eine Korrelation zwischen cfPWV und CRP und BSG. Der Zusammenhang zwischen cfPWV und CRP konnte auch von Sezis Demirci et al. gezeigt werden (257). Darüber hinaus zeigten Novella-Navarro et al. eine Korrelation zwischen BSG und subklinischer Atherosklerose (258). Das Vorhandensein von aktiven Entzündungsprozessen, worauf CRP und BSG ein Hinweis sein können, führen zur Induktion von fibrotischen Veränderungen in Gefäßen sowie einer Proliferation von glatten Muskelzellen (15, 16). Dies wiederum kann zu einer endothelialen Dysfunktion mit erhöhter Gefäßsteifigkeit führen (259, 260). Chronische Entzündung führt dadurch zu einer vermehrten Entstehung von Atherosklerose und folglich zu einer erhöhten Rate von CV-Ereignissen. Dieser Zusammenhang konnte durch verschiedene Studien weiter bestätigt werden, welche durch die Initiierung einer antiinflammatorischen Medikation, eine Reduktion von cfPWV zeigen konnten (261, 262). In der vorliegenden Studie zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Höhe von cfPWV und der Einnahme antiinflammatorischer Medikation. Dieses Ergebnis ist jedoch dadurch limitiert, dass die Erfassung nur zu einem Zeitpunkt stattfand.

Strukturelle Gefäßveränderungen

Es zeigte sich sowohl in der Patienten- als auch in der Kontrollkohorte eine signifikante Korrelation von cfPWV mit einem erhöhten Blutdruck. Dieser Zusammenhang kann dadurch erklärt werden, dass es durch den erhöhten Druck zu einer Dehnung der Arterienwand kommt (263, 264). Eine weitere signifikante Korrelation zeigte sich mit dem Alter. Über die Zeit kommt es zu strukturellen Veränderungen in der Tunica media der Gefäße, was in einer erhöhten Gefäßsteifigkeit resultiert. Hierbei spielt insbesondere der Verlust von elastischen Fasern und die Ansammlung von Kollagen eine entscheidende Rolle (202).

Im Hinblick auf die Carotis-Sonographie zeigten sich cIMT, die Anzahl der Plaques und die Plaque-Gesamtfläche bei Patienten mit Sjögren-Syndrom signifikant erhöht im Vergleich zur Kontrollkohorte. Yong et al. fassten in einer Metaanalyse verschiedene Studien zur Messung der cIMT zusammen und konnten ebenfalls eine erhöhte cIMT bei Patienten mit Sjögren-Syndrom im Vergleich zu den Kontrollkohorten zeigen (15). In der Literatur ließen sich jedoch keine Daten dazu finden, dass bisher bei Patienten

mit Sjögren-Syndrom Studien die Plaque und damit die Kalzifikation der carotiden Gefäße genauer untersucht worden wären. Plaque spielen jedoch eine entscheidende Rolle, da sie zu Carotisstenosen führen können und somit das Risiko für cerebrovaskuläre Events erhöhen (265). Andererseits kam in den letzten Jahren vermehrt Kritik an der Messung der Intima media als Risikomarker auf, da die Vorhersage für mögliche cerebro- und CV-Ereignisse nicht sicher zu sein scheint (207).

Vergleich von Pulswellengeschwindigkeits-Messung und Carotis-Sonographie mit herkömmlichen Risikokalkulatoren

Eine Problematik besteht aktuell darin, dass die herkömmlichen Risikokalkulatoren für das CV-Risiko für die Allgemeinbevölkerung gemacht sind und nicht spezifisch auf Patienten mit autoimmunen Erkrankungen (in diesem Fall das Sjögren-Syndrom) adjustiert werden können, da hierzu nicht ausreichend Daten vorliegen (36). Der von uns ebenfalls berechnete (m)SCORE konnte nur einige der Patienten identifizieren, welche anhand der Messung der Pulswellengeschwindigkeit sowie der Carotis-Sonographie ein erhöhtes Risiko für CV-Erkrankungen aufwiesen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit Sjögren-Syndrom und der Kontrollkohorte im Hinblick auf die Höhe des SCORE. Dies lässt vermuten, dass weitere Faktoren als die, die im SCORE berücksichtigt werden, eine Rolle beim CV-Risiko spielen. Hierfür spricht die erhöhte CV-Morbidität bei Patienten mit Sjögren Syndrom (129, 204). Da jedoch keine longitudinale Datenerhebung der Messung von Pulswellengeschwindigkeit und Carotis-Sonographie sowie von CV-Morbidität und Mortalität stattfand, kann die vermutete Unterschätzung des CV-Risikos durch (m)SCORE nur angenommen und nicht bewiesen werden. Andererseits gibt es sowohl für die Pulswellengeschwindigkeits-Messung, als auch für die Carotis-Sonographie Studien, die einen guten Vorhersagewert für das CV-Risiko in der Allgemeinbevölkerung bestätigen (15, 206) und deshalb durch die European Society of Cardiology und die ARTERY Society empfohlen wurden (42).

Die Berechnung des (m)SCORE erfolgte, da dieser für die Kalkulation des CV-Risikos durch EULAR empfohlen wird (145). In der Literatur ließ sich lediglich eine weitere Studie identifizieren, welche den Zusammenhang zwischen cfPWV und einem herkömmlichen Risikokalkulator, in diesem Fall den Framingham Risk Score (FRS),

untersuchte (266). Bei einer Patientenzahl von 44 zeigte sich bei Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom ein statistisch erhöhter cfPWV-Wert, jedoch auch ohne signifikant erhöhten FRS.

Ausblick – CV-Komorbidität

Da ein erhöhtes CV-Risiko bei Patienten mit Sjögren-Syndrom bekannt ist und die herkömmlichen Risikokalkulatoren das Risiko nicht hinreichend vorherzusagen scheinen, stellt sich die Frage, was stattdessen als Routinediagnostik für das CV-Risiko bei diesen Patienten eingesetzt werden kann. Die nicht-invasive und strahlungsfreie Messung von Pulswellengeschwindigkeit und Carotis-Sonographie könnte sich hier als wertvolles Diagnostikum erweisen. Um einen routinemäßigen Einsatz empfehlen zu können, sind jedoch weitere Studien, insbesondere mit longitudinaler Datenerhebung notwendig, um ein besseres Verständnis für die Zusammenhänge und die daraus zu ziehenden Konsequenzen zu entwickeln.

5.4. Fibromyalgiesyndrom

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass Patienten, die mit einem chronischen Schmerzsyndrom, wie dem Fibromyalgiesyndrom, eine erhöhte Prävalenz für ein bis dato nicht diagnostiziertes Sjögren-Syndrom hatten. Die Studie war primär nicht auf diese Fragestellung ausgelegt, es handelt sich hierbei lediglich um eine Beobachtung, die gemacht und als relevant erachtet wurde.

Bei dem Fibromyalgiesyndrom stehen insbesondere chronische Schmerzen im Vordergrund. Da chronische Schmerzen jedoch auch bei vielen rheumatischen Erkrankungen eines der Hauptsymptome sind, ist die Differenzierung häufig schwierig. Weiterhin kommt erschwerend hinzu, dass mehrere Erkrankungen parallel vorliegen können. So ist auch ein Zusammenhang zwischen Sjögren-Syndrom und Fibromyalgiesyndrom bekannt, es gibt jedoch keine Daten bezüglich unterdiagnostizierten Sjögren-Syndroms bei Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen. Hierbei könnte die Speicheldrüsenbiopsie eine entscheidende Rolle zur Differenzierung spielen. Insbesondere im Hinblick auf die Therapie hat die Identifizierung der jeweiligen Erkrankungen einen großen Einfluss, da die adäquate Behandlung der Grundkrankheit helfen kann, die chronischen Schmerzen zu reduzieren. (267)

Hinweise darauf, dass neben dem Fibromyalgiesyndrom zusätzlich das Sjögren-Syndrom vorliegen kann, sind beispielsweise ausgeprägtere somatische Symptome und eine subjektiv stärker wahrgenommene Krankheitsaktivität (49). Eine bundesweite Bevölkerungsstudie in Taiwan kam zu dem Ergebnis, dass Patienten mit Fibromyalgiesyndrom im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Hazard Ratio von 2,00 für die Entwicklung eines Sjögren-Syndroms hatten (268). Noch höher war die Hazard-Ratio in der Gruppe der 20 - 49-jährigen Patienten mit Fibromyalgiesyndrom (Hazard Ratio = 3,07). Diese Daten zeigen, dass nicht nur die Krankheitsaktivität des Sjögren-Syndroms durch ein vorliegendes Fibromyalgiesyndrom verstärkt sein kann (49), sondern insbesondere auch die Diagnose eines Sjögrens-Syndroms bei Patienten mit Fibromyalgiesyndrom in Erwägung gezogen werden sollte. Diese Beobachtungen könnten den Mehrwert mit sich bringen, dass Ärzte, bevor sie bei einem Patienten ausschließlich ein Fibromyalgiesyndrom diagnostizieren, andere rheumatische Erkrankungen, insbesondere auch das Sjögren-Syndrom in Betracht ziehen. Weiterführende Untersuchungen im Hinblick auf die Prävalenz von Sjögren-Syndrom bei Patienten mit Fibromyalgiesyndrom und anderen chronischen Schmerzsyndromen sowie deren pathophysiologische Zusammenhänge wären wünschenswert.

6. Zusammenfassung

Hintergrund

Das Ziel der Studie war die Wertigkeit der Speicheldrüsenbiopsie in der Diagnostik des Sjögren-Syndroms in einer großen Sicca-Kohorte zu evaluieren. Einerseits sollten Assoziationen mit laboranalytischen und phänotypischen Charakteristika sowie mit systemischen Manifestationen untersucht werden, andererseits ein Focus auf die ergänzende immunhistochemische Analyse und deren möglichen Mehrwert gelegt werden. Weiterhin sollte der Wert der Speicheldrüsenbiopsie bei der Identifizierung des Sjögren-Syndroms bei Patienten mit Fibromyalgiesyndrom evaluiert werden. Ein zweiter Teil der Studie befasste sich erstmalig mit der Kombination aus oszillometrischen, Greyscale- und neuen Power-Doppler-Ultraschall Indices, zur Bestimmung der Gefäßsteifigkeit sowie der subklinischen Atherosklerose bei Patienten mit Sjögren-Syndrom. Dadurch sollte eine Einschätzung des CV-Risikos, unabhängig von den traditionellen CV-Risikofaktoren, ermöglicht werden und damit der Wert herkömmlicher CV-Risikokalkulatoren, wie dem SCORE bzw. modifizierten SCORE für rheumatologische Erkrankungen, bei Patienten mit Sjögren-Syndrom überprüft werden.

Methoden

Es wurden Patienten aus drei rheumatologischen Zentren eingeschlossen, die im Zeitraum von 2010-2019 aus diagnostischen Gründen eine Speicheldrüsenbiopsie erhielten. Abgesehen von der Erfassung histologischer und immunhistologischer Ergebnisse, wurden zudem laboranalytische Parameter wie zum Beispiel Autoantikörper und Entzündungsparameter, das Vorhandensein von systemischer Beteiligung im Rahmen der Erkrankung sowie von Komorbiditäten dokumentiert. Die Messung der carotis-femorale Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV) als Marker für die arterielle Gefäßsteifigkeit sowie die in der Carotis-Sonographie gemessenen Marker (Intima-Media-Dicke (cIMT), Plaques, Resistance- und Pulsatility-Index) für eine subklinische Atherosklerose wurden einerseits in Subgruppen der Sjögren-Syndrom-Patientenkohorte, andererseits in Kontrollkohorten gesunder Probanden durchgeführt.

Ergebnisse

Von 678 durchgeführten Speicheldrüsenbiopsien wiesen 306 (45,1 %) einen positiven Focus-Score auf, die übrigen 372 Patienten dienten als Kontrollkohorte. Abgesehen vom Focus-Score zeigten SSA (AUC = 0,658 (95 %-CI 0,613 - 0,703); $p < 0,001$) sowie unter den immunhistochemischen Markern CD20 (AUC = 0,822 (95 %-CI 0,780 – 0,864; $p < 0,001$)) die beste diagnostische Wertigkeit. Der Focus-Score zeigte unter anderem signifikante Korrelationen mit ANA- und Rheumafaktor-Positivität sowie einer Hypergammaglobulinämie (je $p < 0,001$), mit BSG ($\rho = 0,235$; $p < 0,001$) und eine negative Korrelation mit Nikotinabusus ($p = 0,002$). Bei den Patienten mit Sjögren-Syndrom zeigte sich zudem ein signifikanter Zusammenhang der Focus-Score-Höhe mit der glandulären ($p = 0,007$) und hämatologischen ($p = 0,002$) Beteiligung. Zudem konnte bei 42,1 % der Patienten mit Fibromyalgiesyndrom, die eine Speicheldrüsenbiopsie erhalten hatten, ein Sjögren-Syndrom diagnostiziert werden. Zur Evaluierung des CV-Risikoprofils wurden 119 der Patienten mit Sjögren-Syndrom sowie 97 gesunde Kontrollprobanden eingeschlossen. Durch die Messung der Pulswellengeschwindigkeit konnten 45,5 % der Patienten und durch die Carotis-Sonographie 69,2 % der Patienten identifiziert werden, an einem erhöhten CV-Risiko zu leiden. In der Berechnung des mSCORE konnten hingegen lediglich 5,7 % der Patienten für ein solches Risiko identifiziert werden. Es zeigten sich, auch nach Adjustierung für Störfaktoren, signifikant höhere Werte für cfPWV, cIMT und Plaque-Gesamtfläche bei Patienten mit Sjögren-Syndrom, verglichen mit der Kontrollkohorte ($p < 0,001$; $p < 0,001$ und $p = 0,013$). Zudem zeigten sich in der Patientenkohorte signifikante Korrelationen von cfPWV mit CRP ($\rho = 0,325$; $p < 0,001$) und BSG ($\rho = 0,271$; $p = 0,003$).

Schlussfolgerung

Anhand der Studienergebnisse kann durch eine große Sicca-Kohorte, im Hinblick auf die eingangs gestellte Frage nach der Wertigkeit der Speicheldrüsenbiopsie, gesagt werden, dass sie aktuell ein essentieller Bestandteil der Diagnostik des Sjögren-Syndroms ist, da es zum aktuellen Zeitpunkt keinen Parameter mit der gleichen diagnostischen Performance gibt. Eine weitere Verbesserung kann darüber hinaus durch immunhistochemische Marker (CD3 und CD20) erzielt werden, weshalb diese einen höheren Stellenwert im klinischen Alltag erhalten sollten. Die Wertigkeit der

Speicheldrüsenbiopsie wird zusätzlich durch ihre Rolle als Prädiktor für eine mögliche extraglanduläre Manifestation im Rahmen des Sjögren-Syndroms gesteigert. Hierbei spielt vor allem die hämatologische Beteiligung eine entscheidende Rolle. Bei der Interpretation der Höhe des Focus-Scores sollten jedoch immer auch andere Faktoren berücksichtigt werden, die einen möglichen Einfluss hierauf haben könnten (wie z. B. andere rheumatische oder autoimmune Vorerkrankungen, das Rauchverhalten oder die Einnahme von immunmodulierenden Medikamenten). Darüber hinaus kann die Speicheldrüsenbiopsie ein gutes Hilfsmittel zur Identifizierung des Sjögren-Syndroms bei Patienten mit einem Fibromyalgiesyndrom sein, welches sich ebenfalls hinter unklaren chronischen Schmerzen verbergen kann. Hier bedarf es jedoch weiterer Untersuchungen.

Patienten mit Sjögren-Syndrom haben ein erhöhtes CV-Risiko. Herkömmliche Risikokalkulatoren wie SCORE scheinen das erhöhte Risiko jedoch nur unzureichend darzustellen. Hingegen zeigt die Messung der Pulswellengeschwindigkeit sowie die Carotis-Sonographie wertvolle Hinweise über den arteriellen Status der Patienten. Dies beinhaltet eine erhöhte Gefäßsteifigkeit, eine verdickte Intima media sowie vermehrte Plaquebildung bei Patienten mit Sjögren-Syndrom im Vergleich zur Kontrollkohorte. Weiterer Forschungsbedarf besteht hinsichtlich der tatsächlichen CV-Outcomes, im Vergleich zu den untersuchten Messmethoden zur Risikoeinschätzung.

7. Literaturverzeichnis

1. Witte T. [Sjogren's syndrome]. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2019;78(6):511-7.
2. Chu LL, Cui K, Pope JE. Meta-Analysis of Treatment for Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(7):1011-21.
3. Both T, Dalm VA, van Hagen PM, van Daele PL. Reviewing primary Sjogren's syndrome: beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J Med Sci*. 2017;14(3):191-200.
4. Dipl.-Psych. G. Westhoff AZ. Epidemiologie des primären Sjögren-Syndroms. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2010; Ausgabe 1/2010.
5. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjogren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(4):210-9.
6. Leone MC, Alunno A, Cafaro G, Valentini V, Marcucci E, Bartoloni E, et al. The clinical spectrum of primary Sjogren's syndrome: beyond exocrine glands. *Reumatismo*. 2017;69(3):93-100.
7. Reksten TR, Jonsson MV. Sjögren's syndrome: an update on epidemiology and current insights on pathophysiology. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*. 2014;26(1):1-12.
8. Masaki Y, Sugai S. Lymphoproliferative disorders in Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2004;3(3):175-82.
9. Lendrem D, Mitchell S, McMeekin P, Bowman S, Price E, Pease CT, et al. Health-related utility values of patients with primary Sjögren's syndrome and its predictors. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(7):1362-8.
10. 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.
11. Vivino FB, Carsons SE, Foulks G, Daniels TE, Parke A, Brennan MT, et al. New Treatment Guidelines for Sjögren's Disease. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2016;42(3):531-51.
12. Akpek EK, Bunya VY, Saldanha IJ. Sjögren's Syndrome: More Than Just Dry Eye. *Cornea*. 2019;38(5):658-61.
13. Segal B, Thomas W, Rogers T, Leon JM, Hughes P, Patel D, et al. Prevalence, severity, and predictors of fatigue in subjects with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;59(12):1780-7.
14. Kuo F, Gardener H, Dong C, Cabral D, Della-Morte D, Blanton SH, et al. Traditional cardiovascular risk factors explain the minority of the variability in carotid plaque. *Stroke*. 2012;43(7):1755-60.
15. Yong WC, Sanguankeo A, Upala S. Association between primary Sjogren's syndrome, arterial stiffness, and subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(2):447-55.
16. Valim V, Gerds E, Jonsson R, Ferreira GA, Brokstad KA, Brun JG, et al. Atherosclerosis in Sjögren's syndrome: evidence, possible mechanisms and knowledge gaps. *Clinical and experimental rheumatology*. 2016;34(1):133-42.
17. Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MG, Mortensen PB. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun*. 2007;29(1):1-9.
18. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(11):1983-9.

19. Weng MY, Huang YT, Liu MF, Lu TH. Incidence and mortality of treated primary Sjogren's syndrome in Taiwan: a population-based study. *J Rheumatol*. 2011;38(4):706-8.
20. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(2):187-91.
21. Callaghan R, Prabu A, Allan RB, Clarke AE, Sutcliffe N, Pierre YS, et al. Direct healthcare costs and predictors of costs in patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(1):105-11.
22. Birt JA, Tan Y, Mozaffarian N. Sjögren's syndrome: managed care data from a large United States population highlight real-world health care burden and lack of treatment options. *Clinical and experimental rheumatology*. 2016;35(1):98-107.
23. 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. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2017;69(1):35-45.
24. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjögren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 1994;53(10):637-47.
25. Risselada AP, Kruize AA, Goldschmeding R, Lafeber FP, Bijlsma JW, van Roon JA. The prognostic value of routinely performed minor salivary gland assessments in primary Sjogren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(8):1537-40.
26. Nishishinya MB, Pereda CA, Muñoz-Fernández S, Pego-Reigosa JM, Rúa-Figueroa I, Andreu JL, et al. Identification of lymphoma predictors in patients with primary Sjögren's syndrome: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2015;35(1):17-26.
27. Chatzis L, Goules AV, Pezoulas V, Baldini C, Gandolfo S, Skopouli FN, et al. A biomarker for lymphoma development in Sjogren's syndrome: Salivary gland focus score. *J Autoimmun*. 2021;121:102648.
28. Risselada AP, Kruize AA, Goldschmeding R, Lafeber FP, Bijlsma JW, van Roon JA. The prognostic value of routinely performed minor salivary gland assessments in primary Sjögren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(8):1537-40.
29. 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.
30. Brennan MT, Sankar V, Leakan RA, Kleiner D, Atkinson JC, Wilkinson WE, et al. Risk factors for positive minor salivary gland biopsy findings in Sjögren's syndrome and dry mouth patients. *Arthritis Rheum*. 2002;47(2):189-95.
31. Fisher BA, Jonsson R, Daniels T, Bombardieri M, Brown RM, Morgan P, et al. Standardisation of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjogren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(7):1161-8.
32. Trivedi A, Cornejo KM, O'Donnell P, Dresser K, Deng A. Employing immunohistochemical staining to labial minor salivary gland biopsies from patients with Sjogren's syndrome increases diagnostic certainty. *J Oral Pathol Med*. 2020.

33. Carubbi F, Alunno A, Cipriani P, Coletti G, Bigerna B, Manetti M, et al. Different operators and histologic techniques in the assessment of germinal center-like structures in primary Sjögren's syndrome minor salivary glands. *PLoS One*. 2019;14(1):e0211142.
34. Cai X, Luo J, Wei T, Qin W, Wang X, Li X. Risk of Cardiovascular Involvement in Patients with Primary Sjögren's Syndrome: a large-scale cross-sectional cohort study. *Acta Reumatol Port*. 2019;44(1):71-7.
35. Juarez M, Toms TE, de Pablo P, Mitchell S, Bowman S, Nightingale P, et al. Cardiovascular risk factors in women with primary Sjögren's syndrome: United Kingdom primary Sjögren's syndrome registry results. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(5):757-64.
36. Arts EE, Popa C, Den Broeder AA, Semb AG, Toms T, Kitas GD, et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(4):668-74.
37. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003.
38. Bartoloni E, Baldini C, Schillaci G, Quartuccio L, Priori R, Carubbi F, et al. Cardiovascular disease risk burden in primary Sjogren's syndrome: results of a population-based multicentre cohort study. *Journal of internal medicine*. 2015;278(2):185-92.
39. Akyel A, Tavil Y, Tufan A, Yayla C, Kaya A, Tezcan ME, et al. Atrial electromechanical delay and diastolic dysfunction in primary Sjögren syndrome. *Clin Invest Med*. 2012;35(5):E303.
40. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Aortic stiffness for cardiovascular risk prediction: just measure it, just do it! *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(7):647-9.
41. Triantafyllias K, Cavagna L, Klonowski A, Drott U, Fiehn C, Wendel S, et al. Possible misclassification of cardiovascular risk by SCORE in antisynthetase syndrome: results of the pilot multicenter study RI.CAR.D.A. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(3):1300-12.
42. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cífková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):507-32.
43. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318-27.
44. Frauchiger B, Schmid HP, Roedel C, Moosmann P, Staub D. Comparison of carotid arterial resistive indices with intima-media thickness as sonographic markers of atherosclerosis. *Stroke*. 2001;32(4):836-41.
45. Atzeni F, Cazzola M, Benucci M, Di Franco M, Salaffi F, Sarzi-Puttini P. Chronic widespread pain in the spectrum of rheumatological diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(2):165-71.
46. Omdal R, Mellgren SI, Norheim KB. Pain and fatigue in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2019.
47. Iannuccelli C, Spinelli FR, Guzzo MP, Priori R, Conti F, Ceccarelli F, et al. Fatigue and widespread pain in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome:

- symptoms of the inflammatory disease or associated fibromyalgia? *Clinical and experimental rheumatology*. 2012;30(6 Suppl 74):117-21.
48. 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. *Clinical and experimental rheumatology*. 2010;28(6 Suppl 63):S82-6.
 49. Torrente-Segarra V, Corominas H, Sánchez-Piedra C, Fernández-Castro M, Andreu JL, Martínez-Taboada VM, et al. Fibromyalgia prevalence and associated factors in primary Sjögren's syndrome patients in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology registry (SJOGRENSER). *Clinical and experimental rheumatology*. 2017;35 Suppl 105(3):28-34.
 50. Applbaum E, Lichtbroun A. Novel Sjögren's autoantibodies found in fibromyalgia patients with sicca and/or xerostomia. *Autoimmun Rev*. 2019;18(2):199-202.
 51. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(3):347-54.
 52. Parisi D, Chivasso C, Perret J, Soyfoo MS, Delporte C. Current State of Knowledge on Primary Sjögren's Syndrome, an Autoimmune Exocrinopathy. *J Clin Med*. 2020;9(7).
 53. Kollert F, Fisher BA. Equal rights in autoimmunity: is Sjögren's syndrome ever 'secondary'? *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(6):1218-25.
 54. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(6):554-8.
 55. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjogren's syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014;6:247-55.
 56. Amador-Patarroyo MJ, Arbelaez JG, Mantilla RD, Rodriguez-Rodriguez A, Cárdenas-Roldán J, Pineda-Tamayo R, et al. Sjögren's syndrome at the crossroad of polyautoimmunity. *J Autoimmun*. 2012;39(3):199-205.
 57. Hammitt KM, Naegeli AN, van den Broek RWM, Birt JA. Patient burden of Sjögren's: a comprehensive literature review revealing the range and heterogeneity of measures used in assessments of severity. *RMD Open*. 2017;3(2):e000443.
 58. Manoussakis MN, Georgopoulou C, Zintzaras E, Spyropoulou M, Stavropoulou A, Skopouli FN, et al. Sjögren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2004;50(3):882-91.
 59. He J, Ding Y, Feng M, Guo J, Sun X, Zhao J, et al. Characteristics of Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(6):1084-9.
 60. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Archives of internal medicine*. 2004;164(12):1275-84.
 61. Kuryata O, Lysunets T, Karavanska I, Semenov V. Duration till diagnosis and clinical profile of Sjögren's syndrome: Data from real clinical practice in a single-center cohort. *The Egyptian Rheumatologist*. 2020;42(1):41-6.
 62. Manthorpe R, Asmussen K, Oxholm P. Primary Sjogren's syndrome: diagnostic criteria, clinical features, and disease activity. *J Rheumatol Suppl*. 1997;50:8-11.
 63. Bombardieri M, Argyropoulou OD, Ferro F, Coleby R, Pontarini E, Governato G, et al. One year in review 2020: pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology*. 2020;38 Suppl 126(4):3-9.

64. Björk A, Mofors J, Wahren-Herlenius M. Environmental factors in the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Journal of internal medicine*. 2020;287(5):475-92.
65. Jonsson R, Moen K, Vestrheim D, Szodoray P. Current issues in Sjögren's syndrome. *Oral Dis*. 2002;8(3):130-40.
66. Harris VM, Scofield RH, Sivils KL. Genetics in Sjögren's syndrome: where we are and where we go. *Clinical and experimental rheumatology*. 2019;37 Suppl 118(3):234-9.
67. Kang HI, Fei HM, Saito I, Sawada S, Chen SL, Yi D, et al. Comparison of HLA class II genes in Caucasoid, Chinese, and Japanese patients with primary Sjögren's syndrome. *J Immunol*. 1993;150(8 Pt 1):3615-23.
68. Arvaniti P, Le Dantec C, Charras A, Arleevskaia MA, Hedrich CM, Zachou K, et al. Linking genetic variation with epigenetic profiles in Sjögren's syndrome. *Clin Immunol*. 2020;210:108314.
69. McCoy SS, Sampene E, Baer AN. Association of Sjögren's Syndrome With Reduced Lifetime Sex Hormone Exposure: A Case-Control Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(9):1315-22.
70. Sullivan DA, Bélanger A, Cermak JM, Bérubé R, Papas AS, Sullivan RM, et al. Are women with Sjögren's syndrome androgen-deficient? *J Rheumatol*. 2003;30(11):2413-9.
71. Morthen MK, Tellefsen S, Richards SM, Lieberman SM, Darabad RR, Kam WR, et al. Testosterone Influence on Gene Expression in Lacrimal Glands of Mouse Models of Sjögren Syndrome. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2019;60(6):2181-97.
72. Spachidou MP, Bourazopoulou E, Maratheftis CI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG, et al. Expression of functional Toll-like receptors by salivary gland epithelial cells: increased mRNA expression in cells derived from patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2007;147(3):497-503.
73. Adamson TC, 3rd, Fox RI, Frisman DM, Howell FV. Immunohistologic analysis of lymphoid infiltrates in primary Sjogren's syndrome using monoclonal antibodies. *J Immunol*. 1983;130(1):203-8.
74. Konttinen YT, Porola P, Konttinen L, Laine M, Poduval P. Immunohistopathology of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2006;6(1):16-20.
75. Davies ML, Taylor EJ, Gordon C, Young SP, Welsh K, Bunce M, et al. Candidate T cell epitopes of the human La/SSB autoantigen. *Arthritis Rheum*. 2002;46(1):209-14.
76. Nair JJ, Singh TP. Sjogren's syndrome: Review of the aetiology, Pathophysiology & Potential therapeutic interventions. *J Clin Exp Dent*. 2017;9(4):e584-e9.
77. Voulgarelis M, Tzioufas AG. Pathogenetic mechanisms in the initiation and perpetuation of Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(9):529-37.
78. Brkic Z, Maria NI, van Helden-Meeuwsen CG, van de Merwe JP, van Daele PL, Dalm VA, et al. Prevalence of interferon type I signature in CD14 monocytes of patients with Sjogren's syndrome and association with disease activity and BAFF gene expression. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(5):728-35.
79. Corsiero E, Sutcliffe N, Pitzalis C, Bombardieri M. Accumulation of self-reactive naïve and memory B cell reveals sequential defects in B cell tolerance checkpoints in Sjögren's syndrome. *PLoS One*. 2014;9(12):e114575.
80. ter Borg EJ, Risselada AP, Kelder JC. Relation of systemic autoantibodies to the number of extraglandular manifestations in primary Sjögren's Syndrome: a

- retrospective analysis of 65 patients in the Netherlands. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40(6):547-51.
81. Salomonsson S, Jonsson MV, Skarstein K, Brokstad KA, Hjelmström P, Wahren-Herlenius M, et al. Cellular basis of ectopic germinal center formation and autoantibody production in the target organ of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3187-201.
 82. Amft N, Curnow SJ, Scheel-Toellner D, Devadas A, Oates J, Crocker J, et al. Ectopic expression of the B cell-attracting chemokine BCA-1 (CXCL13) on endothelial cells and within lymphoid follicles contributes to the establishment of germinal center-like structures in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2001;44(11):2633-41.
 83. Allushi B, Bagavant H, Papinska J, Deshmukh US. Hyperglycemia and Salivary Gland Dysfunction in the Non-obese Diabetic Mouse: Caveats for Preclinical Studies in Sjögren's Syndrome. *Sci Rep*. 2019;9(1):17969.
 84. González S, Sung H, Sepúlveda D, González M, Molina C. Oral manifestations and their treatment in Sjögren's syndrome. *Oral Dis*. 2014;20(2):153-61.
 85. Brito Zeron P, Kostov BA, Seror R, Baldini C, Quartuccio L, Kvarnstrom M, et al. FRI0419 Big Data Sjogren Project (Eular-SS Task Force International Network): Systemic Involvement at Diagnosis Evaluated by the Essdai in 3314 Patients with Primary Sjögren Syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(Suppl 2):578-.
 86. 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.
 87. Akpek EK, Klimava A, Thorne JE, Martin D, Lekhanont K, Ostrovsky A. Evaluation of patients with dry eye for presence of underlying Sjogren syndrome. *Cornea*. 2009;28(5):493-7.
 88. Schein OD, Hochberg MC, Munoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, Provost T, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Intern Med*. 1999;159(12):1359-63.
 89. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):334-65.
 90. Abd-Allah NM, Hassan AA, Omar G, Hamdy M, Abdelaziz STA, Abd El Hamid WM, et al. Evaluation of patients with dry eye for the presence of primary or secondary Sjogren's syndrome. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:1787-97.
 91. Akpek EK, Wu HY, Karakus S, Zhang Q, Masli S. Differential Diagnosis of Sjogren Versus Non-Sjogren Dry Eye Through Tear Film Biomarkers. *Cornea*. 2020.
 92. Bunya VY, Maguire MG, Akpek EK, Massaro-Giordano M, Hennessy S, Vivino FB, et al. A New Screening Questionnaire to Identify Patients With Dry Eye With a High Likelihood of Having Sjögren Syndrome. *Cornea*. 2020.
 93. Chiu YH, Szu-Hsien Lee T, Chao E, Chen IF, Liu FC, Chiu CH, et al. Application of classification criteria of Sjogren syndrome in patients with sicca symptoms: Real-world experience at a medical center. *J Formos Med Assoc*. 2020;119(1 Pt 3):480-7.
 94. Chalmers RL, Begley CG, Caffery B. Validation of the 5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5): Discrimination across self-assessed severity and aqueous tear deficient dry eye diagnoses. *Cont Lens Anterior Eye*. 2010;33(2):55-60.

95. Bron AJ, Tomlinson A, Foulks GN, Pepose JS, Baudouin C, Geerling G, et al. Rethinking dry eye disease: a perspective on clinical implications. *Ocul Surf*. 2014;12(2 Suppl):S1-31.
96. Ng WF, Bowman SJ. Primary Sjogren's syndrome: too dry and too tired. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(5):844-53.
97. Vitali C, Del Papa N. Pain in primary Sjögren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(1):63-70.
98. Inal V, Kitapcioglu G, Karabulut G, Keser G, Kabasakal Y. Evaluation of quality of life in relation to anxiety and depression in primary Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol*. 2010;20(6):588-97.
99. Meijer JM, Meiners PM, Huddleston Slater JJ, Spijkervet FK, Kallenberg CG, Vissink A, et al. Health-related quality of life, employment and disability in patients with Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(9):1077-82.
100. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, et al. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(12):2230-8.
101. Sheehan NJ. Dysphagia and other manifestations of oesophageal involvement in the musculoskeletal diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(6):746-52.
102. Ebert EC. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Sjogren syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(1):25-30.
103. Kreider M, Highland K. Pulmonary involvement in Sjögren syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;35(2):255-64.
104. Wells AU, Denton CP. Interstitial lung disease in connective tissue disease--mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(12):728-39.
105. Alunno A, Carubbi F, Bartoloni E, Cipriani P, Giacomelli R, Gerli R. The kaleidoscope of neurological manifestations in primary Sjögren's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology*. 2019;37 Suppl 118(3):192-8.
106. Chai J, Logigian EL. Neurological manifestations of primary Sjogren's syndrome. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(5):509-13.
107. Brito-Zerón P, Retamozo S, Akasbi M, Gandía M, Perez-De-Lis M, Soto-Cardenas MJ, et al. Annular erythema in primary Sjogren's syndrome: description of 43 non-Asian cases. *Lupus*. 2014;23(2):166-75.
108. Manganelli P, Fietta P, Quaini F. Hematologic manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology*. 2006;24(4):438-48.
109. Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Sjögren's syndrome: risks, management, and prognosis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2008;34(4):921-33, viii.
110. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT. Mortality and causes of death in primary Sjögren's syndrome: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum*. 2004;50(4):1262-9.
111. Papageorgiou A, Ziogas DC, Mavragani CP, Zintzaras E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM, et al. Predicting the outcome of Sjogren's syndrome-associated non-hodgkin's lymphoma patients. *PLoS One*. 2015;10(2):e0116189.
112. Both T, Hoorn EJ, Zietse R, van Laar JA, Dalm VA, Brkic Z, et al. Prevalence of distal renal tubular acidosis in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(5):933-9.

113. Goules AV, Tatouli IP, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Clinically significant renal involvement in primary Sjögren's syndrome: clinical presentation and outcome. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2945-53.
114. Mathews PM, Robinson SA, Gire A, Baer AN, Akpek EK. Extraglandular ocular involvement and morbidity and mortality in primary Sjögren's Syndrome. *PLoS One.* 2020;15(9):e0239769.
115. Johnsen SJ, Brun JG, Gøransson LG, Småstuen MC, Johannesen TB, Haldorsen K, et al. Risk of non-Hodgkin's lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(5):816-21.
116. Brito-Zerón P, Kostov B, Solans R, Fraile G, Suárez-Cuervo C, Casanovas A, et al. Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Annals of the rheumatic diseases.* 2016;75(2):348-55.
117. Crowson CS, Liao KP, Davis JM, 3rd, Solomon DH, Matteson EL, Knutson KL, et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2013;166(4):622-8.e1.
118. Pérez-De-Lis M, Akasbi M, Sisó A, Diez-Cascon P, Brito-Zerón P, Diaz-Lagares C, et al. Cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome: a case-control study in 624 patients. *Lupus.* 2010;19(8):941-8.
119. Lazarus MN, Isenberg DA. Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with primary Sjögren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases.* 2005;64(7):1062-4.
120. Theander E, Jacobsson LT. Relationship of Sjögren's syndrome to other connective tissue and autoimmune disorders. *Rheumatic diseases clinics of North America.* 2008;34(4):935-47, viii-ix.
121. Pepmueller PH. Undifferentiated Connective Tissue Disease, Mixed Connective Tissue Disease, and Overlap Syndromes in Rheumatology. *Mo Med.* 2016;113(2):136-40.
122. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Font J. The overlap of Sjögren's syndrome with other systemic autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36(4):246-55.
123. Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8).
124. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(3):319-29.
125. Cojocarui M, Cojocarui IM, Silosi I. Multiple autoimmune syndrome. *Maedica.* 2010;5(2):132.
126. Bourji K, Gatto M, Cozzi F, Doria A, Punzi L. Rheumatic and autoimmune thyroid disorders: a causal or casual relationship? *Autoimmun Rev.* 2015;14(1):57-63.
127. D'Arbonneau F, Ansart S, Le Berre R, Dueymes M, Youinou P, Pennec YL. Thyroid dysfunction in primary Sjögren's syndrome: a long-term followup study. *Arthritis Rheum.* 2003;49(6):804-9.
128. Anaya JM, Restrepo-Jiménez P, Rodríguez Y, Rodríguez-Jiménez M, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, et al. Sjögren's Syndrome and Autoimmune Thyroid Disease: Two Sides of the Same Coin. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(3):362-74.
129. Beltai A, Barnetche T, Daien C, Lukas C, Gaujoux-Viala C, Combe B, et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Primary Sjögren's Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(1):131-9.

130. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29(5):296-304.
131. Augusto KL, Bonfa E, Pereira RM, Bueno C, Leon EP, Viana VS, et al. Metabolic syndrome in Sjögren's syndrome patients: a relevant concern for clinical monitoring. *Clin Rheumatol.* 2016;35(3):639-47.
132. Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(5):301-12.
133. Triantafyllias K, Thiele LE, Mandel A, Cavagna L, Baraliakos X, Bertias G, et al. Arterial Stiffness as a Surrogate Marker of Cardiovascular Disease and Atherosclerosis in Patients with Vasculitides: A Literature Review. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(24).
134. Triantafyllias K, Thiele LE, Cavagna L, Baraliakos X, Bertias G, Schwarting A. Arterial Stiffness as a Surrogate Marker of Cardiovascular Disease and Atherosclerosis in Patients with Arthritides and Connective Tissue Diseases: A Literature Review. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(11).
135. Vaudo G, Bocci EB, Shoenfeld Y, Schillaci G, Wu R, Del Papa N, et al. Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005;52(12):3890-7.
136. Katsiogiannis S, Tenta R, Skopouli FN. Autoimmune epithelitis (Sjögren's syndrome); the impact of metabolic status of glandular epithelial cells on auto-immunogenicity. *J Autoimmun.* 2019;104:102335.
137. Karabulut G, Kitapcioglu G, Inal V, Kalfa M, Yargucu F, Keser G, et al. Cigarette smoking in primary Sjögren's syndrome: positive association only with ANA positivity. *Mod Rheumatol.* 2011;21(6):602-7.
138. Manthorpe R, Benoni C, Jacobsson L, Kirtava Z, Larsson A, Liedholm R, et al. Lower frequency of focal lip sialadenitis (focus score) in smoking patients. Can tobacco diminish the salivary gland involvement as judged by histological examination and anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies in Sjögren's syndrome? *Annals of the rheumatic diseases.* 2000;59(1):54-60.
139. Cruz W, Fialho S, Morato E, Castro G, Zimmermann A, Ribeiro G, et al. Is there a link between inflammation and abnormal lipoprotein profile in Sjögren's syndrome? *Joint Bone Spine.* 2010;77(3):229-31.
140. Lodde BM, Sankar V, Kok MR, Leakan RA, Tak PP, Pillemer SR. Serum lipid levels in Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(4):481-4.
141. Herder M, Johnsen SH, Arntzen KA, Mathiesen EB. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the Tromsø Study. *Stroke.* 2012;43(7):1818-23.
142. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Signorello MC, Gianturco L, Stella D, Boccassini L, et al. New parameters for identifying subclinical atherosclerosis in patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Clinical and experimental rheumatology.* 2014;32(3):361-8.
143. Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Annals of the rheumatic diseases.* 2022;81(6):768-79.
144. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in

- patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(2):325-31.
145. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(1):17-28.
 146. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(1):3-18.
 147. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. SJOEGREN'S SYNDROME. A CLINICAL, PATHOLOGICAL, AND SEROLOGICAL STUDY OF SIXTY-TWO CASES. *Medicine (Baltimore)*. 1965;44:187-231.
 148. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum*. 1993;36(3):340-7.
 149. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):475-87.
 150. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(6):1103-9.
 151. 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.
 152. Hernández-Molina G, Ávila-Casado C, Hernández-Hernández C, Recillas-Gispert C, Sánchez-Guerrero J. Performance of the 2016 ACR/EULAR SS classification criteria in patients with secondary Sjögren's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology*. 2020;38 Suppl 126(4):130-3.
 153. Seror R, Ravaud P, Mariette X, Bootsma H, Theander E, Hansen A, et al. EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjögren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(6):968-72.
 154. Wernicke D, Hess H, Gromnica-Ihle E, Krause A, Schmidt WA. Ultrasonography of salivary glands -- a highly specific imaging procedure for diagnosis of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2008;35(2):285-93.
 155. Vitali C, Carotti M, Salaffi F. Is it the time to adopt salivary gland ultrasonography as an alternative diagnostic tool for the classification of patients with Sjögren's syndrome? Comment on the article by Cornec et al. *Arthritis Rheum*. 2013;65(7):1950.
 156. Luciano N, Ferro F, Bombardieri S, Baldini C. Advances in salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology*. 2018;36 Suppl 114(5):159-64.
 157. Al Tabaa O, Gouze H, Hamroun S, Bergé E, Belkhir R, Pavy S, et al. Normal salivary gland ultrasonography could rule out the diagnosis of Sjögren's syndrome in anti-SSA-negative patients with sicca syndrome. *RMD Open*. 2021;7(1).

158. Niemelä RK, Takalo R, Pääkkö E, Suramo I, Päivänsalo M, Salo T, et al. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjogren's syndrome. A comparison with magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(7):875-9.
159. André R, Becker M, Lombardi T, Buchholzer S, Marchal F, Seebach JD. Comparison of Clinical Characteristics and Magnetic Resonance Imaging of Salivary Glands With Magnetic Resonance Sialography in Sjögren's Syndrome. *Laryngoscope*. 2021;131(1):E83-e9.
160. Al-Hashimi I, Khuder S, Haghghat N, Zipp M. Frequency and predictive value of the clinical manifestations in Sjögren's syndrome. *J Oral Pathol Med*. 2001;30(1):1-6.
161. Navazesh M, Kumar SK. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *J Am Dent Assoc*. 2008;139 Suppl:35s-40s.
162. Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(3):405-15.
163. Schirmer O. Studien zur physiologie und pathologie der tränenabsonderung und tränenabfuhr. *Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie*. 1903;56(2):197-291.
164. Schneider M, Witte T. *Kollagenosen : Der aktuelle Wissensstand zu Diagnostik, Klinik und Therapie*. Berlin2020.
165. Kohler PF, Winter ME. A quantitative test for xerostomia. The Saxon test, an oral equivalent of the Schirmer test. *Arthritis Rheum*. 1985;28(10):1128-32.
166. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjogren's disease. *J Clin Pathol*. 1968;21(5):656-60.
167. Morgan WS, Castleman B. A clinicopathologic study of Mikulicz's disease. *Am J Pathol*. 1953;29(3):471-503.
168. Greenspan JS, Daniels TE, Talal N, Sylvester RA. The histopathology of Sjogren's syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1974;37(2):217-29.
169. Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjogren's syndrome. *J Autoimmun*. 2010;34(4):400-7.
170. Radfar L, Kleiner DE, Fox PC, Pillemer SR. Prevalence and clinical significance of lymphocytic foci in minor salivary glands of healthy volunteers. *Arthritis Rheum*. 2002;47(5):520-4.
171. Monsalve DM, Anaya JM. With Minor Salivary Gland Biopsy in Sjogren Syndrome, Is a Negative Result Possible? *J Rheumatol*. 2020;47(3):310-2.
172. Daniels T, Aufdemorte TB, Greenspan J. *Histopathology of Sjögren's syndrome*. Sjögren's Syndrome: Springer; 1987. p. 41-52.
173. Kim J, Sun D, Ozi R, Grader-Beck T, Birnbaum J, Akpek EK, et al. A validated method of labial minor salivary gland biopsy for the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Laryngoscope*. 2016;126(9):2041-6.
174. Daniels TE. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. Assessment as a diagnostic criterion in 362 suspected cases. *Arthritis Rheum*. 1984;27(2):147-56.
175. Vivino FB, Gala I, Hermann GA. Change in final diagnosis on second evaluation of labial minor salivary gland biopsies. *J Rheumatol*. 2002;29(5):938-44.

176. Al-Hashimi I, Wright JM, Cooley CA, Nunn ME. Reproducibility of biopsy grade in Sjogren's syndrome. *J Oral Pathol Med.* 2001;30(7):408-12.
177. Morbini P, Manzo A, Caporali R, Epis O, Villa C, Tinelli C, et al. Multilevel examination of minor salivary gland biopsy for Sjogren's syndrome significantly improves diagnostic performance of AECG classification criteria. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(2):R343-8.
178. Comini LV, Lazio MS, Taverna C, Luparello P, Maggiore G, Martelli F, et al. A new, easy, and swift technique for minor salivary gland biopsy in Sjogren's syndrome. *Laryngoscope.* 2020;130(4):873-5.
179. Izzetti R, Ferro F, Vitali S, Nisi M, Fonzetti S, Oranges T, et al. Ultra-high frequency ultrasonography (UHFUS)-guided minor salivary gland biopsy: A promising procedure to optimize labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. *J Oral Pathol Med.* 2021.
180. Huang YF, Cheng Q, Jiang CM, An S, Xiao L, Gou YC, et al. The immune factors involved in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of Sjogren's syndrome. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:160491.
181. Carubbi F, Alunno A, Cipriani P, Di Benedetto P, Ruscitti P, Berardicurti O, et al. Is minor salivary gland biopsy more than a diagnostic tool in primary Sjögren's syndrome? Association between clinical, histopathological, and molecular features: a retrospective study. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(3):314-24.
182. Barone F, Bombardieri M, Manzo A, Blades MC, Morgan PR, Challacombe SJ, et al. Association of CXCL13 and CCL21 expression with the progressive organization of lymphoid-like structures in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1773-84.
183. Beckman KA, Luchs J, Milner MS. Making the diagnosis of Sjogren's syndrome in patients with dry eye. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:43-53.
184. Shen L, Suresh L, Lindemann M, Xuan J, Kowal P, Malyavantham K, et al. Novel autoantibodies in Sjogren's syndrome. *Clin Immunol.* 2012;145(3):251-5.
185. Chen W, Cao H, Lin J, Olsen N, Zheng SG. Biomarkers for Primary Sjogren's Syndrome. *Genomics, proteomics & bioinformatics.* 2015;13(4):219-23.
186. Backhaus MM, Behringer W, Beyer WF. *Klinikleitfaden Rheumatologie.* In: Bitsch T, editor. 4. Auflage ed. München, Deutschland 2018.
187. Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, Conrad K, Francescantonio PLC, Fritzler MJ, et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Annals of the rheumatic diseases.* 2019;78(7):879-89.
188. Bournia V-K, Vlachoyiannopoulos PG. Subgroups of Sjögren syndrome patients according to serological profiles. *Journal of autoimmunity.* 2012;39(1-2):15-26.
189. Fayyaz A, Kurien BT, Scofield RH. Autoantibodies in Sjogren's Syndrome. *Rheumatic diseases clinics of North America.* 2016;42(3):419-34.
190. Bombardieri M, Pitzalis C. Ectopic lymphoid neogenesis and lymphoid chemokines in Sjogren's syndrome: at the interplay between chronic inflammation, autoimmunity and lymphomagenesis. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13(10):1989-96.
191. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, Nordmark G, Warfvinge G, Liedholm R, et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases.* 2011;70(8):1363-8.
192. Cafaro G, Perricone C, Baldini C, Quartuccio L, Priori R, Carubbi F, et al. Significance of anti-La/SSB antibodies in primary Sjögren's syndrome patients with

- combined positivity for anti-Ro/SSA and salivary gland biopsy. *Clinical and experimental rheumatology*. 2020;38 Suppl 126(4):53-6.
193. Martel C, Gondran G, Launay D, Lalloué F, Palat S, Lambert M, et al. Active immunological profile is associated with systemic Sjögren's syndrome. *J Clin Immunol*. 2011;31(5):840-7.
 194. Maślińska M, Mańczak M, Kwiatkowska B, Ramsperger V, Shen L, Suresh L. IgA immunoglobulin isotype of rheumatoid factor in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int*. 2021;41(3):643-9.
 195. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, Priori R, Bartoloni E, Carubbi F, et al. Clinical and biological differences between cryoglobulinaemic and hypergammaglobulinaemic purpura in primary Sjögren's syndrome: results of a large multicentre study. *Scand J Rheumatol*. 2015;44(1):36-41.
 196. Imura T, Yamamoto K, Kanamori K, Mikami T, Yasuda H. Non-invasive ultrasonic measurement of the elastic properties of the human abdominal aorta. *Cardiovasc Res*. 1986;20(3):208-14.
 197. Vlachopoulos C, O'Rourke M, Nichols WW. McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles: CRC press; 2011.
 198. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357.
 199. Pereira T, Correia C, Cardoso J. Novel Methods for Pulse Wave Velocity Measurement. *J Med Biol Eng*. 2015;35(5):555-65.
 200. Triantafyllias K, de Blasi M, Lütgendorf F, Cavagna L, Stortz M, Weinmann-Menke J, et al. High cardiovascular risk in mixed connective tissue disease: evaluation of macrovascular involvement and its predictors by aortic pulse wave velocity. *Clinical and experimental rheumatology*. 2019;37(6):994-1002.
 201. Triantafyllias K, Stortz M, de Blasi M, Leistner C, Weinmann-Menke J, Schwarting A. Increased aortic stiffness in patients with fibromyalgia: results of a prospective study on carotid-femoral pulse wave velocity. *Clinical and experimental rheumatology*. 2019;37 Suppl 116(1):114-5.
 202. Stortz M, Triantafyllias K, Schwarting A, Weinmann-Menke J. Vascular stiffness: influencing factors on carotid-femoral pulse wave velocity in systemic lupus erythematosus. *Clinical and experimental rheumatology*. 2020;38(1):74-81.
 203. Triantafyllias K, De Blasi M, Hoffmann I, Thomaidis T, Drees P, Schwarting A. The count of tender rather than swollen joints correlates with aortic stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Springerplus*. 2016;5:428.
 204. Yong WC, Sanguankeo A, Upala S. Association between primary Sjögren's syndrome, cardiovascular and cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2018;36 Suppl 112(3):190-7.
 205. Hulthe J, Wikstrand J, Emanuelsson H, Wiklund O, de Feyter PJ, Wendelhag I. Atherosclerotic changes in the carotid artery bulb as measured by B-mode ultrasound are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Stroke*. 1997;28(6):1189-94.
 206. Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, Hackam DG, Galil R, Lohmann T. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke*. 2002;33(12):2916-22.

207. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):128-33.
208. Zardi EM, Basta F, Afeltra A. Levels of Vitamin D, Disease Activity and Subclinical Atherosclerosis in Post-menopausal Women with Sjögren's Syndrome: Does a Link Exist? *In Vivo*. 2016;30(5):721-5.
209. Zardi EM, Sambataro G, Basta F, Margiotta DP, Afeltra AM. Subclinical carotid atherosclerosis in elderly patients with primary Sjögren syndrome: a duplex Doppler sonographic study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014;27(4):645-51.
210. Lee KY, Sohn YH, Baik JS, Kim GW, Kim JS. Arterial pulsatility as an index of cerebral microangiopathy in diabetes. *Stroke*. 2000;31(5):1111-5.
211. Chuang SY, Cheng HM, Bai CH, Yeh WT, Chen JR, Pan WH. Blood Pressure, Carotid Flow Pulsatility, and the Risk of Stroke: A Community-Based Study. *Stroke*. 2016;47(9):2262-8.
212. Brito-Zerón 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 Sjögren's syndrome. *RMD Open*. 2019;5(2):e001064.
213. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *Jama*. 2010;304(4):452-60.
214. Valim V, Trevisani VF, Pasoto SG, Serrano EV, Ribeiro SL, Fidelix TS, et al. Recommendations for the treatment of Sjögren's syndrome. *Rev Bras Reumatol*. 2015;55(5):446-57.
215. Saraux A, Pers JO, Devauchelle-Pensec V. Treatment of primary Sjogren syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(8):456-71.
216. Furness S, Bryan G, McMillan R, Worthington HV. Interventions for the management of dry mouth: non-pharmacological interventions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(8).
217. Haldorsen K, Moen K, Jacobsen H, Jonsson R, Brun JG. Exocrine function in primary Sjögren syndrome: natural course and prognostic factors. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(7):949-54.
218. Pucker AD, Ng SM, Nichols JJ. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(2).
219. Leonardi A, Van Setten G, Amrane M, Ismail D, Garrigue JS, Figueiredo FC, et al. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial. *Eur J Ophthalmol*. 2016;26(4):287-96.
220. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *CsA Phase 3 Study Group*. *Ophthalmology*. 2000;107(4):631-9.
221. Fox PC, Datiles M, Atkinson JC, Macynski AA, Scott J, Fletcher D, et al. Prednisone and piroxicam for treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology*. 1993;11(2):149-56.
222. Price EJ, Rauz S, Tappuni AR, Sutcliffe N, Hackett KL, Barone F, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatology*. 2017;56(10):e24-e48.
223. Rihl M, Ulbricht K, Schmidt RE, Witte T. Treatment of sicca symptoms with hydroxychloroquine in patients with Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(7):796-9.

224. Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, Moutsopoulos HM. Methotrexate in primary Sjögren's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology*. 1996;14(5):555-8.
225. Price EJ, Rigby SP, Clancy U, Venables PJ. A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 1998;25(5):896-9.
226. Drosos AA, Skopouli FN, Costopoulos JS, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Cyclosporin A (CyA) in primary Sjögren's syndrome: a double blind study. *Annals of the rheumatic diseases*. 1986;45(9):732-5.
227. Letaief H, Lukas C, Barnetche T, Gaujoux-Viala C, Combe B, Morel J. Efficacy and safety of biological DMARDs modulating B cells in primary Sjögren's syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2018;85(1):15-22.
228. Carubbi F, Cipriani P, Marrelli A, Benedetto P, Ruscitti P, Berardicurti O, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjögren's syndrome: a prospective, multi-center, follow-up study. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R172.
229. Mariette X, Seror R, Quartuccio L, Baron G, Salvin S, Fabris M, et al. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(3):526-31.
230. Meiners PM, Vissink A, Kroese FG, Spijkervet FK, Smitt-Kamminga NS, Abdulahad WH, et al. Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjögren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study). *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(7):1393-6.
231. Adler S, Körner M, Förger F, Huscher D, Caversaccio MD, Villiger PM. Evaluation of histologic, serologic, and clinical changes in response to abatacept treatment of primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(11):1862-8.
232. Zandbelt MM, de Wilde P, van Damme P, Hoyng CB, van de Putte L, van den Hoogen F. Etanercept in the treatment of patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *J Rheumatol*. 2004;31(1):96-101.
233. Papas AS, Sherrer YS, Charney M, Golden HE, Medsger TA, Jr., Walsh BT, et al. Successful Treatment of Dry Mouth and Dry Eye Symptoms in Sjögren's Syndrome Patients With Oral Pilocarpine: A Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Adjustment Study. *J Clin Rheumatol*. 2004;10(4):169-77.
234. Fauchais AL, Ouattara B, Gondran G, Lalloué F, Petit D, Ly K, et al. Articular manifestations in primary Sjögren's syndrome: clinical significance and prognosis of 188 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(6):1164-72.
235. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445-8.
236. Hickson SS, Butlin M, Broad J, Avolio AP, Wilkinson IB, McEniery CM. Validity and repeatability of the Vicorder apparatus: a comparison with the SphygmoCor device. *Hypertens Res*. 2009;32(12):1079-85.
237. Ji H, Xiong J, Yu S, Chi C, Bai B, Teliewubai J, et al. Measuring the Carotid to Femoral Pulse Wave Velocity (Cf-PWV) to Evaluate Arterial Stiffness. *J Vis Exp*. 2018(135).
238. THOMPSON RS, TRUDINGER BJ, COOK CM. Doppler ultrasound waveform indices: A/B ratio, pulsatility index and Pourcelot ratio. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1988;95(6):581-8.
239. Beasley MG, Blau JN, Gosling RG. Changes in internal carotid artery flow velocities with cerebral vasodilation and constriction. *Stroke*. 1979;10(3):331-5.

240. Shen J, Lam SH, Shang Q, Wong CK, Li EK, Wong P, et al. Underestimation of Risk of Carotid Subclinical Atherosclerosis by Cardiovascular Risk Scores in Patients with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2018;45(2):218-26.
241. Ozen G, Sunbul M, Atagunduz P, Direskeneli H, Tigen K, Inanc N. The 2013 ACC/AHA 10-year atherosclerotic cardiovascular disease risk index is better than SCORE and QRisk II in rheumatoid arthritis: is it enough? *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(3):513-22.
242. Skelly AC, Dettori JR, Brodt ED. Assessing bias: the importance of considering confounding. *Evid Based Spine Care J*. 2012;3(1):9-12.
243. Berardicurti O, Ruscitti P, Di Benedetto P, D'Andrea S, Navarini L, Marino A, et al. Association Between Minor Salivary Gland Biopsy During Sjögren's Syndrome and Serologic Biomarkers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2021;12:686457.
244. Baldini C, Luciano N, Tarantini G, Pascale R, Sernissi F, Mosca M, et al. Salivary gland ultrasonography: a highly specific tool for the early diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):146.
245. Park Y, Lee J, Koh JH, Choe JY, Sung YK, Lee SS, et al. Positive histopathologic assessment in salivary glands shows little impact on clinical features of established primary Sjögren's syndrome in a Korean population. *Clinical and experimental rheumatology*. 2020;38 Suppl 126(4):158-65.
246. Sharma R, Chaudhari KS, Kurien BT, Grundahl K, Radfar L, Lewis DM, et al. Sjogren Syndrome without Focal Lymphocytic Infiltration of the Salivary Glands. *J Rheumatol*. 2020;47(3):394-9.
247. Panchovska M. Questions From Patients and Doctors on Negative Minor Salivary Gland Biopsy in Sjögren Syndrome. *J Rheumatol*. 2021;48(1):149.
248. Jonsson R, Kroneld U, Backman K, Magnusson B, Tarkowski A. Progression of sialadenitis in Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1993;32(7):578-81.
249. Aeby M, Maurer B, Distler O, editors. *Das primäre Sjögren-Syndrom—eine Systemerkrankung: Teil 1*. Swiss Medical Forum; 2017: EMH Media.
250. Bunya VY, Bhosai SJ, Heidenreich AM, Kitagawa K, Larkin GB, Lietman TM, et al. Association of Dry Eye Tests With Extraocular Signs Among 3514 Participants in the Sjögren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol*. 2016;172:87-93.
251. van Nimwegen JF, van Ginkel MS, Arends S, Haacke EA, van der Vegt B, Sillevius Smitt-Kamminga N, et al. Validation of the ACR-EULAR criteria for primary Sjögren's syndrome in a Dutch prospective diagnostic cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(5):818-25.
252. Gottenberg JE, Ravaud P, Puéchal X, Le Guern V, Sibilia J, Goeb V, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *Jama*. 2014;312(3):249-58.
253. Gu YY, Jiang YH, Bao CD. [Labial salivary gland biopsy in the diagnosis of Sjogren's syndrome]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 1994;33(9):597-600.
254. Fei YY, Li XM, Lin DF, Li MT, Zhang W, Zhang X, et al. [Importance of salivary gland focus score in the diagnosis of Sjögren's syndrome]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2013;93(13):976-9.
255. Moutsopoulos HM, Webber BL, Vlagopoulos TP, Chused TM, Decker JL. Differences in the clinical manifestations of sicca syndrome in the presence and absence of rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 1979;66(5):733-6.

256. Manfrè V, Cafaro G, Riccucci I, Zabotti A, Perricone C, Bootsma H, et al. One year in review 2020: comorbidities, diagnosis and treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology*. 2020;38 Suppl 126(4):10-22.
257. Sezis Demirci M, Karabulut G, Gungor O, Celtik A, Ok E, Kabasakal Y. Is There an Increased Arterial Stiffness in Patients with Primary Sjögren's Syndrome? *Intern Med*. 2016;55(5):455-9.
258. Novella-Navarro M, Cabrera-Alarcón JL, Rosales-Alexander JL, González-Martín JJ, Carrión O, Peña PG. Primary Sjögren's syndrome as independent risk factor for subclinical atherosclerosis. *Eur J Rheumatol*. 2022;9(1):20-5.
259. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation*. 2002;106(12):1439-41.
260. Jain S, Khera R, Corrales-Medina VF, Townsend RR, Chirinos JA. "Inflammation and arterial stiffness in humans". *Atherosclerosis*. 2014;237(2):381-90.
261. Tam LS, Shang Q, Li EK, Wang S, Li RJ, Lee KL, et al. Infliximab is associated with improvement in arterial stiffness in patients with early rheumatoid arthritis -- a randomized trial. *J Rheumatol*. 2012;39(12):2267-75.
262. Wong M, Oakley SP, Young L, Jiang BY, Wierzbicki A, Panayi G, et al. Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(8):1277-84.
263. Bruno RM, Duranti E, Ippolito C, Segnani C, Bernardini N, Di Candio G, et al. Different Impact of Essential Hypertension on Structural and Functional Age-Related Vascular Changes. *Hypertension*. 2017;69(1):71-8.
264. Diaz A, Tringler M, Wray S, Ramirez AJ, Cabrera Fischer EI. The effects of age on pulse wave velocity in untreated hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(2):258-65.
265. Sillesen H, Muntendam P, Adourian A, Entekin R, Garcia M, Falk E, et al. Carotid plaque burden as a measure of subclinical atherosclerosis: comparison with other tests for subclinical arterial disease in the High Risk Plaque BiImage study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(7):681-9.
266. Sabio JM, Sánchez-Berná I, Martínez-Bordonado J, Vargas-Hitos JA, Navarrete-Navarrete N, Expósito Ruíz M, et al. Prevalence of and factors associated with increased arterial stiffness in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(4):554-62.
267. Goldenberg DL. Overview of chronic widespread (centralized) pain in the rheumatic diseases. 2019.
268. Gau SY, Leong PY, Lin CL, Tsou HK, Wei JC. Higher Risk for Sjögren's Syndrome in Patients With Fibromyalgia: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Front Immunol*. 2021;12:640618.

8. Anhang

Anhangsverzeichnis

Zu 2.6.1.1.	133
Zu 2.6.2.	133
Zu 4.1.	134
Zu 4.2.2.	135
Zu 4.2.3.	140
Zu 4.3.	141

Zu 2.6.1.1.

Tabelle Anhang 1: Screening-Fragebögen von Vitali et al. (24)

Table 2 Questionnaire for oral involvement in Sjögren's syndrome

1 Have you had a daily feeling of dry mouth for \geq three months?	Y/N/DK
2 Do you have difficulties in swallowing dry food (for instance, crackers) because of dryness of your mouth?	Y/N/DK
3 Do you carry water or a saliva substitute or do you need water or a saliva substitute at night?	Y/N/DK
4 Have you had recurrently or persistently swollen salivary glands as an adult?	Y/N/DK
5 Do you frequently drink liquids to aid in swallowing dry food?	Y/N/DK
6 Does your mouth feel dry when eating or breathing?	Y/N/DK
7 Have you ever had a fungal infection in your mouth?	Y/N/DK

Y = yes; N = no, DK = don't know.

Table 1 Questionnaire for eye involvement in Sjögren's syndrome

1 Do you have daily, persistent, bothersome dry eyes? (for more than three months)	Y/N/DK
2 Symptoms:	Y/N/DK
burning	Y/N/DK
foreign body sensation	Y/N/DK
intolerance to smoke, draft, light	Y/N/DK
sticky sensation	Y/N/DK
red eyes	Y/N/DK
disturbed vision	Y/N/DK
itching	Y/N/DK
do you use (or have you used) contact lenses? if yes, are you (or have you been) intolerant?	Y/N/DK
3 Do you use tear substitutes more than three times a day?	Y/N/DK
4 Have you observed persistent or recurrent tear gland enlargement as an adult	Y/N/DK

Y = yes; N = no, DK = don't know.

Zu 2.6.2.

Tabelle Anhang 2: Klassifikationssystem von Chisholm und Mason (166)

TABLE I

GRADING STANDARD FOR LABIAL SALIVARY GLAND BIOPSY

<i>Grade</i>	<i>Lymphocytes per 4 sq mm of Salivary Tissue</i>
0	Absent
1	Slight infiltrate
2	Moderate infiltrate or less than one focus ¹
3	One focus
4	More than one focus

¹Focus = an aggregate of 50 or more lymphocytes and histiocytes.

Zu 4.1.

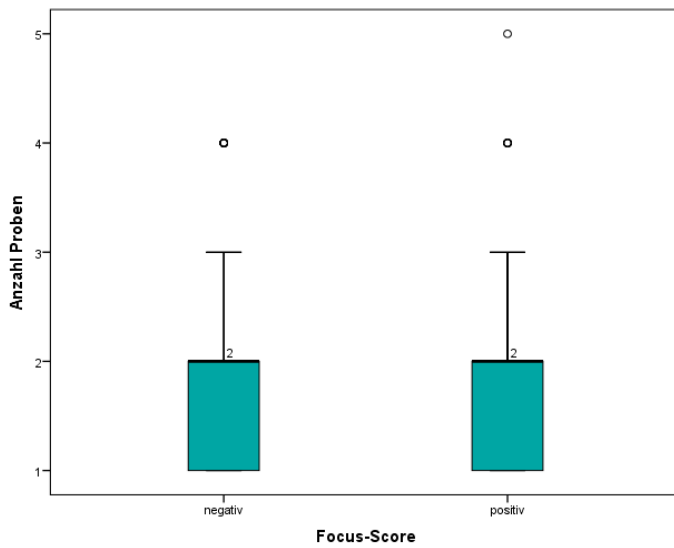


Abbildung Anhang 1: Anzahl der Proben bei positivem und negativem Focus-Score

○: Ausreißer

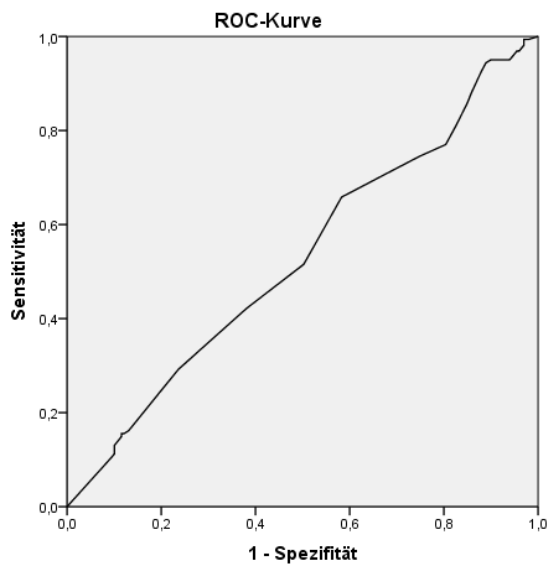
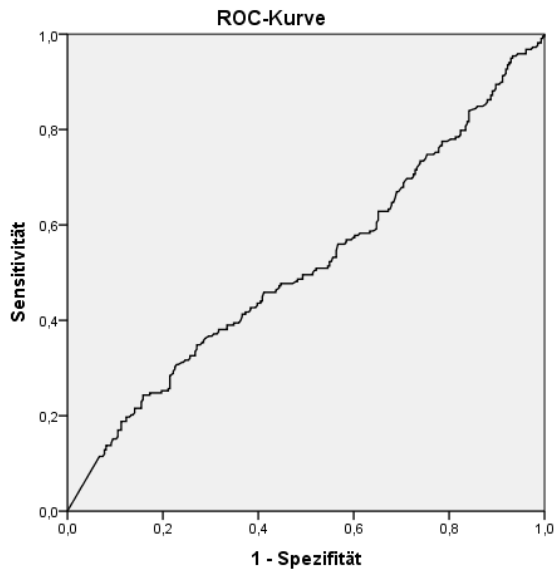


Abbildung Anhang 2: ROC-Analyse Schirmer-Test (niedrigster Wert)

$AUC = 0,528$; $p = 0,318$; $N(\text{positiv}) = 161$; $N(\text{negativ}) = 199$



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung Anhang 3: ROC-Analyse Saxon-Test-Differenz

AUC = 0,514, $p = 0,703$; N (negativ) = 284, N (positiv) = 218

Zu 4.2.2.

Tabelle Anhang 3: Assoziation von immunhistochemischen Markern CD3 und CD20 mit laborchemischen und patientenbezogenen Charakteristika

	CD3		CD20	
	<i>rho</i> / Median (IQR)	<i>p</i>	<i>rho</i> / Median (IQR)	<i>p</i>
Alter † (Jahren)	0,125	0,010 *	0,119	0,015 *
Geschlecht				
weiblich	56 (25 – 100)	0,606	17 (4 – 55)	0,734
männlich	50 (22 – 75)		17 (3 – 53)	
Arterieller Hypertonus				
ja	54,5 (30 – 100)	0,327	17 (5 – 52)	0,722
nein	56 (20 – 100)		17 (4 – 58,75)	
Diabetes mellitus II				
ja	59,5 (50 – 135)	0,095	30 (7,5 – 90)	0,082
nein	54 (23 – 100)		15 (4 – 53)	
Hyperlipidämie				
ja	50 (20 – 100)	0,062	12 (4 – 50)	0,016 *
nein	58 (30 – 120)		20 (5 – 70)	
Raucher				
ja	50 (20 – 74,5)	0,022 *	10 (1 – 23)	< 0,001
nein/ex	59 (27 – 105)		20 (5 – 64)	***
HDL † (mg/dl)	-0,058	0,271	-0,059	0,268
LDL † (mg/dl)	-0,136	0,010 *	-0,140	0,008 **
Gesamt-Cholesterin † (mg/dl)	-0,174	0,001 **	-0,172	0,001 **

	CD3		CD20	
Systolischer Blutdruck † (mmHg)	-0,028	0,818	-0,076	0,524
Diastolischer Blutdruck † (mmHg)	-0,180	0,130	-0,293	0,012 *
Drüsenfläche ‡ (mm ²)	0,228	< 0,001 ***	0,208	< 0,001 ***
Anzahl der Proben ‡	0,144	0,005 **	0,115	0,025 *
Focus-Score	0,659	< 0,001 ***	0,692	< 0,001 ***
ENA-Screen positiv negativ	60 (31,5 – 120) 50 (20 – 100)	0,030 *	37 (11 – 91,5) 12 (3 – 50)	< 0,001 ***
SSA-Antikörper positiv negativ	69 (40 – 195) 50 (20 – 100)	0,002 **	50 (14 – 112) 12 (3 – 48)	< 0,001 ***
SSB-Antikörper positiv negativ	100 (44 – 375) 53 (23,25 – 100)	0,004 **	40 (11 – 192,5) 15 (4 – 51)	0,039 *
Rheumafaktor positiv negativ	67,5 (50 – 150) 50 (20 – 80)	< 0,001 ***	42 (10 – 131) 12 (2,5 – 40,5)	< 0,001 ***
Hypergamma- globulinämie positiv negativ	70 (43 – 135) 60 (20 – 100)	0,009 **	50 (14,3–111,5) 12 (2 – 50)	< 0,001 ***
BSG ‡ (mm/h)	0,195	< 0,001 ***	0,233	< 0,001 ***
CRP ‡ (mg/l)	0,052	0,307	0,108	0,035 *
ANA ‡ (Titer)	0,109	0,038 *	0,229	< 0,001 ***
Saxon-Test positiv negativ	50 (25,5 – 100) 50 (20 – 84,75)	0,548	18,5 (5 – 50) 12 (4,25 – 55)	0,757
Saxon-Test Differenz ‡ (g)	-0,068	0,228	-0,021	0,715
Schirmer-Test positiv negativ	57 (27 – 100) 56 (20 – 100)	0,963	17 (5 – 70) 16,5 (5 – 50)	0,582
Schirmer-Test ‡ (niedrigster Wert (mm))	0,046	0,430	-0,008	0,896

	CD3		CD20	
Sicca-Symptome ja nein	57 (26,5 – 100) 50 (20 – 63,5)	0,199	17 (4,25 – 55) 18 (2 – 50)	0,479
Systemische Beteiligung ja nein	57,5 (20 – 100) 54 (27 – 100)	0,956	14 (2 – 73,75) 19 (5 – 50)	0,807
Hämato-logische Beteiligung ‡ LK-Schwellung Häm. Erkrankung keine	53,5 (13,5 – 115) 95 (35 – 127,5) 55 (26 – 100)	0,947	10 (1 – 57,5) 40 (2,5 – 322,5) 17 (5 – 52)	0,033 *
Glanduläre Beteiligung ja nein	100 (60 – 287,5) 55 (23 – 100)	0,025 *	100 (10 – 300) 16,5 (4 – 52,75)	0,091
Glucocorticoide ja nein	56,5 (26,3 – 115) 55 (24 – 100)	0,542	20 (3 – 61,75) 15 (4,4 – 50)	0,396
DMARD ja nein	57 (30 – 87) 54 (23 – 100)	0,710	20 (3 – 55) 15,5 (4,8 – 51,3)	0,704
Weitere Autoimmun- erkrankungen ja nein	50 (20 – 100) 57 (25 – 100)	0,368	10 (3 – 42) 19,5 (4 – 55)	0,199

‡ Nicht-normalverteilt. † Normalverteilt. * - *** Signifikanz zwischen den Gruppen. P: Signifikanz; IQR: Interquartil-Range; HDL: High-density Lipoprotein; LDL: Low-density Lipoprotein; ENA: Extrahierbares nukleäres Antigen; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP: C-reaktives Protein; ANA: Antinukleäre Antikörper; LK: Lymphknoten; DMARD: Disease modifying antirheumatic drugs.

Tabelle Anhang 4: Assoziation von immunhistochemischen Markern CD21 und IgG4 mit laborchemischen und patientenbezogenen Charakteristika

	CD21		IgG4	
	<i>rho / Median (IQR)</i>	<i>p</i>	<i>rho / Median (IQR)</i>	<i>p</i>
Alter † (Jahren)	0,119	0,015 *	0,119	0,015 *
Geschlecht weiblich männlich	0 (0 – 0) 0 (0 – 0)	0,717	0 (0 – 0) 0 (0 – 0)	0,717
Arterieller Hypertonus ja nein	0 (0 – 0) 0 (0 – 0)	0,584	0 (0 – 0) 0 (0 – 0)	0,584

	CD21		IgG4	
Diabetes mellitus II				
ja	0 (0 - 0)	0,003 **	0 (0 - 0)	0,003 **
nein	0 (0 - 0)		0 (0 - 0)	
Hyperlipidämie				
ja	0 (0 - 0)	0,229	0 (0 - 0)	0,229
nein	0 (0 - 0)		0 (0 - 0)	
Raucher				
ja	0 (0 - 0)	0,107	0 (0 - 0)	0,107
nein/ex	0 (0 - 0)		0 (0 - 0)	
HDL † (mg/dl)	-0,045	0,396	-0,045	0,396
LDL † (mg/dl)	-0,045	0,403	-0,045	0,403
Gesamt-Cholesterin † (mg/dl)	-0,080	0,120	-0,080	0,120
Systolischer Blutdruck † (mmHg)	0,125	0,303	0,125	0,303
Diastolischer Blutdruck † (mmHg)	-0,049	0,684	-0,049	0,684
Drüsenfläche ‡ (mm ²)	0,038	0,461	0,038	0,461
Anzahl der Proben ‡	0,048	0,357	0,048	0,357
Focus-Score	0,292	< 0,001 ***	0,292	< 0,001 ***
ENA-Screen				
positiv	0 (0 - 0)	0,061	0 (0 - 0)	0,061
negativ	0 (0 - 0)		0 (0 - 0)	
SSA-Antikörper				
positiv	0 (0 - 0)	0,009 **	0 (0 - 0)	0,009 **
negativ	0 (0 - 0)		0 (0 - 0)	
SSB-Antikörper				
positiv	0 (0 - 0)	0,003 **	0 (0 - 0)	0,003 **
negativ	0 (0 - 0)		0 (0 - 0)	
Rheumafaktor				
positiv	0 (0 - 0)	0,047 *	0 (0 - 0)	0,047 *
negativ	0 (0 - 0)		0 (0 - 0)	
Hypergamma-globulinämie				
positiv	0 (0 - 0)	0,586	0 (0 - 0)	0,586
negativ	0 (0 - 0)		0 (0 - 0)	
BSG ‡ (mm/h)	0,122	0,019 *	0,122	0,019 *
CRP ‡ (mg/l)	0,049	0,345	0,049	0,345
ANA ‡ (Titer)	0,018	0,741	0,018	0,741

	CD21		IgG4	
Saxon-Test positiv	0 (0 - 0)	0,990	0 (0 - 0)	0,990
negativ	0 (0 - 0)		0 (0 - 0)	
Saxon-Test Differenz ‡ (g)	-0.008	0,888	-0.008	0,888
Schirmer-Test positiv	0 (0 - 0)	0,080	0 (0 - 0)	0,080
negativ	0 (0 - 0)		0 (0 - 0)	
Schirmer-Test ‡ (niedrigster Wert (mm))	-0.096	0,104	-0.096	0,104
Sicca-Symptome ja	0 (0 - 0)	0,276	0 (0 - 0)	0,276
nein	0 (0 - 0)		0 (0 - 0)	
Systemische Beteiligung ja	0 (0 - 0)	0,060	0 (0 - 0)	0,060
nein	0 (0 - 0)		0 (0 - 0)	
Hämato-logische Beteiligung ‡ LK-Schwellung Häm. Erkrankung keine	0 (0 - 0) 0 (0 - 0) 0 (0 - 0)	0,978	0 (0 - 0) 0 (0 - 0) 0 (0 - 0)	0,978
Glanduläre Beteiligung ja	0 (0 - 0)	0,296	0 (0 - 0)	0,296
nein	0 (0 - 0)		0 (0 - 0)	
Glucocorticoide ja	0 (0 - 0)	0,352	0 (0 - 0)	0,352
nein	0 (0 - 0)		0 (0 - 0)	
DMARD ja	0 (0 - 0)	0,272	0 (0 - 0)	0,272
nein	0 (0 - 0)		0 (0 - 0)	
Weitere Autoimmun- erkrankungen ja	0 (0 - 0)	0,168	0 (0 - 0)	0,168
nein	0 (0 - 0)		0 (0 - 0)	

‡ Nicht-normalverteilt. † Normalverteilt. * - *** Signifikanz zwischen den Gruppen. P: Signifikanz; IQR: Interquartil-Range; HDL: High-density Lipoprotein; LDL: Low-density Lipoprotein; ENA: Extrahierbares nukleäres Antigen; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP: C-reaktives Protein; ANA: Antinukleäre Antikörper; LK: Lymphknoten; DMARD: Disease modifying antirheumatic drugs.

Zu 4.2.3.

Tabelle Anhang 5: Kreuztabelle ENA-Screen * Focus-Score

			Focus-Score		Gesamt
			negativ	positiv	
ENA-Screen	negativ	Anzahl	288	143	431
		% innerhalb von ENA-Screen	66,8 %	33,2 %	100,0 %
	positiv	Anzahl	58	132	190
		% innerhalb von ENA-Screen	30,5 %	69,5 %	100,0 %
Gesamt		Anzahl	346	275	621
		% innerhalb von ENA-Screen	55,7 %	44,3 %	100,0 %

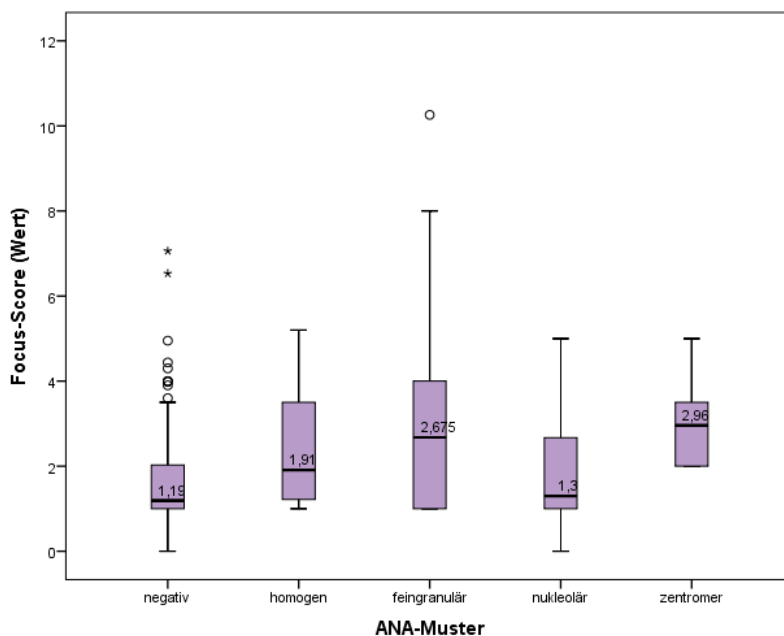


Abbildung Anhang 4: Höhe des Focus-Scores in Bezug auf das ANA-Muster in der Subgruppe primäres Sjögren-Syndrom

Tabelle Anhang 6: Anzahl ANA-Muster in der Subgruppe primäres Sjögren-Syndrom

ANA-Muster	Anzahl
negativ	80
homogen	12
feingranulär	44
nukleolär	21
zentromer	5

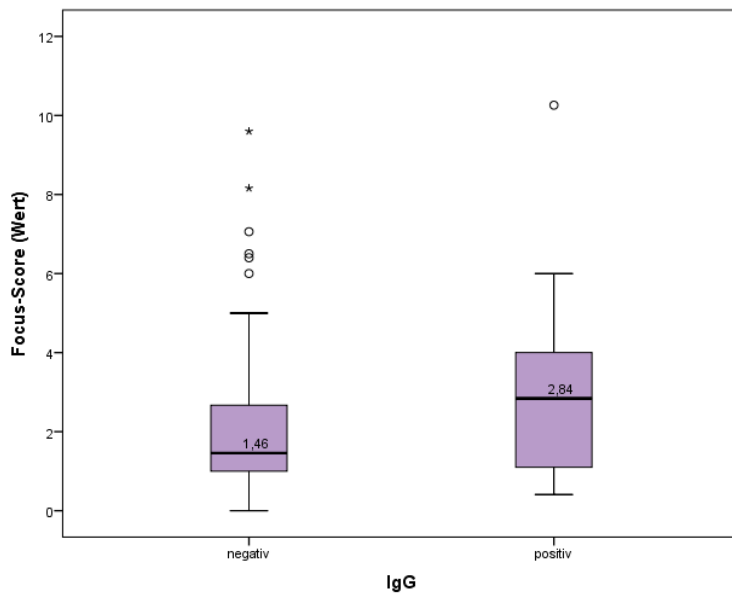


Abbildung Anhang 5: Höhe des Focus-Scores in Bezug auf IgG in der Subgruppe des primären Sjögren-Syndroms

°: Ausreißer

Zu 4.3.

Tabelle Angang 7: Assoziationen zwischen ACC (RI und PI) und Patientencharakteristika

	ACC			
	RI †		PI ‡	
	<i>rho/r</i>	<i>p</i>	<i>rho/r</i>	<i>p</i>
Alter † (Jahre)	0,097	0,520	0,117	0,446
HDL † (mg/dl)	-0,207	0,301	-0,063	0,760
LDL † (mg/dl)	-0,385	0,047*	-0,340	0,090
Gesamt-Cholesterin † (mg/dl)	-0,252	0,092	-0,196	0,198
Systolischer Blutdruck † (mmHg)	0,251	0,092	0,203	0,180
Diastolischer Blutdruck † (mmHg)	0,188	0,217	0,196	0,203
Rheumafaktor ‡	-0,50	0,748	-0,170	0,280
BSG ‡ (mm/h)	0,245	0,101	0,151	0,322
CRP ‡ (mg/l)	0,152	0,313	0,017	0,913
ANA ‡ (Titer)	0,232	0,150	0,121	0,463
Saxon-Test-Differenz ‡ (g)	0,014	0,950	0,189	0,388
Schirmer-Test ‡ (niedrigster Wert (mm))	0,178	0,405	0,189	0,376
mSCORE ‡ (%)	0,139	0,404	0,035	0,839
	<i>Mittelwert (SD)</i>	<i>p</i>	<i>Mittelwert (SD)</i>	<i>p</i>
Geschlecht		0,095		0,210
Weiblich	0,75 (0,10)		1,71 (0,48)	
Männlich	0,87 (0,28)		2,11 (1,12)	

	ACC			
	RI †		PI ‡	
Arterielle Hypertension		0,003**		0,001**
Ja	0,84 (0,19)		2,18 (0,30)	
Nein	0,73 (0,06)		1,59 (0,30)	
Diabetes Mellitus 2		0,669		0,778
Ja	0,78 (0,06)		1,66 (0,38)	
Nein	0,75 (0,12)		1,74 (0,55)	
Hyperlipidämie		0,075		0,071
Ja	0,72 (0,07)		1,59 (0,31)	
Nein	0,79 (0,15)		1,87 (0,66)	
Raucher		0,944		0,632
Ja	0,75 (0,18)		1,65 (0,75)	
Nein/Ex	0,76 (0,11)		1,75 (0,48)	
ENA-Screen		0,576		0,314
Positiv	0,75 (0,11)		1,67 (0,52)	
Negativ	0,77 (0,14)		1,85 (0,57)	
SSA-Antikörper		0,536		0,289
Positiv	0,75 (0,12)		1,67 (0,53)	
Negativ	0,77 (0,14)		1,86 (0,55)	
SSB-Antikörper		0,130		0,040*
Positiv	0,70 (0,06)		1,44 (0,24)	
Negativ	0,77 (0,13)		1,83 (0,59)	
Hypergammaglobulinämie		0,404		0,442
Positiv	0,81 (0,20)		1,98 (0,92)	
Negativ	0,76 (0,11)		1,77 (0,47)	
Saxon-Test		0,399		0,513
Positiv	0,74 (0,79)		1,69 (0,59)	
Negativ	0,78 (0,14)		1,86 (0,58)	
Schirmer-Test		0,968		0,914
Positiv	0,75 (0,12)		1,72 (0,58)	
Negativ	0,75 (0,06)		1,76 (0,49)	
Sicca-Symptome		0,751		0,601
Ja	0,75 (0,12)		1,72 (0,54)	
Nein	0,78 (0,06)		1,89 (0,46)	
Systemische Beteiligung		0,125		0,198
Ja	0,78 (0,15)		1,84 (0,64)	
Nein	0,73 (0,08)		1,63 (0,38)	
Hämatologische Beteiligung ‡		0,609		0,840
Lymphknotenschwellung	0,80 (0,18)		1,80 (0,67)	
Hämatologische Erkrankung	0,73 (0,06)		1,54 (0,14)	
Nein	0,75 (0,11)		1,75 (0,54)	
Glanduläre Beteiligung		0,258		0,613
Ja	0,83 (0,25)		1,88 (1,01)	
Nein	0,75 (0,11)		1,73 (0,49)	
Glucocorticoid-Therapie		0,079		0,133
Ja	0,71 (0,08)		1,55 (0,37)	
Nein	0,76 (0,11)		1,70 (0,46)	

	ACC			
	RI †		PI ‡	
DMARD		0,211		0,087
Ja	0,73 (0,08)		1,58 (0,36)	
Nein	0,78 (0,14)		1,86 (0,63)	
Weitere Autoimmunerkrankungen		0,268		0,221
Ja	0,71 (0,05)		1,51 (0,27)	
Nein	0,76 (0,13)		0,18(0,58)	

‡ Nicht-normalverteilt. † Normalverteilt. * - *** Signifikanz zwischen den Gruppen. rho: Spearman; r: Pearson; p: Signifikanz; SD: Standardabweichung; HDL: High-density Lipoprotein; LDL: Low-density Lipoprotein; ENA: Extrahierbares nukleäres Antigen; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP: C-reaktives Protein; ANA: Antinukleäre Antikörper; DMARD: Disease modifying antirheumatic drugs; ACC: Arteria carotis communis; RI: Resistance-Index; PI: Pulsatility-Index; mSCORE: modifizierte Systemic COronary Risk Evaluation.

Tabelle Angang 8: Assoziationen zwischen ACI (RI und PI) und Patientencharakteristika

	ACI			
	RI †		PI ‡	
	rho/r	p	rho/r	p
Alter † (Jahre)	0,481	0,002**	0,457	0,003**
HDL † (mg/dl)	0,002	0,992	-0,091	0,689
LDL † (mg/dl)	-0,228	0,307	-0,252	0,258
Gesamt-Cholesterin † (mg/dl)	-0,103	0,529	-0,093	0,570
Systolischer Blutdruck † (mmHg)	0,465	0,002**	0,442	0,004**
Diastolischer Blutdruck † (mmHg)	0,210	0,198	0,217	0,185
Rheumafaktor ‡	-0,113	0,499	-0,204	0,220
BSG ‡ (mm/h)	-0,040	0,805	-0,021	0,897
CRP ‡ (mg/l)	0,112	0,492	0,071	0,662
ANA ‡ (Titer)	-0,031	0,858	-0,086	0,624
Saxon-Test-Differenz‡ (g)	0,052	0,827	0,106	0,657
Schirmer-Test ‡ (niedrigster Wert (mm))	-0,094	0,676	-0,145	0,520
mSCORE ‡ (%)	0,420	0,015*	0,354	0,044*
	<i>Mittelwert (SD)</i>	<i>p</i>	<i>Mittelwert (SD)</i>	<i>p</i>
Geschlecht		0,805		0,777
Weiblich	0,63 (0,11)		1,11 (0,31)	
Männlich	0,60 (-)		1,02 (-)	
Arterielle Hypertension		0,080		0,049*
Ja	0,68 (0,07)		1,27 (0,27)	
Nein	0,61 (0,11)		1,05 (0,31)	
Diabetes Mellitus 2		0,491		0,329
Ja	0,67 (0,02)		1,26 (0,06)	
Nein	0,62 (0,11)		1,10 (0,32)	
Hyperlipidämie		0,891		0,818
Ja	0,62 (0,12)		1,10 (0,31)	
Nein	0,63 (0,09)		1,12 (0,31)	

	ACI			
	RI †		PI ‡	
Raucher		0,303		0,242
Ja	0,59 (0,11)		0,98 (0,28)	
Nein/Ex	0,63 (0,10)		1,14 (0,31)	
ENA-Screen		0,491		0,852
Positiv	0,63 (0,11)		1,11 (0,32)	
Negativ	0,61 (0,11)		1,09 (0,33)	
SSA-Antikörper		0,655		0,539
Positiv	0,62 (0,08)		1,08 (0,28)	
Negativ	0,63 (0,15)		1,15 (0,38)	
SSB-Antikörper		0,276		0,083
Positiv	0,59 (0,06)		0,95 (0,15)	
Negativ	0,64 (0,12)		1,15 (0,35)	
Hypergammaglobulinämie		0,559		0,569
Positiv	0,61 (0,10)		1,08 (0,38)	
Negativ	0,65 (0,12)		1,17 (0,34)	
Saxon-Test		0,760		0,817
Positiv	0,64 (0,07)		1,14 (0,28)	
Negativ	0,65 (0,16)		1,17 (0,39)	
Schirmer-Test		0,938		0,889
Positiv	0,64 (0,11)		1,14 (0,30)	
Negativ	0,65 (0,12)		1,11 (0,38)	
Sicca-Symptome		0,311		0,270
Ja	0,62 (0,11)		1,10 (0,31)	
Nein	0,70 (0,03)		1,35 (0,12)	
Systemische Beteiligung		0,593		0,755
Ja	0,64 (0,13)		1,12 (0,36)	
Nein	0,62 (0,08)		1,09 (0,25)	
Hämatologische Beteiligung ‡		0,778		0,647
Lymphknotenschwellung	0,62 (0,18)		1,00 (0,43)	
Hämatologische Erkrankung	0,68 (0,02)		1,16 (0,02)	
Nein	0,62 (0,09)		1,12 (0,30)	
Glanduläre Beteiligung		0,883		0,727
Ja	0,61 (0,92)		1,04 (0,26)	
Nein	0,62 (0,11)		1,10 (0,32)	
Glucocorticoid-Therapie		0,410		0,384
Ja	0,61 (0,10)		1,05 (0,32)	
Nein	0,64 (0,11)		1,12 (0,28)	
DMARD		0,985		0,999
Ja	0,63 (0,09)		1,11 (0,31)	
Nein	0,63 (0,12)		1,11 (0,32)	
Weitere		0,011*		0,008**
Autoimmunerkrankungen				
Ja	0,54 (0,04)		0,84 (0,12)	
Nein	0,65 (0,11)		1,17 (0,32)	

‡ Nicht-normalverteilt. † Normalverteilt. * - *** Signifikanz zwischen den Gruppen. rho: Spearman; r: Pearson; p: Signifikanz; SD: Standardabweichung; HDL: High-density Lipoprotein; LDL: Low-density Lipoprotein; ENA: Extrahierbares nukleäres Antigen; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP: C-reaktives Protein; ANA: Antinukleäre Antikörper; DMARD: Disease modifying antirheumatic drugs; ACI: Arteria carotis interna; RI: Resistance-Index; PI: Pulsatility-Index; mSCORE: modifizierte Systemic COronary Risk Evaluation.

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich auf meinem Weg zur Fertigstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer [REDACTED]. Danke für Deine fachliche Expertise, Deine Ermutigungen und permanente Erreichbarkeit während des gesamten Prozesses. Durch Dein Engagement hast Du mir geholfen, meine Fähigkeiten im wissenschaftlichen Arbeiten zu erweitern.

Ein herzliches Dankeschön gilt allen Mitarbeitern des Rheumazentrum Rheinland-Pfalz für ihr Mitwirken an dem Forschungsprojekt. Hierbei möchte ich namentlich insbesondere [REDACTED] als ärztliche Leitung des Zentrums nennen. Vielen Dank Ihnen allen für die gute Zusammenarbeit und Unterstützung in der Umsetzung des Forschungsvorhabens.

Ein spezieller Dank gebührt auch Dir [REDACTED] für Deine wertvolle Hilfe bei der statistischen Auswertung, [REDACTED] für die Einblicke in die Auswertung der Speicheldrüsenbiopsien sowie der Bereitstellung von Bildmaterial und [REDACTED] für die Erstellung mehrerer Grafiken.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich von ganzem Herzen für eure stetige Ermutigung und euren Beistand. Ohne euren Rückhalt wäre diese Arbeit nicht denkbar gewesen.

Abschließend möchte ich allen nicht namentlich Erwähnten danken, die in irgendeiner Weise dazu beigetragen haben, dass dieses Projekt Realität wurde.

10. Tabellarischer Lebenslauf