

Diplomarbeit

Prognostische Relevanz und Komplikationsrate von Biopsien der LippenSpeicheldrüsen beim Sjögren Syndrom

Eine retrospektive Datenanalyse zur prognostischen Evaluierung von
Biopsien mit grenzwertigem Fokus Score sowie zur Häufigkeitsbestimmung
bedeutender Komplikationen

eingereicht von

Georg Alexander Ehart

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Innere Medizin
Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Martin Helmut Stradner

und

Dr.med.univ. Daniel Ruben Pietsch

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 08.01.2025

Georg Alexander Ehart eh.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mir beim Erstellen dieser Arbeit sowie beim Beschreiten meines Lebensweges bis hierhin unterstützt haben.

Zu allererst gilt mein Dank meinen beiden Betreuern, die mich mit großer Geduld und sicherer Hand durch alle Schritte, von der initialen Datenerhebung bis zur Erstellung des fertigen Textes, begleitet haben, mir stets mit Rat zur Seite standen und sich immer Zeit nahmen, meine Anliegen zu bearbeiten. Im Rahmen zahlreicher Feedbackgespräche wurde ich Schritt für Schritt durch den Arbeitsprozess geführt und konnte so das Konzept der vorliegenden Arbeit erarbeiten.

Ich danke meinem Hauptbetreuer, Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Martin Helmut Stradner, für sein großes Engagement, seine Hilfsbereitschaft und seine Offenheit für Fragen, die mir stets ausführlich beantwortet wurden. Seine Supervision hat mich motiviert, zum Denken angeregt und inspiriert. Ohne diese Hilfe hätte ich meine Diplomarbeit nicht schreiben können.

Des weiteren bedanke ich mich bei meinem Zweitbetreuer, Dr.med.univ. Daniel Ruben Pietsch, der mir stets für alle möglichen Fragen zur Verfügung stand und mich von Anfang an auf kollegiale Weise begleitete. Die wertvollen Anstöße, die er mit mir teilte, haben maßgeblich zur Entwicklung meiner Kompetenz und meines Arbeitsflusses beigetragen.

Abschließend möchte ich noch meiner Familie einen großen Dank aussprechen. Ohne sie würde ich heute nicht hier sitzen und diese Zeilen schreiben. Ich hätte mir keine bessere Unterstützung beim Verfolgen meiner Träume und Ziele wünschen können und bin mir dessen bewusst, dass mein Erfolg nur zum Teil mein eigener ist. Ich stehe auf den Schultern all derer, die mir in meinem Leben unterstützend zur Seite standen, allen voran meinen Eltern und Großeltern.

Zusammenfassung auf Deutsch

Einleitung: Das Sjögren Syndrom ist eine systemische Autoimmunerkrankung, bei der es in erster Linie zur Manifestation an den exokrinen Drüsen kommt. Xerophthalmie und Xerostomie stellen die Hauptsymptome dar, jedoch sind auch extraglanduläre Manifestationen wie Fatigue, Arthralgien oder neurologische Manifestationen nicht ungewöhnlich. Die Diagnose des Sjögren Syndroms erfordert gemäß den aktuellen ACR/EULAR Leitlinien von 2016 entweder den Nachweis von Ro-Antikörpern, oder eine Lippenspeicheldrüsenbiopsie mit einem Fokus-Score ≥ 1 . Der Fokus-Score stellt dabei einen Surrogatparameter für das Ausmaß der lymphozytären Entzündung in den Speicheldrüsen dar. Ein Fokus ist definiert als Ansammlung von ≥ 50 Lymphozyten, der Fokus-Score gibt die Anzahl der Foci pro 4 mm^2 Drüsengewebe an. Während Fokus-Score Werte ≥ 1 die Diagnose des Sjögren Syndroms (bei vorliegender Klinik) bestätigen, ist weniger über die Bedeutung von Fokus-Score-Werten zwischen 0 und 1 bekannt, also Fälle, bei denen zwar eine für das Sjögren Syndrom typische Infiltration vorliegt, aber nicht in ausreichendem Ausmaß. Die vorliegende Arbeit befasst sich daher mit der Bedeutung subdiagnostischer Fokus-Score-Werte für Verlauf und Prognose von Patient*innen. Außerdem wird untersucht, wie hoch die Komplikationsrate bei Lippenspeicheldrüsenbiopsien ist.

Methoden: Alle Patient*innen, bei denen zwischen Jänner 2014 und April 2024 eine Lippenspeicheldrüsenbiopsie am LKH-Univ. Klinikum Graz erfolgte, wurden eingeschlossen. Für die Biopsie wurde eine minimalinvasive Technik mit vertikaler Schnittführung durchgeführt. Die benötigten Daten wurden aus dem Krankenhausinformationssystem Open-Medocs extrahiert. Für die Analyse der Daten wurde deskriptive, als auch explorative Statistik herangezogen.

Resultate: Bei 24,6% (n= 51) aller Biopsien kam es zu zumindest einem Ereignis, wobei erwartbare Nachwirkungen (lokale Beschwerden in den Tagen nach der Biopsie) mit Abstand (58,8%; n=30) am häufigsten auftraten. Blutungen traten mit 13,73% (n=7) am zweithäufigsten, vasovagale Reaktionen während der Biopsie mit 9,8% (n=5) am dritthäufigsten auf. Darüber hinaus kam es zu lokalen Schwellungen (3,92%; n=2) und in jeweils 1,96% (n=1) zu Hämatomen, Perforation der Unterlippe und anhaltender Hypästhesie. Die übrigen 7,84% der Komplikationen (n=4) galten als nicht klassifizierbar. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten lokaler Beschwerden und subjektiver Xerophthalmie wurde festgestellt. Hinsichtlich des Fokus-Scores konnte dargestellt werden,

dass Patient*innen mit subdiagnostischen Fokus-Score-Werten eine eigenständige Gruppe darstellen, welche sich in ihrer Zeit bis zur Diagnose, als auch der Diagnosewahrscheinlichkeit sowohl von der Gruppe mit diagnostischen, als auch von jener mit negativen Biopsieergebnissen unterscheidet. Dieser Unterschied galt nicht bei einer Stratifizierung der subdiagnostischen Fokus-Score-Werte in Gruppen $<0,5$ bzw. $> 0,5$.

Diskussion: Die Lippenspeicheldrüsenbiopsie am LKH Univ. Klinikum Graz kann als effizienter Eingriff mit niedrigem Risiko gewertet werden. Die Trefferquote (Biopsat ausreichend gut beurteilbar) ist mit 98,4% hoch und das Risiko für schwere (0,5%) und moderate (1,5%) Nebenwirkungen sehr gering. Insbesondere hinsichtlich neurologischer Komplikationen ist eine große Sicherheit gewährleistet, da die Häufigkeit mit 0,5% deutlich unter dem Wert der meisten Studien und Metaanalysen liegt. Auf die häufig auftretenden lokalen Missempfindungen (14,5%) sollten Patient*innen ebenfalls hingewiesen werden. Xerophthalmie könnte einen Risikofaktor für das Auftreten entsprechender Beschwerden darstellen. Der Fokus-Score erweist sich als teils problematischer Parameter, da sich zeigen lässt, dass subdiagnostische Werte signifikant häufiger mit dem Vorliegen einer Sjögren Diagnose verknüpft sind, als negative Werte, Patient*innen aber vom Fokus Score her als negativ einzustufen wären. Patient*innen mit subdiagnostischen Fokus-Score-Werten stellen eine eigene Subpopulation mit individueller Prognose dar und sollten in weiterführenden Studien untersucht werden.

Abstract in English

Introduction: Sjögren's syndrome is a systemic autoimmune disease that primarily manifests in the exocrine glands. Xerophthalmia and xerostomia are the main symptoms, but extraglandular manifestations such as fatigue, arthralgia or neurological manifestations are not unusual either. According to the current ACR/EULAR guidelines from 2016, the diagnosis of Sjögren's syndrome requires either the detection of Ro antibodies or a minor salivary gland biopsy with a focus score ≥ 1 . The focus score is a surrogate parameter for the extent of lymphocytic inflammation in the salivary glands. A focus is defined as an accumulation of ≥ 50 lymphocytes, the focus score indicates the number of foci per 4 mm² of glandular tissue. While focus score values ≥ 1 confirm the diagnosis of Sjögren's syndrome (in the presence of a clinical picture), less is known about the significance of focus score values between 0 and 1, that is, cases in which typical infiltration for Sjögren's syndrome is present, but not to a sufficient extent. Thus, this study deals with the significance of subdiagnostic focus score values for the course and prognosis of patients. It also examines the complication rate of minor salivary gland biopsies.

Methods: All patients who underwent a minor salivary gland biopsy at the LKH University Hospital Graz between January 2014 and April 2024 were included. A minimally invasive technique with a vertical incision was performed for the biopsy. The required data were extracted from the hospital information system Open-Medocs. Descriptive and exploratory statistics were used to analyze the data.

Results: In 24.6% (n= 51) of all biopsies, at least one event occurred, with expected after-effects (local discomfort in the days following the biopsy) being the most common by far (58.8%; n=30). Bleeding was the second most common event at 13.73% (n=7) and vasovagal reactions during the biopsy were the third most common at 9.8% (n=5). In addition, local swelling (3.92%; n=2) and in 1.96% (n=1) each hematoma, perforation of the lower lip and persistent hypesthesia occurred. The remaining 7.84% of complications (n=4) were considered unclassifiable. A correlation between the occurrence of local discomfort and subjective xerophthalmia was found. Regarding the focus score, it was demonstrated that patients with subdiagnostic focus score values represent a separate group, which differs from both the group with diagnostic and the group with negative biopsy results in terms of time to diagnosis and probability of diagnosis. This difference did not apply when stratifying the subdiagnostic focus score values into groups of <0.5 or >0.5 .

Discussion: Minor salivary gland biopsy at the LKH University Hospital Graz can be considered an efficient procedure with low risk. At 98.4%, the success rate (biopsy can be assessed sufficiently well) is high and the risk of severe (0.5%) and moderate (1.5%) side effects is very low. Particularly with regard to neurological complications, a high level of safety is guaranteed, as the frequency of 0.5% is well below the value of most studies and meta-analyses. Patients should also be made aware of the frequently occurring local discomfort (14.5%). Xerophthalmia could represent a risk factor for the occurrence of corresponding complaints. The focus score proves to be a partially problematic parameter, as it can be shown that subdiagnostic values are more frequently associated with the presence of a Sjögren's diagnosis than negative values, while patients would be classified as negative based on the focus score. Patients with subdiagnostic focus score values represent a separate subpopulation with an individual prognosis and should be investigated in further studies.

Inhalt

1. Einleitung	15
1.1. Geschichte.....	15
1.2. Epidemiologie.....	15
1.2.1. Prävalenz	15
1.2.2. Inzidenz	15
1.3. Pathogenese	16
1.3.1. Prädisposition	16
1.3.2. Die Bedeutung des Epithels.....	23
1.3.3. Chronische Entzündung.....	24
1.4. Klinische Manifestationen	29
1.4.1. Allgemeinsymptome.....	29
1.4.2. Ophthalmologische Manifestationen.....	30
1.4.3. Orale Manifestationen	31
1.4.4. Muskuloskelettale Manifestationen.....	32
1.4.5. Schmerzen	33
1.4.6. Neurologische Manifestationen.....	33
1.4.7. Pulmonale Manifestationen	35
1.4.8. Kutane Manifestation	35
1.4.9. Gastrointestinale und hepatische Manifestationen	36
1.4.10. Nephrologische Beteiligungen.....	37
1.4.11. Urologische Manifestationen.....	37
1.4.12. Hämatologische Manifestationen	38
1.4.13. Otorinolaringologische Manifestationen	39
1.4.14. Gynäkologische Manifestationen	40
1.4.15. Geburtshilfliche Bedeutung	40
1.5. Diagnostisches Assessment.....	41

1.5.1.	Klassifikationskriterien.....	41
1.5.2.	Primäres und sekundäres Sjögren Syndrom	42
1.5.3.	Biopsien der Lippenspeicheldrüsen.....	43
1.5.4.	Serologische Parameter	43
1.5.5.	Erfassung der Trockenheit.....	46
1.5.6.	Weitere diagnostische Verfahren	49
1.5.7.	Erfassen der Krankheitsaktivität.....	49
1.5.8.	Prognose	51
1.6.	Therapeutische Ansätze	51
1.6.1.	Allgemeine Empfehlungen.....	51
1.6.2.	Behandlung der Mundtrockenheit	51
1.6.3.	Behandlung der Augentrockenheit	52
1.6.4.	Behandlung von Schmerzen	52
1.6.5.	Behandlung systemischer Manifestationen	53
1.7.	Ziele und Forschungsfragen.....	53
2.	Patient*innen und Methoden.....	55
2.1.	Patient*innen	55
2.1.1.	Erhobene Parameter.....	55
2.1.2.	Ein- und Ausschlusskriterien.....	56
2.2.	Methoden	56
2.2.1.	Biopsie Technik	56
2.2.2.	Klassifikation von Komplikationen.....	57
2.2.3.	Klassifikation des Fokus-Scores.....	59
2.2.4.	Statistische Auswertung.....	59
3.	Ergebnisse/Resultate mit graphischen Darstellungen	61
3.1.	Demographische und allgemeine Daten	61
3.2.	Daten zu den Komplikationen	61

3.2.1.	Art der Ereignisse	62
3.2.1.	Schwere der Ereignisse.....	62
3.2.2.	Zeitpunkt der Ereignisse	63
3.2.3.	Zusammenhang der Komplikationen mit der Biopsie.....	64
3.2.1.	Komplikationsraten	64
3.2.2.	Zusammenhang von Ereignissen und Komplikationen zu anderen Faktoren	65
3.3.	Daten zum Fokus-Score.....	66
3.3.1.	Allgemeine Häufigkeiten.....	66
3.3.2.	Diagnosen in Abhängigkeit des Fokus-Scores	67
3.3.3.	Prüfung auf Assoziationen und Korrelationen.....	71
4.	Diskussion	75
4.1.	Antworten auf die Forschungsfragen.....	75
4.1.1.	Komplikationen	75
4.1.2.	Subdiagnostische Fokus-Score-Werte	76
4.2.	Limitationen.....	76
4.3.	Zukunftsaussichten	77
4.3.1.	Implikationen für Theorie und Praxis.....	77
4.3.2.	Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten.....	78
5.	Literaturverzeichnis.....	81

Abkürzungsverzeichnis

ACA	Antizentromer Antikörper
ACPA	Anti-Citrullinierte Protein-Antikörper
ACR	American College of Rheumatology
AMA	Antimitochondriale Antikörper
ANA	Anti-Nukleäre Antikörper
ANS	Autonomes Nervensystem
Anti-CA II	Anti-Carbonsäureanhydrase-II-Antikörper
Anti-M3R	Anti-Muskarin-Rezeptor 3 - Antikörper
AQP	Aquaporine
BAFF	B-Cell Activating Factor
CD	Cluster of Differentiation
CI	Konfidenzintervall
CMV	Cytomegalievirus
CV	Coxsackievirus
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHT	Dihydrotestosteron
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
ESSDAI	(EULAR) SS Disease Activity Index
ESSPRI	EULAR SS Patient Reported Index
EULAR	European League against Rheumatism
FS	Fokus-Score
HCV	Hepatitis C Virus
HERV	Humane endogene Retroviren
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HTLV-1	Humanes T-Lymphozyten-Virus Typ I
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
INF	Interferon
MEC	Myoepitheliale Zelle
miRNA	Micro-RNA
MMP	Matrix-Metalloproteinase
mRNA	Messenger RNA
NIA	National Institute of Aging
NSAR	Nicht-Steroidale-Antirheumatika
OR	Odds Ratio
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
OSDI	Ocular Surface Disease Index
OSS	Ocular Staining Score
PBC	Primär Biliäre Cholangitis
PNP	Polyneuropathie
PNS	Peripheres Nervensystem
pSS	Primäres Sjögren Syndrom
RF	Rheumafaktor
RNA	Ribonukleinsäure

RP	<i>Raynaud Phänomen</i>
SGEC	<i>Epithelzellen der Speicheldrüsen</i>
SS	<i>Sjögren Syndrom</i>
sSS	<i>Sekundäres Sjögren Syndrom</i>
TBUT	<i>Tränenfilmaufreißzeit</i>
TCR	<i>T-Zell-Rezeptor</i>
Tfc	<i>Follikuläre zytotoxische Zelle</i>
Tfh	<i>Follikuläre T-Helferzelle</i>
TGF	<i>Transforming Growth Factor</i>
Th	<i>T-Helfer [-Zelle]</i>
TLR	<i>Toll-Like-Rezeptor</i>
TNF	<i>Tumor-Nekrosefaktor</i>
Treg	<i>Regulatorische T-Helfer [-Zelle]</i>
XI	<i>Xerostomia Inventory</i>
ZNS	<i>Zentrales Nervensystem</i>

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Ereignisse im Rahmen der Biopsie.....	62
Abb. 2 Schwere der Ereignisse.....	63
Abb. 3 Zeitlicher Verlauf von Komplikationen	64
Abb. 4 Zeit bis zur SS-Diagnose in Abhängigkeit der FS-Untergruppen	69
Abb. 5 Signifikanzverhältnisse für Zeit bis zur SS-Diagnose	69
Abb. 6 Kaplan-Meier Kurve SS-FS.....	70
Abb. 7 Kaplan-Meier Kurve subdiagnostischer FS.....	71
Abb. 8 Korrelation höchster ESSDAI im Follow-Up - Focus-Score	72
Abb. 9 Häufigkeitsverteilung aktiver Erkrankungen in Abhängigkeit des Focus-Scores ...	73

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 ACR/EULAR Klassifikationskriterien	41
Tabelle 2 Kreuztabelle Xerophthalmie - Lokale Beschwerden	65
Tabelle 3 Biopsieergebnisse nach Fokus-Score.....	66
Tabelle 4 Diagnosen in Abhängigkeit von FS gesamt	67
Tabelle 5 Zeit bis zur SS Diagnose in Monaten	67
Tabelle 6 Diagnosen in Abhängigkeit von FS nach Fisher et al.	68
Tabelle 7 Zeit bis zur SS Diagnose in Monaten	68
Tabelle 8 SS-Diagnose bei subdiagnostischem FS.....	71
Tabelle 9 Kreuztabelle Aktive Erkrankung - FS negativ vs. subdiagnostisch vs. diagnostisch	74

1. Einleitung

1.1. Geschichte

Das Sjögren Syndrom (SS) ist nach dem schwedischen Ophthalmologen Henrik Sjögren benannt, der es 1933 im Rahmen einer Fallserie an 19 Patientinnen unter der Bezeichnung Keratoconjunctivitis Sicca beschrieb (1). Sjögren war jedoch nicht der Erstbeschreiber der Erkrankung, sondern Theodor Karl Gustav von Leber, der sie im Jahr 1882 als Keratitis filamentosa“ beschrieb. Zwischen 1882 und 1933 wurde der Symptomenkomplex aus Xerophthalmie, Xerostomie und geschwollenen Tränen- und/oder Speicheldrüsen noch mehrmals von verschiedenen Forschern beschrieben. Das Vermächtnis von Sjögren liegt in erster Linie darin, als erster erkannt zu haben, dass es sich dabei um eine systemische, den ganzen Körper betreffende Erkrankung handelt (2).

1.2. Epidemiologie

Die Datenlage zur Epidemiologie des primären Sjögren Syndroms (pSS) ist unvollständig. Als gesichert gilt, dass die Erkrankung Frauen deutlich häufiger betrifft, wobei als Annäherung ein Verhältnis von 9:1 (3) bis 10,72:1 gegenüber Männern angegeben wird. Dieses Verhältnis ist unabhängig von der jeweiligen Geographie bzw. Ethnizität der untersuchten Population. Das mittlere Diagnosealter für Frauen wird auf 56,2 Jahre geschätzt, wobei die Inzidenzrate mit zunehmendem Alter bis zu einem Maximum zwischen 55 und 65 Jahren steigt. Bei Männern tritt das pSS nur selten vor dem 65. Lebensjahr auf (4).

1.2.1. Prävalenz

Die Prävalenz liegt je nach Studie bei 0.092% - 3.59% (5) bzw. bei 0.1% - 4,8% (3). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2015 beschreibt eine Prävalenzrate von 43,03 Fällen pro 100.000 Einwohner*innen (Prävalenz = 0,043%), wobei die Werte für Europa (71,22/100.000) deutlich höher liegen als für Asien (44,85/100.000) (4).

1.2.2. Inzidenz

Die Inzidenz ist aufgrund des schwer festzustellenden tatsächlichen Krankheitsbeginns des pSS nur schwierig zu erheben, die Datenlage aus diesem Grund noch spärlicher als für die Prävalenz. Vom Zeitpunkt der ersten Symptome bis zur Diagnose verstreichen im Schnitt 6,2 Jahre (6). Es wird geschätzt, dass pro Jahr 3,9-5,3 Personen pro 100.000

Einwohner*innen neu erkranken (5). Dieselbe Metaanalyse wie vorhin stellt eine Inzidenzrate von 6,92 Fällen pro 100.000 Personenjahren fest, wobei die Inzidenzrate für Asien (6,0-11,8/100.000) interessanterweise höher ist als für Europa und Nordamerika (3,9-5,3/100.000) (4).

1.3.Pathogenese

Die Ätiologie des Sjögren Syndroms ist hochkomplex und nur lückenhaft geklärt. Allgemein wird von einem dreistufigen Vorgang der Pathogenese ausgegangen. (A) Ausgehend von einer genetisch-hormonell determinierten Prädisposition und mehreren begünstigenden Faktoren kommt es in einer Trigger Phase zur Initiierung der pathophysiologischen Prozesse. (B) Es folgt eine Dysregulation der epithelialen Speicheldrüsenzellen. (C) Schließlich kommt es zur Entstehung und Aufrechterhaltung einer prädominant lymphozytären chronischen Entzündungsreaktion in den exokrinen Drüsen (7). Besondere Beachtung muss bei der Erstellung pathophysiologischer Konzepte der Tatsache geschenkt werden, dass die Erkrankung überwiegend Frauen im perimenopausalen Alter betrifft, was auf eine Bedeutung chronobiologischer und geschlechtsspezifischer Faktoren hinweist (8).

1.3.1. Prädisposition

In einer Trigger-Phase wird die Erkrankung durch die Kombination von Umweltfaktoren wie beispielsweise viralen Infektionen, genetischen und epigenetischen sowie geschlechtshormonellen Faktoren initiiert.

1.3.1.1. Umweltfaktoren

Die Vermutung, dass Umweltfaktoren, allen voran virale Infektionen, eine Rolle in der Krankheitsentstehung des pSS spielen, besteht schon lange. Mofors et al. konnten 2019 in einer Studie zeigen, dass das Risiko, ein SS zu entwickeln, im Sinne einer Dosis-Wirkungs-Beziehung mit vorhergehenden Infektionen aller Art korreliert (Odds Ratio (OR) 1.9, 95% Konfidenzintervall (CI) 1.6–2.3). Die Odds Ratio war dabei in erster Linie für Ro-/Laserpositive Fälle erhöht (OR 2.7, 95% CI 2.0–3.5), wobei respiratorische Infekte auch mit seronegativen Fällen korrelierten. Die Studie erfasste nur Infektionen, die zur Hospitalisierung führten, was auf eine entsprechende Schwere derselben schließen lässt (6). Im gleichen Jahr zeigte eine weitere Studie den Zusammenhang zwischen hospitalisierten Infektionen in der Vergangenheit und dem Erkrankungsrisiko für pSS (OR 4.74, 95% CI 2.66–8.44) (9).

INFEKTIONEN

Es gibt drei Hauptmechanismen, durch die Infektionen zu Autoimmunerkrankungen führen können: Antigen-Mimikry, polyklonale Lymphozytenaktivierung und erhöhte Immunogenität von Organautoantigenen in Folge der infektionsbedingten Entzündungsreaktion (10). Virusinfektionen, welche die Entwicklung eines SS fördern könnten, werden seit Jahrzehnten untersucht. Bislang ist das Epstein-Barr-Virus (EBV) der am häufigsten untersuchte Erreger. Andere potentielle Verursacher sind unter anderem das Cytomegalievirus (CMV), Hepatitis C Virus (HCV), Coxsackievirus (CV), das humane T-Lymphozyten-Virus Typ I (HTLV-1) sowie Parvovirus B19 (11).

Epstein-Barr-Virus (EBV). EBV ist ein humanes Doppelstrang-DNA-Virus aus der Familie der Herpesviridae mit einem Tropismus für B-Zellen und Epithelzellen. Das Virus infiziert einen Großteil der Weltbevölkerung im Kindes- oder Jugendalter. Nach einer anfänglichen lytischen Phase kommt es zu einer lebenslangen latenten Infektion in B-Gedächtniszellen, die durch unbekannte Auslöser reaktiviert werden kann (12). Bereits 1991 wurde eine signifikant höhere EBV-DNA-Last in Lippenspeicheldrüsenbiopsien von pSS-Erkrankten im Vergleich zu Gesunden festgestellt (13). Auch zahlreiche Studien aus den folgenden Jahrzehnten weisen auf einen Zusammenhang zwischen EBV und pSS hin. So haben SS-Patient*innen etwa höhere anti-EBV-EA-Antikörper Titer als entsprechende Kontrollpatient*innen. EBV-EA-Antikörper gelten als Marker für die Replikation des Virus in seiner lytischen Phase. Zudem konnte eine positive Korrelation zwischen EBV-Infektionen in der Vergangenheit und Ro-/La-Seropositivität festgestellt werden (14).

Cytomegalievirus (CMV). CMV ist ein weiteres Virus mit Tropismus für Epithelien, einschließlich Speicheldrüsen. In einer Studie wurden erhöhte CMV-IgM-Antikörper Titer gefunden, wobei dies allerdings auch bei anderen Autoimmunerkrankungen zutraf (15). Außerdem beschrieb eine aktuellere Studie sogar eine negative Korrelation zwischen pSS und CMV. Die Bedeutung von CMV für die Pathogenese des SS ist somit aktuell noch ungeklärt (14).

Hepatitis C Virus (HCV). Patient*innen mit chronischen HCV-Infektionen entwickeln häufig diverse Autoimmunerkrankungen, unter anderem das SS (16). Das HCV-assoziierte SS ist nach den neuesten Klassifizierungskriterien in den meisten Fällen nicht vom primären SS zu unterscheiden, weshalb der Begriff HCV-assoziiertes SS für alle HCV-Patient*innen vorgeschlagen wurde, welche die SS-Klassifikationskriterien von 2002 erfüllen. Eine

chronische aktive HCV-Infektion gilt somit als Ausschlusskriterium für die Diagnose eines pSS (17).

Coxsackievirus (CV). In einer Studie von Stathopoulou, et al. wurde eine mögliche Kreuzreaktion zwischen Antikörpern gegen ein Epitop des SS-assoziierten Ro60-Antigens und einem Peptid aus dem Coxsackievirus-Protein 2B festgestellt. Das Protein 2B ist ein kleines Protein mit 99 Aminosäuren und wird als Viroporin eingestuft, das mit Zellmembranen interagiert und deren Durchlässigkeit verändert. Ro60kD hat ein B-Zell Epitop, das sich über die Aminosäuren 216-232 (Ro216) erstreckt. Die 222-229 Reste weisen eine 87%ige Aminosäuren-Homologie mit einer Region des Proteins 2B auf. Die Autoren ließen Serum von pSS-Patient*innen und Kontrollen mit Ro216 und 2B-Peptiden reagieren. Serum von pSS-Patienten reagierte mit beiden Proteinen, während das Kontrollserum kaum Reaktionen zeigte (18). CV wurde außerdem in Lippenspeicheldrüsenbiopsien von pSS-Patient*innen, nicht aber bei gesunden Kontrollen oder Patient*innen mit sekundärem Sjögren Syndrom (sSS) nachgewiesen, wobei dieses Ergebnis von einer anderen Studie jedoch nicht reproduziert werden konnte (19, 20).

Humanes T-lymphotropes Virus 1 (HTLV-1). Auch für HTLV-1 gibt es bedeutende Hinweise auf einen Zusammenhang mit dem Sjögren Syndrom. Die Seroprävalenz unter pSS-Patient*innen ist signifikant höher (23%), als bei Blutspende-Kontrollen (3%), wobei die Prävalenz unabhängig vom Alter zu sein scheint. Bei Blutspender*innen hingegen steigt die Prävalenz mit dem Alter an. Hinzu kommt der Nachweis von IgA-Antikörpern gegen HTLV-1 im Speichel, welche bei nicht-SS-Patient*innen kaum nachweisbar sind und die somit auf einen möglichen Befall der Speicheldrüsen beim SS hinweisen (21).

Bakterielle Infektionen. Die Forschungslage zu bakteriellen Infektionen als Risikofaktor für das SS ist dünn. Es gibt vereinzelte Hinweise, dass nicht-tuberkulöse Mykobakterien oder *Helicobacter pylori* zur Entstehung beitragen könnten. Die Studien sind insgesamt unschlüssig (22).

MIKROBIOM

Es gibt zunehmend Hinweise, dass es zwischen mehreren Autoimmunerkrankungen, darunter dem pSS, und dem Mikrobiom bedeutende Zusammenhänge gibt. Vor allem schwere Dysbiosen des Darm-Mikrobioms scheinen in Zusammenhang mit der Diagnose eines pSS zu stehen (21% vs. 3% bei Kontrollen) und konnten sogar mit höheren ESSDAI

(EULAR Sjögren's syndrome disease activity index) -Werten in Zusammenhang gebracht werden (23).

EXOGENE NOXEN

Alkohol. Die Rolle von Alkohol als Risikofaktor ist ungeklärt, da es nur Studien zum Konsum bei prävalenter SS-Erkrankung gibt, nicht jedoch prospektive Studien (22). Interessanterweise ist der Alkoholkonsum laut einer Studie bei bestehendem SS geringer (27,7%) als bei Gesunden (58,2%), was aber an unangenehmen Empfindungen während des Konsums bei bestehender Xerostomie liegen könnte (9).

Zigarettenrauchen. Mehrere Studien wiesen eine niedrigere Raucher-Prävalenz bei bestehendem SS nach, als bei gesunden (24-26). Auch dieser Befund könnte an unangenehmen Empfindungen aufgrund der Xerostomie liegen. Zigarettenrauchen vor Erkrankungsbeginn scheint das Risiko allerdings zu erhöhen (24, 27, 28).

STRESS

Psychischer Stress kann die angeborene und erworbene Immunabwehr beeinflussen und wurde mit dem Auftreten von Autoimmunerkrankungen in Zusammenhang gebracht (29). Bei SS-Patient*innen wurden stressbehaftete Lebensereignisse und das Vorliegen mangelhafter Bewältigungsstrategien vor Erkrankungsbeginn signifikant häufiger beobachtet als bei Gesunden (30).

1.3.1.2. Genetische Faktoren

Patient*innen mit bestimmten HLA-DR3- (DRB1*0301) und HLA-DQ2-Allelen (DQA1*0501 und DQB1*0201) sind überdurchschnittlich häufig vom SS betroffen und weisen schwerere Verläufe von Autoimmunerkrankungen auf als solche, mit anderen HLA-Allelen. Die Patient*innen weisen höhere Spiegel von zirkulierenden CD45RO⁺ TCR γ/δ -Zellen und höhere Anti-Ro-/Anti-La-Autoantikörpertiter auf (31).

Eine andere Studie identifizierte einen Einzelnukleotid-Polymorphismus im Ro52-Gen, der stark mit dem pSS und dem Vorhandensein von Anti-Ro 52-kD Autoantikörpern assoziiert ist. Die Mutation betrifft das Intron 3 und hat eine Deletion des Exons 4 in der resultierenden mRNA zur Folge, wodurch eine verkürzte Version des Ro 52-kD Proteins entsteht (32). Weitere Einzelnukleotid-Polymorphismen, die mit einer erhöhten Anfälligkeit für das pSS in Verbindung stehen betreffen unter anderem den B-cell activating factor (BAFF) – ein

wichtiges Zytokin der B-Zell-Regulierung (33), sowie die Transkriptionsfaktoren STAT4 und IRF5, welche an der Regulierung der Interferonsekretion beteiligt sind (34, 35).

1.3.1.3. Epigenetische Faktoren

Epigenetische Veränderungen betreffen vererbare Veränderungen in der Gen-Expression, welche die DNA-Sequenz nicht betreffen. Einer der zentralen epigenetischen Mechanismen ist die Methylierung von CpG-Inseln. Dies sind DNA-Abschnitte, welche die Nukleoside Cytosin und Guanin in besonders hoher Konzentration enthalten. Die Methylierung solcher CpG Inseln verändert die Topologie der DNA, sodass Transkriptionsfaktoren nicht mehr an die Promotor-Regionen ihrer Gene binden können. DNA-Methylierung führt folglich zur Gen-Suppression. Ein möglicher Pathomechanismus beim pSS ist die Demethylierung von zuvor supprimierten Genen (36). Als Beispiel sei die Demethylierung des CD70-Gens in T-Zellen von pSS-Patient*innen erwähnt. CD70 wirkt unter anderem als Costimulator bei der B-Zell Aktivierung und trägt aufgrund der gesteigerten Expression zu einer verstärkten Entzündungsreaktion bei (37).

HUMANE ENDOGENE RETROVIREN (HERV)

Humane endogene Retroviren sind Überreste von Retroviren, die sich im Laufe der Evolution in das menschliche Genom eingeschlichen haben. Die Gene sind meist mutiert, sodass eine Transkription nicht möglich ist. Die wenigen verbliebenen funktionsfähigen Kopien sind in der Regel epigenetisch supprimiert. Es wird vermutet, dass HERVs eine Rolle bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen spielen (36) und es konnte nachgewiesen werden, dass sie in den Speicheldrüsen von SS-Patient*innen exprimiert werden (38). Zugleich konnte die Bildung von HERV-spezifischen Autoantikörpern bei SS-Patient*innen beobachtet werden, welche eventuell auch eine pathophysiologische Rolle spielen könnten (39).

INAKTIVIERUNG DES X CHROMOSOMS

Das X-Chromosom als möglicher pathophysiologischer Faktor steht aufgrund der geschlechterspezifischen Ungleichverteilung des pSS im Fokus. Bei Frauen liegt eines der beiden X-Chromosomen normalerweise (unter anderem durch Methylierung) in inaktiver Form vor, wodurch die gleiche X-chromosomale Gendosis gewährleistet wird wie bei Männern (40). Eine erhöhte Demethylierung des inaktiven X-Chromosoms und eine

konsekutive gesteigerte Expression des X-chromosomal codierten CD40-Liganden auf CD4⁺ Th-Zellen konnte bei pSS-Patientinnen bereits beschrieben werden (41).

DNA-DEMETHYLIERUNG

Epithelzellen. Die Epithelzellen der Speicheldrüsen (SGEC) von SS-Patient*innen weisen eine globale Hypomethylierung auf. Das Ausmaß der Hypomethylierung korreliert dabei mit dem Schweregrad der Erkrankung und der Infiltration des Drüsengewebes durch B-Zellen. Interessanterweise nimmt die Methylierung nach Behandlung mit Rituximab wieder zu, sodass ein direkter Zusammenhang zwischen B-zellulärer Infiltration und der Demethylierung von Epithelzellen naheliegt (42).

T-Zellen. Die DNA-Demethylierung im Rahmen des SS betrifft auch die T-Zellen, wobei unter anderem Gene für Lymphotoxin- α , sowie Gene aus dem Interferon-I-Signalweg betroffen sind. Diese Mechanismen können durch eine Überexpression proinflammatorischer Gene zur Entstehung der Autoreaktivität beitragen (36).

MICRO-RNA

Micro-RNAs (miRNAs) sind kurze, nicht-codierende einzelsträngige RNAs, welche die posttranskriptionelle Genexpression beeinflussen. miRNAs werden unter anderem bei der Hämatopoese und der lymphoiden Zelldifferenzierung streng reguliert. Dysregulationen der miRNA-Expression können daher zu einer Aktivierung des hämatopoetischen Systems oder einzelner hämatopoetischer Zelllinien führen und stehen somit auch im Zusammenhang mit der Entwicklung von Autoimmunerkrankungen. Bei hochaktiven Formen des SS findet sich häufig eine Herunterregulierung des mir-17-92 clusters, der mit bestimmten Lymphozyten und lymphozytären Pathologien in Verbindung steht (43). In SGECs von pSS-Patient*innen sind vor allem miRNAs betroffen, die an der neuroepithelialen Signalübertragung der Speichelflussregulation (44) sowie an der posttranskriptionellen Modifikation des Ro- bzw. La-Antigens beteiligt sind. (45)

1.3.1.4. Geschlechtsspezifische Faktoren

Die Bedeutung geschlechtsspezifischer Faktoren wird ersichtlich, wenn man bedenkt, dass Frauen mindestens neunmal häufiger betroffen sind als Männer.

ÖSTROGENE

Östrogenmangel begünstigt die Apoptose exokriner Zellen (46) und darüber hinaus ist es erwiesen, dass Östrogene auf verschiedene Zelltypen, einschließlich SGEC, immunmodulatorische Einflüsse ausüben. So wird die Interferon- γ induzierte Expression des Zelladhäsionsmoleküls Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) beispielsweise unter dem Einfluss von Estradiol gehemmt (47). In vitro wurde diesbezüglich eine verringerte Ansprechbarkeit der SGEC von pSS-Patient*innen auf Estradiol nachgewiesen. Nach Vorbehandlung von Zellkulturen mit Estradiol war die Interferon- γ -induzierte ICAM-1-Expression der Zellen von Gesunden signifikant verringert, während die ICAM-1-Expression bei Zellen von pSS-Patient*innen weiterhin hoch war. Das Ausmaß, der Östrogenrezeptorexpression der SGEC war dabei für alle Zellkulturen gleichermaßen vorhanden, sodass die verringerte Ansprechbarkeit nicht auf einen Mangel an Rezeptoren zurückgeführt werden kann (48). Eine Studie von McCoy et al. aus dem Jahr 2020 konnte eine inverse Korrelation zwischen der kumulativen Östrogenexposition und dem Risiko, ein pSS zu entwickeln, feststellen (49). Einen weiteren Hinweis auf die Bedeutung der Östrogene für die Pathogenese des pSS liefert die Beobachtung, dass Frauen unter Therapie mit Aromataseinhibitoren ein SS entwickeln können (50). Auch im Tiermodell entwickeln Aromatase-knockout Mäuse eine dem SS entsprechende Exokrinopathie (51).

ANDROGENE

Die Speichel- und Serumspiegel von Dehydroepiandrosteron (DHEA), Testosteron und Dihydrotestosteron (DHT) sind bei SS-Patient*innen reduziert. Auffallend ist außerdem, dass DHEA in den Speicheldrüsen Betroffener erfolgreich in Testosteron, dieses jedoch nur unzureichend zu DHT umgewandelt wird (52). Androgene sind von Bedeutung für das Remodeling und somit den Erhalt der histologischen Architektur der Speicheldrüsen, weshalb die niedrigen Androgen Wirkspiegel Mitgrund für die histopathologischen Veränderungen der betroffenen Drüsen sein könnten. In dieser Hinsicht konnte auch gezeigt werden, dass die DHEA vermittelte Expression von Integrinen, welche von großer Bedeutung für den Erhalt der Drüsenarchitektur sind, bei Gewebeproben von SS-Patient*innen unzureichend im Vergleich zu Gewebeproben gesunder Kontrollen ist. In Folge werden azinäre Atrophien und Ganghyperplasien vermutlich begünstigt (53).

X-CHROMOSOM

Auf die Bedeutung des X-Chromosoms wurde bereits bei der Besprechung der Epigenetik eingegangen. Ein weiterer wichtiger Befund für die pathogenetische Rolle des X-

Chromosoms ist die überproportional hohe Prävalenz des pSS unter Patienten mit dem Genoty 47, XXY (Klinefelter Syndrom). Verglichen mit Männern, die einen euploidem Chromosomensatz haben, liegt die OR für die Entwicklung eines pSS im Rahmen des Klinefelter Syndroms bei 38,95. Die Inzidenz ist ebenfalls bedeutend höher (29/100.000 vs. 2/100.000) (54).

1.3.2. Die Bedeutung des Epithels

Die Beobachtung, dass die lymphozytäre Entzündung beim SS nicht nur exokrine Drüsen, sondern auch andere epitheliale Organe, wie beispielsweise die Lunge, Niere oder Leber betrifft, wurde bereits vor 3 Jahrzehnten gemacht. Die Vermutung, dass die Pathogenese von den Epithelzellen der diversen Organe ausgeht führte schließlich zum Begriff der Autoimmunepithelitis (55).

1.3.2.1. Toll-Like-Rezeptoren (TLR)

Die Bedeutung von Epithelzellen in der Pathogenese des pSS wird ersichtlich, wenn man die Expressionsmuster ihrer Oberflächenproteine unter die Lupe nimmt. Epithelzellen von pSS Patient*innen weisen eine höhere Dichte an TLR auf, als jene von nicht-Erkrankten. Betroffen sind unter anderem TLR1, TLR2 und TLR4 (56).

1.3.2.2. Adhäsionsmoleküle

Auch die konstitutive Expression von ICAM-1 durch Epithelzellen ist beim SS gesteigert (57).

1.3.2.3. Aquaporine (AQP)

Aquaporine (AQP) sind transmembranäre Wasserkanäle, denen in den Speicheldrüsen eine Bedeutung für die Speichelsekretion zukommt. In den Speicheldrüsen von pSS-Patient*innen finden sich mehrere Veränderungen, welche verschiedene Isoformen der AQP betreffen. Die jeweiligen Isoformen finden sich in der ultrastrukturellen Architektur des Drüsengewebes an jeweils spezifischen Stellen, wobei im Rahmen der Pathogenese Umstrukturierungen dieser Architektur stattfinden. (7)

AQP-1. AQP-1 findet sich in myoepithelialen Zellen (MEC), welche die Azini umgeben. Die Expression dieses Aquaporins ist laut einer Studie bei pSS-Patient*innen im Vergleich zu Gesunden um 38% verringert (58).

AQP-4. AQP-4 ist sowohl bei gesunden als auch bei von pSS betroffenen Speicheldrüsen in den kleinen Ausführungsgängen und Azinusregionen lokalisiert, wobei es in den Azini, wie AQP-1, vor allem in den MEC vorliegt. Bei pSS-Patient*innen ist die Dichte von AQP-4 in den MEC jedoch stark verringert (59).

AQP-5. AQP-5 gilt als das wichtigste Aquaporin für die Speichelerzeugung. AQP-5-knockout-Mäuse produzieren auch bei Stimulation nur geringe Mengen hochviskösen, hyperosmolaren Speichel (60). AQP-5 ist normalerweise auf der apikalen Plasmamembran von Azinuszellen und nur geringfügig auf der basolateralen Membran lokalisiert. Beim SS erfolgt allerdings eine Umverteilung hin zum basolateralen Pol. Das Ausmaß der Umverteilung korreliert zudem mit dem Ausmaß der Hyposalivation. Eine bedeutende pathophysiologische Bedeutung dieses Aquaporin-Kanals liegt somit nahe (61).

1.3.3. Chronische Entzündung

1.3.3.1. Bedeutung der T-Zellen

Das entzündliche Infiltrat im Drüsengewebe von SS-Patient*innen besteht zur großen Mehrheit (>75%) aus T-Lymphozyten. Davon machen wiederum CD4⁺ Zellen den Großteil aus (62). Die Lymphozyten der periglandulären Infiltrate enthalten einen großen Anteil aktivierter T-Zellen (erkennbar an der Expression von CD38) (63). Erst in höhergradigen Läsionen mischen sich zunehmend B-Lymphozyten unter das Infiltrat (64).

Für den Auslöser der T-zellulären Aktivierung gibt es bisher nur Vermutungen. Die potentiellen Trigger wurden weiter oben besprochen und umfassen unter anderem virale und bakterielle Infektionen, kommensale Keime und genetische, sowie epigenetische Faktoren. Eine wichtige Rolle dürfte außerdem den Epithelzellen zukommen, welche unter Stimulation von Interferon Gamma (INF- γ) als Antigen-präsentierende-Zellen agieren können (65). Untersuchungen der T-Zell-Rezeptoren (TCR) von Lymphozyten aus dem Blut von SS-Patient*innen konnten außerdem zeigen, dass die Aktivierung oligoklonaler Natur sein dürfte, was einer antigenbedingten Aktivierung entspricht (66).

Die Lymphozytenaggregate in den Drüsen scheinen überwiegend durch Migration der Zellen aus dem Blut, statt durch lokale Proliferation bedingt zu sein. Diese Migration ist durch Chemokine gesteuert, wobei die größte Rolle die INF- γ -induzierten Chemokine CXCL9 und CXCL10 spielen (67).

Es wird angenommen, dass beim SS Th1- und Th2-Zellen in einem dynamischen Gleichgewicht stehen, wobei die Aktivität der Th-1-Zellen (insbesondere bei dichter Infiltration) überwiegt (68).

Eine weitere wichtige Rolle wird den Th17 Zellen zugeschrieben. Th17 Zellen tragen durch die Produktion zahlreicher proinflammatorischer Zytokine (insbesondere IL-17) zur Entzündungsreaktion des pSS bei (68).

Regulatorische T-Zellen (Tregs) haben eine immunologische Bedeutung als antiinflammatorische T-Zellen. Beim SS wird eine Dysfunktion der Tregs angenommen, welche indirekt aufgrund einer verminderten Anzahl derselben vermutet werden kann, wobei das Ausmaß der Verringerung mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert (69).

Es gibt zwei Populationen follikulärer T-Zellen. Die follikulären T-Helferzellen (Tfh, CD4⁺) und follikuläre zytotoxische Zellen (Tfc, CD8⁺). Beide sezernieren IL-21, das Kenn-Interleukin follikulärer T-Zellen, und sind an der Reifung aktivierter B-Zellen beteiligt. Tfc sind erst vor relativ kurzer Zeit entdeckt worden, stehen aber laut einer Studie aus dem Jahr 2019 in Zusammenhang mit der Krankheitsaktivität des pSS. Patient*innen mit einem ESSDAI ≥ 5 weisen einen signifikant höheren Prozentsatz an Tfc im Blut auf (70).

T-Zellen können entweder über Fas/FasL-Interaktion die Apoptose anderer Zellen herbeiführen, oder als cytotoxische T-Zellen über Perforine und Granzyme die Apoptose in anderen Zellen induzieren (71).

Die einzelnen Zytokine der verschiedenen Th-Zellen werden in den Entzündungsinfiltraten von pSS-Patient*innen in jeweils unterschiedlichen Konzentrationen angefounden. Th1-typische Zytokine wie INF- γ , TNF- α , IL-1 und IL-6 konnten in mehreren Studien im Speichel und im Gewebe nachgewiesen werden (72-74). Auch Th2-spezifische Cytokine, vor allem IL-10 und IL-4, konnten nachgewiesen werden (75). Wie oben erwähnt vermutet man ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Th1- und Th2-Zellen und somit auch zwischen ihren Zytokinen. Das Th-1 Muster überwiegt dabei nach allgemeiner Ansicht (68).

Eine besonders große Bedeutung wird den Th17 Zellen und den von ihnen produzierten Zytokinen zugeschrieben. IL-6, welches zur Bildung von Th17-Zellen nötig ist, liegt beim SS in erhöhter Konzentration vor. Eine Vermehrung der Th17-Zellen ist die Folge (68). Th17-typische Zytokine wie IL-17, IL-23, IL-12, IL-6 oder TGF- β konnten im Speichel und Plasma von SS-Patient*innen nachgewiesen werden, wobei IL-17 zur Freisetzung von

Matrix-Metalloproteinasen (MMP) im Drüsengewebe führt, was die Gewebszerstörung vorantreibt (76). Die IL-17 Spiegel korrelierten mit dem Schweregrad der Erkrankung. (77).

IL-6 ist nicht nur für die Th17-Zellbildung nötig, sondern wird auch von den Th17-Zellen selbst produziert. Da IL-6 auf parakrine Weise B-Zellen aktivieren kann, steht die Aktivität von Th17-Zellen als auch der Serum-IL-6-Spiegel mit der Bildung von ektoptischen Keimzentren im Drüsengewebe in Verbindung (68, 78) und korreliert auch mit dem Focus-Score. (77).

Schließlich muss noch IL-21 erwähnt werden, welches von Th17-, Th21- und Tfh-Zellen gebildet wird. Da IL-21 als wichtiger Aktivierungsfaktor für B-Lymphozyten gilt, ist es nicht verwunderlich, dass die IL-21 Spiegel im Blut von SS-Patient*innen direkt proportional mit den Immunglobulin- und Autoantikörperspiegeln zusammenhängen (79).

1.3.3.2. Bedeutung der B-Zellen

Neben den T-Zellen spielen auch B-Zellen eine große Rolle in der Pathogenese des pSS. So ist die Erkrankung durch das Auftreten diverser Autoantikörper (80) sowie in 20-25% der Fälle durch das Auftreten ektoptischer Keimzentren im Drüsengewebe gekennzeichnet (81).

B-ZELL-AUTOIMMUNITÄT

Es muss also auch zu einem Zusammenbruch der B-zellulären Toleranz kommen, wobei eine Arbeit von Corsiero et al. nachweisen konnte, dass dies sowohl in frühen als auch späten Stadien der B-Zell Reifung stattfinden kann. Der Verlust von Selbsttoleranz beruht laut Corsiero nicht auf bestimmten Immunglobulinen, welche sich nicht signifikant von jenen gesunder Proband*innen unterscheiden. Hingegen wiesen bereits rekombinant erzeugte monoklonale Antikörper naiver B-Zellen (IgD⁺, CD27⁻) von SS-Patient*innen eine deutlich häufigere (wenn auch schwach ausgeprägte) Autoreaktivität auf als IgD⁺, CD27⁻ B-Zellen gesunder Kontrollen (13,3% vs 2,3% gegen dsDNA). Der Befund belegt, dass bereits im naiven Stadium autoreaktive B-Zellen im Blut von SS-Patient*innen akkumulieren.

Der Anteil antinukleärer Autoreaktivität nimmt laut der Arbeit mit der Reifung der B-Zellen weiter zu. Naive B-Zellen waren in 9,3% antinukleär autoreaktiv, unswitched-Gedächtnis-B-Zellen (IgD⁺, CD27⁺) in 22,2% und switched-Gedächtnis-B-Zellen (IgD⁻, CD27⁺) in 27,3%. Zusammengenommen unterstützen die Ergebnisse die These, dass die B-Zell-Toleranz sowohl an frühen als auch späten Checkpoints der B-Zell Reifung gestört ist. Frühe Defekte führen zum Auftreten autoreaktiver naiver B-Zellen, also noch vor dem Auftreten

somatischer Hypermutationen. Die Zunahme der Autoreaktivität mit dem Reifestadium der B-Zellen (etwa ein Viertel aller IgM- und IgG-Gedächtniszellen waren autoreaktiv) belegt Defekte in späteren Autotoleranz-Checkpoints. Hinzu kommt die Beobachtung, dass der Anteil zirkulierender Gedächtniszellen beim pSS deutlich erniedrigt ist, was am ehesten durch Migration der entsprechenden Zellen in das entzündete Drüsengewebe zu erklären ist. Konsekutiv ist der Anteil zirkulierender naiver B-Zellen erhöht (82-84).

AUTOANTIKÖRPER, RO-/LA-ANTIGEN

Serum-Autoantikörper sind bei den meisten SS-Patienten vorhanden, wobei einige eine starke Assoziation mit spezifischen klinischen Merkmalen zeigen, wenn auch die aktuellen Klassifikationskriterien nur die Anti-Ro-Antikörper beinhalten (85, 86).

Ro52, Ro60 und La48 sind die Bezeichnungen für drei Autoantigene, gegen welche die Mehrzahl der pSS Patient*innen Autoantikörper ausbilden. Alle drei Antigene stehen funktionell im Zusammenhang mit Y-RNAs, (87) wobei unter normalen Umständen alle Antigene intrazellulär vorliegen, also in Abschirmung vom Immunsystem (Ro52 überwiegend zytoplasmatisch, Ro60 in Zytoplasma und Zellkern, La48 nur im Zellkern). Im Rahmen der Apoptose werden die Moleküle in apoptotische Vesikel und in späteren Rahmen der Apoptose an die Oberfläche der Vesikel transportiert. Es wird vermutet, dass im Rahmen der Apoptose das Immunsystem Zugang zu den sonst intrazellulären Antigenen erlangen und daraufhin die diagnostisch bedeutsamen Ro- und La-Antikörper bilden kann. Die Apoptose von SGEK könnte daher einen wichtigen pathogenetischen Schritt zur T-Zell-Aktivierung und Krankheitsentstehung darstellen. Die Pathophysiologische Rolle dieser Antikörper ist noch ungeklärt (88).

EKTOPISCHE KEIMZENTREN

Im Rahmen der chronischen Entzündung bilden sich bei etwa 20% der Patient*innen ektopische Keimzentren um die Speicheldrüsen. In der Literatur wird häufig von „Germinal Center – like structures“ gesprochen. Laut einer Arbeit von Jonsson et al. sind diese Strukturen aufgebaut wie regelrechte Keimzentren und haben einen strukturierten Aufbau mit Netzwerken aus follikulären dendritischen Zellen und B-Zellen (81). Le Pottier hingegen stellte fest, dass echte ektopische Keimzentren im Rahmen des pSS selten sind, konnte aber auch zeigen, dass die Keimzentren/ Keimzentrum-ähnliche Strukturen autoreaktive B-Zellen enthalten (89).

B-ZELLULÄRES ZYTOKINPROFIL

B-Zellen sind zentral an der Pathogenese des Sjögren-Syndroms beteiligt, da sie nicht nur Antikörper produzieren, sondern auch proinflammatorische Zytokine freisetzen können. Die Existenz von Be1-Zellen (assoziiert mit Th1-Zellen, produzieren IFN- γ und IL-2) und Be2-Zellen (assoziiert mit Th2-Zellen, produzieren IL-4 und IL-6) zeigt, dass B-Zellen verschiedene Rollen in der Entzündungsreaktion einnehmen können. Die Wechselwirkung zwischen T- und B-Lymphozyten ist entscheidend für die Entwicklung und Aufrechterhaltung der Autoimmunreaktion beim SS. T-Zellen helfen bei der Differenzierung und Aktivierung von B-Zellen durch die Freisetzung von Zytokinen wie IL-4, IFN- γ und BAFF, wobei letzteres auch die Apoptose von B-Zellen inhibiert (s.u.). B-Zellen wiederum wirken als antigenpräsentierende Zellen und beeinflussen die T-Zell-Differenzierung durch die von ihnen freigesetzten Zytokine (68).

BAFF. Ein weiteres wichtiges Zytokin ist der B-cell activating factor (BAFF). BAFF ist ein Schlüsselfaktor für die Homöostase und das Überleben von B-Zellen. Es wird von Makrophagen, dendritischen Zellen, Epithelzellen und aktivierten T-Lymphozyten produziert. BAFF ist besonders wichtig für die Reifung und Selektion von B-Zellen und kann deren Apoptose verhindern (90). Eine Überexpression von BAFF wurde mit Autoimmunerkrankungen wie dem SS in Verbindung gebracht, was dadurch zu erklären ist, dass BAFF autoreaktive B-Zellen vor der Apoptose schützt (91, 92). Zudem korrelieren die BAFF-Serumspiegel mit dem Vorhandensein von Ro- bzw. La-Antikörpern (92).

1.3.3.3. Schädigung der azinären Drüsenarchitektur

Zytokine wie IL-17 stimulieren das Drüsenepithel zur Freisetzung von Matrix Metalloproteinasen (MMP) (76). Erhöhte MMP-Aktivitätswerte von MMP-3 und MMP-9 wurden in Lippenspeicheldrüsenbiopsien von SS-Patient*innen nachgewiesen und korrelierten mit der Krankheitsaktivität und -schwere, sowie strukturellen und funktionellen Veränderungen der Drüsen (93). Die epithelial freigesetzten MMPs führen in erster Linie zur Schädigung der Basallamina der Azinuszellen. Die umliegenden Strukturen bleiben von dieser Schädigung weitestgehend verschont, was darauf hinweist, dass die freigesetzten Enzyme nicht durch das Gewebe diffundieren und auch nicht von den infiltrierenden Lymphozyten freigesetzt werden. Gleichzeitig liegen Laminine – die wichtigsten nicht-kollagenen Bestandteile der Basallamina – vermehrt vor, was als gleichzeitiger Regenerationsversuch der entzündeten Drüse gewertet werden kann (94, 95). Integrine, die

Transmembranproteine der Hemidesmosomen sind in ihrer Zahl vermindert, (96) ebenso die apikalen Mikrovilli der Azinuszellen während das Azinulumen dilatiert erscheint (97). Die Veränderungen der Basallamina betreffen nicht nur die Acini, sondern auch die tubulären Drüsenstrukturen. Lymphozyten infiltrieren das Drüsenepithel nur, wo die Basallamina zerstört ist (98).

TNF- α und INF- γ führen wiederum zu Veränderungen der Mikrotubuliarchitektur und der interzellulären Haftkontakte sowie des zellulären Aktinskeletts, weshalb die apikalen Mikrovilli der Zellen verlorengehen. Tight-junction Proteine werden endozytiert. Konsekutiv kommt es auch zu Störungen der apikobasalen Zellpolarität. Abschließend sei noch erwähnt, dass infolge der Entzündung Sekretionsmechanismen, wie die SNARE-Vermittelte Exozytose, gestört ablaufen (95).

1.4.Klinische Manifestationen

Das Sjögren Syndrom manifestiert sich in erster Linie an den exokrinen Drüsen des Körpers, kann aber als Epithelitis und systemische Erkrankung praktisch sämtliche Organsysteme betreffen (7).

1.4.1. Allgemeinsymptome

1.4.1.1. Fatigue

Fatigue ist eines der häufigsten extraglandulären Symptome beim Sjögren Syndrom. Es muss differenziert werden zwischen körperlicher und mentaler Fatigue, wobei die körperliche Fatigue häufiger und im Allgemeinen stärker ausgeprägt ist als die mentale. Laut einer Studie leiden 96% der pSS-Patient*innen an körperlicher und 48% an mentaler Fatigue (99). Interessant ist, dass die Fatigue beim pSS einem charakteristischem Tagesverlauf folgt, bei dem es nach dem Aufstehen vorübergehend zu zunehmender Erschöpfung, dann zu einer Besserung im Laufe des Vormittags und schließlich wieder zur Verschlechterung im weiteren Tagesverlauf kommt (100). Die Pathogenese der Fatigue beim pSS und generell bei entzündlichen Erkrankungen ist multifaktoriell und noch unzureichend verstanden. Man nimmt an, dass es eine psychologische Komponente in Zusammenhang mit depressiven Veränderungen gibt, und dass zusätzlich einige biologische Faktoren eine Rolle spielen, wie etwa die Krankheitsaktivität, mit der die Fatigue korreliert, oder bestimmte Zytokine, die in erhöhter Konzentration vorliegen (vor allem IL-6, IFN- α , TNF- α und IL-10). Ebenso dürften

neuroendokrine Faktoren wie erniedrigte ACTH-, Cortison- oder DHEA-Spiegel, sowie Dysfunktionen des Vegetativums und Schlafstörungen eine Rolle spielen (101).

1.4.1.2. Fieber

Fieber tritt als Begleitsymptom beim pSS je nach Studie bei 6-41% der Patient*innen auf (102, 103) und ist besonders dann häufig, wenn zusätzlich neurologische Symptome bestehen (104). Auch von periodischem Fieber, also zyklisch wiederkehrenden Fieberschüben, ist in der Literatur zu lesen (105).

1.4.1.3. Schlafstörungen

Die Datenlage zu Schlafstörungen im Rahmen des pSS ist lückenhaft und teilweise inkonklusiv, da sich die wenigen Studien, die es zum Thema gibt teilweise widersprechen. Dennoch kann man insgesamt annehmen, dass Schlafstörungen bei SS-Patient*innen häufiger auftreten als bei Gesunden (106). Eine umfassende Studie konnte erheben, dass pSS-Patient*innen weniger erholsam und generell weniger schlafen, die Einschlafdauer länger und nächtliches Erwachen häufiger ist. 54% der Patient*innen litten bei der Datenerhebung an nächtlichen Schmerzen und 20% an nächtlichem Schwitzen (107). Laut einer weiteren Studie wachen 13% wegen rezidivierenden Sicca-Symptomen und 19% wegen nächtlichen Schmerzen auf (108). Daten zum obstruktivem Schlafapnoesyndrom (OSAS) als Komorbidität weisen darauf hin, dass das OSAS eine häufige Komorbidität des pSS darstellt (109).

1.4.2. Ophthalmologische Manifestationen

Die okulären Beschwerden und Symptome werden durch Störungen der oberflächlichen Schleimhaut verursacht. Die Patient*innen geben ein Fremdkörpergefühl, verminderten oder verstärkten Tränenfluss, Juckreiz und verschwommenes Sehen an. Die Spaltlampenuntersuchung kann eine Rötung, konjunktivale Verhornungen und punktförmige oder filamentöse Keratitiden zeigen (110, 111). Die Symptome neigen dazu, sich in Situationen, welche die Blinzelfrequenz verringern, zu verschlimmern. Beispielsweise bei langem Lesen oder der Verwendung von Bildschirmen. Werden die Beschwerden nicht angemessen behandelt, können sie zu schwerwiegenden Komplikationen wie Hornhautulcera, Perforationen und bakteriellen Infektionen führen (112).

Die pathophysiologischen Hintergründe der ophthalmologischen Manifestationen sind vielseitig und nur unzureichend geklärt. Eine lymphozytäre Infiltration der Tränendrüsen gilt

als zentrales Kennzeichen des pSS im okulären Bereich, wobei die Infiltration überwiegend aus CD4⁺ Zellen, in geringerem Ausmaß auch aus CD8⁺ - und B-Zellen besteht (113). Die chronische Entzündung führt zu Schädigung und Untergang von Azini und Ausführungsgängen sowie zur Störung der sekretomotorischen Innervation und Hemmung der Freisetzung oder Wirkung von Neurotransmittern durch Zytokine oder Antikörper (114).

Auch das keratokonjunktivale Epithel dürfte eine bedeutende Rolle spielen, denn auch in der Konjunktiva von pSS-Patient*innen findet man ein lymphozytäres Infiltrat, (115) sowie Expression von ICAM-1, (116) HLA-DR sowie HLA-DQ durch Epithelzellen. Hinzu kommt ein durch INF- γ und andere Th1-Zytokine induzierter Verlust von Becherzellen und eine plattenepitheliale Metaplasie der keratokonjunktivalen Epithelien (117). Schließlich liegt beim pSS auch eine hohe Prävalenz an Meibom-Drüsen Dysfunktionen vor. Die Meibom Drüsen bilden geringere Mengen eines qualitativ minderwärtigen Sekrets, wodurch der Tränenfilm weniger Schutz vor Evaporation hat, (118) und sind ebenfalls entzündlich infiltriert (119).

1.4.3. Orale Manifestationen

Xerostomie tritt erst auf, wenn die Speichelflussrate auf weniger als 50 % reduziert ist. Zu den Anzeichen der Xerostomie gehören trockene und rissige Lippen, eine wunde Mundschleimhaut und Atrophie der lingualen Mucosa (120).

1.4.3.1. Karies

Beim Sjögren-Syndrom verliert der Speichel seine Fähigkeit, als Puffer zu fungieren und antimikrobielle Aufgaben zu übernehmen. Dies führt zu einer erhöhten Reizbarkeit der Schleimhäute und zu oralen Infektionen (120). Die Menge an sekretorischem IgA ist verringert (121) und Säuren können schlechter neutralisiert werden, wodurch der Speichel-pH-Wert sinkt und es zur Erosion der Zähne kommt (122). Eine umfassende Studie mit Interviews und klinischen Munduntersuchungen von 53 Personen mit pSS und 53 altersgleichen Kontrollpersonen ergab, dass bei Personen mit pSS im Vergleich mehr Zähne extrahiert werden, während der Lebenszeit mehr Zahnprobleme auftreten und zahnärztliche Ausgaben höher sind. Die Zahl der kariösen, fehlenden oder mit Füllungen versehenen Zähne war sowohl in der jüngeren als auch in der älteren Gruppe der Personen mit pSS höher als bei den Kontrollpersonen (123). Selbst bei ausgezeichneter Mundhygiene weisen Menschen mit SS eine erhöhte Kariesrate auf, und leiden unter dem Verlust von Zähnen bereits in der Frühphase der Krankheit (122).

1.4.3.2. Candidiasis

Außerdem wurde berichtet, dass Personen mit SS häufiger von *Candida albicans* befallen sind als die Allgemeinbevölkerung. In einer Studie wurde festgestellt, dass eine niedrige stimulierte Speichelflussrate (und nicht eine niedrige unstimulierte Flussrate) mit einer *Candida*-Besiedlung assoziiert war (124).

1.4.3.3. Speicheldrüsenschwellungen

Schwellungen der großen Speicheldrüsen, insb. der Parotis, sind beim SS häufig und machen in diesem Fall den Ausschluss von Neoplasien nötig (125). Einer aktuellen Studie zufolge leiden etwa 36,2% der Personen mit pSS im Laufe der Erkrankung an einer Schwellung der Parotis, wobei die Parotisschwellungen mit dem Vorliegen von positiven Rheumafaktortitern, Gelenksbeschwerden und vor allem mit dem Alkoholkonsum (OR 2.42, 95% CI: 1.41, 4-15) assoziiert waren (126).

1.4.4. Muskuloskelettale Manifestationen

1.4.4.1. Gelenksbeschwerden

Gelenksbeschwerden im Rahmen des pSS treten bei 15-90% der Patient*innen auf (127). Die große Spannweite ist am ehesten auf methodische Unterschiede der einzelnen Studien zurückzuführen (128). Die Häufigkeit der Gelenksmanifestationen sind unter beiden Geschlechtern gleich ausgeprägt (129) und in etwa 30% gehen sie der Sicca-Symptomatik voraus. In der Regel sind die Beschwerden symmetrisch und ähneln der SLE-assoziierten Arthropathie (130). Eine umfassende Studie hat die Art der Beschwerden im Jahr 2010 untersucht. Demzufolge treten diese in 52% zeitgleich mit der Sicca Symptomatik auf, in 30% davor. Alle Patient*innen mit Gelenksbeschwerden klagten über wiederkehrende Arthralgien, diese sind in 88% polyartikulär und in 12% oligoartikulär. Betroffen sind in erster Linie periphere Gelenke in symmetrischer Verteilung. Monoarthralgien, Achsenskelettbeteiligungen und erosive Verläufe sind selten. Bei etwa 35% liegt eine objektivierbare Synovitis vor. Gelenksbeschwerden beim pSS sind außerdem mit anderen extraglandulären Manifestationen assoziiert, nämlich dem Raynaud Phänomen (58%), kutaner Vaskulitis (28%), peripherer Neuropathie (19%) sowie pulmonalen (14%) und renalen (12%) Manifestationen (128). Darüber hinaus sind Assoziationen zu Parotisschwellungen (130) sowie zu positiven Rheumafaktor- (103) und ACPA-Titern bekannt (131). In einer weiteren Studie wurden die Charakteristika der gelegentlich

auftretenden Begleitsynovitis untersucht, wobei das symmetrische Auftreten einer primär polyarthritischen Manifestation bestätigt wurde. In der Regel waren die Metacarpophalangealgelenke und proximalen Interphalangealgelenke beteiligt, Morgensteifigkeit war ebenfalls die Regel. Neben den bekannten Assoziationen konnte außerdem ein Zusammenhang zu Lymphknotenvergrößerungen gezeigt werden, welche signifikant häufiger auftraten als bei Patient*innen ohne Synovitis (132).

1.4.4.2. Muskelbeschwerden

Myalgien sind ein weiteres häufiges Begleitsymptom des pSS und wurden in 33% beschrieben, wobei in etwa der Hälfte der Fälle eine Überschneidung mit Fibromyalgie bestehen dürfte (133, 134). Etwa 1,3% leiden unter Muskelschwäche, wovon wiederum 35% eine Myositis haben (135).

1.4.5. Schmerzen

Schmerzen beim pSS können grob in drei Gruppen unterteilt werden, nämlich in artikuläre und neuropathische Schmerzen, sowie chronische Ganzkörperschmerzen (136). Chronische Ganzkörperschmerzen sind definiert durch das für mindestens drei Monate anhaltende Vorhandensein von Schmerzen, auf der rechten und linken Körperseite, sowohl oberhalb als auch unterhalb der Taille sowie im Achsenskelett (137). Etwa 35-50% der pSS-Patient*innen sind davon betroffen (138). Chronische Ganzkörperschmerzen sind auch eine notwendige diagnostische Komponente der Fibromyalgie, wobei Fatigue und Schlafstörungen (einschließlich nicht erholsamen Schlafs) die anderen Elemente der Trias darstellen. Eine Überlappung von 12-55% soll zwischen dem pSS und der Fibromyalgie bestehen (136).

1.4.6. Neurologische Manifestationen

Neurologische Manifestationen treten beim pSS in 18-45% der Fälle auf, wobei das periphere Nervensystem (PNS) am häufigsten betroffen ist. Darüber hinaus können auch das zentrale (ZNS) und das autonome Nervensystem (ANS) betroffen sein (139). Risikofaktoren für neurologische Beteiligungen sind Kryoglobulinämie, Komplementerniedrigung und männliches Geschlecht. Diese Faktoren gehen auch mit schwereren klinischen Verläufen einher (140, 141).

1.4.6.1. Zentralnervöse Manifestationen

Beteiligungen des ZNS sind in der Regel auf Vaskulitiden kleiner zerebraler oder medullärer Gefäße zurückzuführen (142). Sie werden eingeteilt in fokale und multifokale Hirn- und

Rückenmarksbeteiligung, sowie in diffuse Störungen. Bemerkenswert ist, dass die meisten Patient*innen, die neurologische Manifestationen aufweisen, diese noch vor Auftreten der Sicca-Symptomatik bzw. der serologischen Parameter entwickeln (139).

FOKALE HIRN- UND RÜCKENMARKSBETEILIGUNG

Fokale Manifestationen sind die häufigste Form der zentralnervösen Beteiligung. Sie sind klinisch durch Schlaganfall-ähnliche Symptome charakterisiert, die auf die Lokalisation des Fokus zurückschließen lassen (143). Andere Formen der fokalen neurologischen Beteiligung sind unter anderem Krampfanfälle, Chorea, Nystagmus, Tremor, L-Dopa resistenter Parkinsonismus oder spastische Tetraparese. (144)

MULTIFOKALE HIRN- UND RÜCKENMARKSBETEILIGUNG

Eine multifokale Form mit Beteiligung des unteren Motoneurons, welche die amyotrophe Lateralsklerose imitiert, und eine Form mit Beteiligung des oberen Motoneurons sind beschrieben worden (145, 146).

DIFFUSE ZNS-BETEILIGUNG

Die diffuse ZNS-Beteiligung umfasst kognitive Funktionsstörungen, Demenz, psychiatrische Manifestationen und aseptische Meningoenzephalitis (143). Psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen, Angstzustände und Schlafstörungen sind relativ häufig bei vorliegender ZNS-Manifestation im Rahmen des pSS (bis zu 80%) (147). Da jedoch Patient*innen mit chronischen Erkrankungen ein allgemein höheres Risiko für diese Krankheiten haben, ist unklar, ob das pSS einen unabhängigen Risikofaktor für psychiatrische Erkrankungen darstellt (148). Aseptische Meningoenzephalitiden können beim pSS auftreten und wurden mit einer Entzündung der Meningealgefäße in Verbindung gebracht. Zu den klinischen Merkmalen gehören Kopfschmerzen, Meningealzeichen und grippeähnliche Symptome. Zudem können im weiteren Verlauf fokale neurologische Symptome wie Krampfanfälle, Hirnnervenlähmungen oder Kleinhirnsyndrome hinzukommen (144).

1.4.6.2. Manifestationen des peripheren Nervensystems

PNS-Manifestationen sind bei 5,3-21% der pSS-Patient*innen nachweisbar (149) und umfassen diverse Formen von Polyneuropathien (PNP), wobei die distale sensorische Neuropathie die häufigste Form ist, gefolgt von der sensomotorischen Neuropathie (139). Auf Grundlage der histologischen und serologischen Befunde sowie der Art des betroffenen

Nervs werden verschiedene Pathomechanismen vermutet, wie z. B. Vaskulitis der Vasa nervorum, lymphozytäre Infiltration der Dorsalganglien, nekrotisierende Vaskulitiden oder anti-neuronale Antikörper (150).

1.4.7. Pulmonale Manifestationen

Pulmonale Beteiligungen treten bei 9-20% der Fälle auf, wobei subklinische Formen noch häufiger vorliegen dürften (151). Auffälligkeiten in der Computertomographie können bei 34-50% nachgewiesen werden (152). Die Hauptrisikofaktoren für eine Lungenbeteiligung sind männliches Geschlecht, Rauchen, später Krankheitsbeginn und lange Erkrankungsdauer (153). Pulmonale Beteiligungen gehen mit erhöhter Mortalität einher (154).

1.4.7.1. Atemwegsbeteiligung

Atemwegsbeteiligungen äußern sich in erster Linie durch chronischen Husten. (155) Die Läsionen sind dabei entweder auf Zerstörung der exokrinen Drüsen der Atemwege zurückzuführen, oder auf zelluläre Infiltration der Schleimhaut (156). Selbst bei Patient*innen ohne respiratorische Symptome lassen sich in der respiratorischen Schleimhaut vermehrt Immunzellen – vor allem CD4⁺ Zellen – nachweisen (157). Neben trockenem Husten kann es zu nicht-eosinophiler bronchialer Hyperreagibilität auf inhalative Noxen, follikulärer Bronchiolitis mit Lymphfollikeln entlang des Bronchialbaumes, zylindrischen Bronchiektasien und in Folge zu rezidivierenden Atemwegsinfekten kommen (158).

1.4.7.2. Interstitielle Lungenerkrankung

Interstitielle Lungenerkrankungen treten in vielen Subtypen auf, wobei die Hauptsymptome trockener Husten und Dyspnoe und die häufigsten zwei Subtypen die unspezifische sowie gewöhnliche interstitielle Pneumonitis sind. In Folge kommt es häufig zu restriktiven Lungenfunktionsstörungen (159).

1.4.8. Kutane Manifestation

1.4.8.1. Raynaud Phänomen

Das Raynaud Phänomen (RP) ist gekennzeichnet durch rekurrende ischämische Episoden der Finger, welche klassischerweise in 3 Phasen ablaufen: Blässe (Vasokonstriktion), Cyanose (Entsättigung des Blutes) und Rötung (reaktive Hyperämie) (160). Die Prävalenz

des RP im Rahmen des pSS wird auf 13% geschätzt, wobei überwiegend Frauen betroffen sind. Der wichtigste Triggerfaktor ist Kälteexposition, bei etwa einem Viertel der Patient*innen auch emotionaler Stress. Das RP ist assoziiert mit dem Auftreten von Gelenksbeschwerden und kutanen Vaskulitiden, sowie mit einer höheren Seroprävalenz von antinukleären- sowie Ro- und La-Antikörpern (161).

1.4.8.2. Vaskulitiden

Vaskulitiden als Begleiterscheinung beim pSS betreffen meistens die kleinen Gefäße und treten histopathologisch entweder als leukozytoklastische Vaskulitis oder lymphozytäre Vaskulitis auf. Klinisch können sich die Vaskulitiden durch palpable oder nicht palpable Purpura äußern (162, 163).

1.4.9. Gastrointestinale und hepatische Manifestationen

1.4.9.1. Dysphagie

Dysphagie ist ein besonders häufiges Symptom unter pSS-Patient*innen und tritt in bis zu 80% der Fälle auf. Pathophysiologisch dürften die Xerostomie, als auch ösophageale Motilitätsstörungen eine Rolle spielen (164).

1.4.9.2. Magen

Bis zu 23% leiden an Dyspepsie, (165) während atrophische Gastritiden bei bis zu 65% vorliegen und mit dem Alter zunehmen (166). Die zellulären Infiltrate ähneln jenen der Speicheldrüsen (überwiegend CD4⁺ Zellen). (167) Schließlich wird in der Literatur noch von einer erhöhten Inzidenz verzögerter Magenentleerung berichtet, wobei ursächlich Antikörper gegen Muskarinrezeptoren und Störungen des vegetativen Nervensystems in Frage kommen (168).

1.4.9.3. Dünndarm

Bei vorliegendem pSS ist das Risiko für eine Zöliakie im Vergleich zur Normalbevölkerung um das Zehnfache erhöht (169). Bei einem Overlap zwischen SS und Primär biliärer Cholangitis (PBC) treten zudem in bis zu 85% Duodenalulcera auf, im Vergleich zu 26% bei alleiniger PBC (170).

1.4.9.4. Pankreas

Das Pankreas hat funktionelle und histologische Ähnlichkeiten zu den Speicheldrüsen. Wenig verwunderlich finden sich bei 25-33% der pSS-Patient*innen morphologische Veränderungen, die einer chronischen Pankreatitis ähneln (171).

1.4.9.5. Leber

Die bedeutendste Lebererkrankung, die häufig mit pSS assoziiert ist, ist die PBC. 18-38% der PBC-Patient*innen haben auch ein pSS und bei 58-93% liegen histologische Veränderungen der Speicheldrüsen vor (165).

1.4.10. Nephrologische Beteiligungen

Eine Nierenbeteiligung wird je nach Studie in bis zu 42% beschrieben. Davon leiden 75% unter einer tubulären interstitiellen Nephritis, die verbleibenden 25% unter glomerulonephritischen Manifestationen. Die Histopathologie ähnelt der epithelialen Infiltration in anderen Organen und besteht überwiegend aus CD4⁺ Zellen (172).

1.4.10.1. Tubuläre interstitielle Nephritis

Tubuläre Defekte können in Form einer distalen renalen tubulären Azidose in inkompletter Ausprägung oder in kompletter Ausprägung mit metabolischer Azidose, alkalischem Urin und Hypokaliämie äußern (173). Betroffen sind 5-23% der pSS-Patient*innen. Etwa gleich häufig entwickelt sich ein renaler Diabetes Insipidus, eine tubuläre Proteinurie als Marker eines proximalen tubulären Defekts liegt in 10-42% der Fälle vor (172).

1.4.10.2. Glomerulonephritis

Glomerulonephritiden beim pSS sind in der Regel immunkomplexvermittelt und manifestieren sich in den meisten Fällen als mesangioproliferative Glomerulonephritis. Glomeruläre Manifestationen treten erst später auf als tubuläre, können sich durch Hämaturie, Proteinurie und Hypertension äußern und sind mit einer höheren Inzidenz von Lymphomen und somit mit einer höheren Mortalität assoziiert (174).

1.4.11. Urologische Manifestationen

Als urologische Manifestation wurden in der Literatur mehrere Fälle von interstitieller Zystitis beschrieben. Diese äußert sich mit Harnwegsinfekt-ähnlichen Symptomen, jedoch ohne Bakteriurie. Das häufigste Symptom ist die Pollakisurie, gefolgt von Unterbauchschmerzen, Schmerzen bei der Miktion, Harndrang, Hämaturie und Dysurie (175).

1.4.12. Hämatologische Manifestationen

Das pSS kann mit einer Vielzahl hämatologischer Manifestationen einhergehen, wie Anämie, Leukopenie oder Thrombopenie. Das stark erhöhte Risiko zur Entwicklung eines Lymphoms weist darauf hin, dass das SS eine Grenzerkrankung zwischen Autoimmunität und Lymphoproliferation darstellen könnte (176).

1.4.12.1. Anämie

Ramos-Casals et al. haben 2002 und 2005 umfassende Studien zu den hämatologischen Manifestationen des pSS an insgesamt 877 Patient*innen durchgeführt. Anämie trat in 20-21% aller Fälle auf, wobei diese nur selten (4%) schwer ausgeprägt war. In 93% handelte es sich um eine normochrome, normozytäre Anämie, in 4% um eine mikro- und in 3% um eine makrozytäre Anämie. Eine Assoziation besteht der Studie zufolge zu positiven RF-, ANA-, Ro- und La-Antikörper Titern, sowie zu Nierenbeteiligung, PNP und kutanen Vaskulitiden (177, 178). Als Pathomechanismus ist in den meisten Fällen von einer „Anämie im Rahmen einer chronischen Erkrankung“ auszugehen (176).

1.4.12.2. Leukopenie

Leukopenie ist ein ähnlich häufiges Begleitsymptom mit einem Auftreten bei 16-17% der Fälle. Schwere Leukopenien sind mit 0,2% jedoch äußerst selten. Am häufigsten ist die Leukopenie auf eine Lymphopenie (9%) zurückzuführen, etwas seltener (7%) auf eine Neutropenie. Auch im Fall der Leukopenie besteht eine Assoziation zu positiven Ro-, La- und RF-Titern, sowie zu PNP (177, 178).

CD4⁺-LYMPHOPENIE

Lymphopenie der CD4⁺ Zellen ist ein Befund, der bei 5% aller Patient*innen vorliegt. Die Zahl der CD4⁺ Zellen korreliert dabei negativ mit dem Vorhandensein von Ro-Antikörpern. Entsprechende Lymphopenien wurden nicht bei Ro-Antikörper negativen Proband*innen gefunden (179). Eine CD4⁺ Lymphopenie ist einer Studie zufolge ein starker Risikofaktor für die Entwicklung eines Non-Hodkin-Lymphoms (180).

AGRANULOZYTOSE

Die Agranulozytose ist ein seltener Befund und am ehesten auf eine autoimmune Genese zurückzuführen (181).

1.4.12.3. Thrombozytopenie

Ramos-Casals et al. fanden eine milde Thrombozytopenie bei 13% der Patient*innen, moderate Formen bei 3% und schwere bei 0,4%. Eine Korrelation bestand zu positiven La-Antikörpern (178). Die Pathogenese ist entweder auf Antithrombozytäre Antikörper oder auf Immunkomplex-vermittelte Mechanismen zurückzuführen (176).

1.4.12.4. Monoklonale Gammopathien

Das Sjögren Syndrom weist eine höhere Prävalenz monoklonaler Gammopathien (67%) auf als andere Autoimmunerkrankungen, wobei monoklonale Banden häufiger bei Patient*innen mit extraglandulären Manifestationen zu finden sind als bei solchen mit rein glandulärer Beteiligung (182). Die Nachweisbarkeit freier Leichtketten könnte einer Studie zufolge prognostischen Wert für die Entwicklung eines Non-Hodgkin Lymphoms haben (183).

1.4.12.5. Lymphoproliferative Erkrankungen

Das SS ist die Autoimmunerkrankung mit der höchsten Inzidenz maligner lymphoproliferativer Erkrankungen, weshalb es als Grenzfall zwischen Autoimmunität und Lymphoproliferation betrachtet wird (176). Verglichen mit der Allgemeinbevölkerung ist unter SS-Patient*innen das Risiko, ein Lymphom zu entwickeln um das 43,8-fache erhöht. Kassin et al. berichten, dass SS-Patienten mit einer Vorgeschichte von Parotisschwellung, Splenomegalie und Lymphadenopathie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Lymphoms haben (184) Etwa 1-10% der Patient*innen entwickeln im Laufe der Erkrankung ein Lymphom – das 10 Jahre-Erkrankungsrisiko liegt bei 3,9%, wobei überwiegend B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome auftreten (185). Darüber hinaus sind Gammopathien und CD4⁺-Lymphopenien bekannte Risikofaktoren. Bei weitem am häufigsten sind B-Zell-Non-Hodgkin Lymphome mit pSS assoziiert. Seltener treten auch T-Zell-Lymphome auf und sehr selten Hodgkin-Lymphome (176). Unter den B-Zell-Lymphomen sind MALT-Lymphome die häufigste Gruppe (186).

1.4.12.6. Amyloidose

Schließlich ist auch eine Assoziation zwischen pSS und Amyloidose bekannt, wobei es sich dabei meist um lokalisierte AL-Amyloidosen handelt. Die Haut und Lunge sind dabei am häufigsten betroffen, andere Organe wie Tracheobronchialsystem, Niere, Zunge oder Brustdrüse deutlich seltener (187).

1.4.13. Otorinolaringologische Manifestationen

1.4.13.1. Otologische Manifestationen

Beim Sjögren-Syndrom treten am Ohr vor allem Innenohrschwerhörigkeit und Otagien auf. Die Hörstörungen werden häufig auf entzündliche Prozesse zurückgeführt, welche die Nerven betreffen, oder können die Folge von Trockenheit der Gehörgangsschleimhaut sein (188).

1.4.13.2. Nasale und Paranasale Manifestationen

Nasale Manifestationen sind überwiegend mild ausgeprägt und von geringer klinischer Bedeutung. Als Symptome wurden in der Literatur nasale Krustenbildung, Epistaxis, Sinusitis und Polyposis beschrieben, welche bei einem geringen Prozentsatz der pSS-Patient*innen auftreten (189).

1.4.13.3. Laryngeale und ösophageale Manifestationen

pSS-Patient*innen sind aufgrund der verringerten Pufferkapazität und Menge ihres Speichels besonders empfänglich für gastroösophagealen Reflux, da in Folge dessen die Säure Clearance nur mehr insuffizient funktioniert. Als konsekutive Symptome treten unter anderem Dysphonie, Dysphagie, Halsschmerzen Husten und chronisches Räuspern auf (190).

1.4.14. Gynäkologische Manifestationen

68% der pSS-Patientinnen leiden an Veränderungen der sexuellen Funktion, wobei vaginale Trockenheit das häufigste Symptom ist. Neben eingeschränkter Lubrikation finden sich auch signifikante Veränderungen hinsichtlich Erregung, Orgasmus und dem Vorhandensein von Schmerzen im Sinne einer Dyspareunie (191). Die Ätiologie der Beschwerden ist unklar, jedoch zeigten sich Assoziationen zwischen vaginaler Trockenheit und Xerophthalmie, Xerostomie und PNP, was ein Hinweis darauf sein könnte, dass die Pathophysiologie der vaginalen Trockenheit jener der okulären- und Mundtrockenheit ähnelt, und dass auch neuronale Komponenten eine Rolle spielen könnten (192). Zudem finden sich histologische Veränderungen der vaginalen Gefäße, was auch auf eine vaskuläre Dysfunktion schließen lässt (192). Abgesehen davon liegen in histopathologischen Untersuchungen lymphozytäre Infiltrate der periepithelialen Regionen vor (193).

1.4.15. Geburtshilfliche Bedeutung

Kinder von Frauen mit positiven Ro- oder La-Antikörper-Titern haben ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines neonatalen Lupus, der mit angeborenen Herzrhythmusstörungen, Hautveränderungen, hepatologischen und hämatologischen

Störungen einhergeht. Neonataler Lupus führt zu einer erhöhten Mortalität der betroffenen Kinder, was ein entsprechendes perinatales Monitoring schwangerer Frauen mit Ro- oder La-Antikörpern sowie ihrer Kinder erforderlich macht (194, 195).

1.5. Diagnostisches Assessment

1.5.1. Klassifikationskriterien

Einleitend muss erwähnt werden, dass es mangels ausreichend spezifischer Parameter keinen Goldstandard für die Diagnose des pSS gibt, außer der Expertenmeinung. Klassifikationskriterien umfassen daher immer mehrere Parameter, die unterschiedlich gewichtet einen individuellen Gesamtscore ergeben. Um den Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht zu sprengen soll hier nur auf die aktuellste Klassifikation des Sjögren Syndroms eingegangen werden, welche im Jahr 2016 vom American College of Rheumatology (ACR) und der European League against Rheumatism (EULAR) vorgestellt wurde. Demnach kann die Klassifikation eines pSS erfolgen, wenn der errechnete Gesamtscore aus folgenden Parametern mindestens 4 Punkte beträgt: (86)

Tabelle 1 ACR/EULAR Klassifikationskriterien

Parameter	Score
Labiale Speicheldrüsenbiopsie mit fokaler lymphozytärer Sialadenitis und einem Fokus-Score von ≥ 1 Foci/4 mm ²	3
Anti-SSA/Ro positiv	3
Ocular Staining Score ≥ 5 (oder van Bijsterveld score ≥ 4) in zumindest einem Auge	1
Schirmer Test ≤ 5 mm/5 Minuten in zumindest einem Auge	1
Unstimulierte Speichelflussrate ≤ 0.1 ml/Minute	1

1.5.1.1. Einschlusskriterien

Als Voraussetzung müssen Patient*innen dafür die Einschlusskriterien, nämlich mindestens ein Symptom der Xerophthalmie oder Xerostomie aufweisen, was durch positive Beantwortung mindestens einer der folgenden Fragen objektiviert wird: 1) Leiden Sie seit mehr als drei Monaten unter täglichen, anhaltenden, störenden trockenen Augen? 2) Haben Sie ein wiederkehrendes Fremdkörpergefühl in den Augen? 3) Benutzen Sie mehr als dreimal täglich Tränenersatzmittel? 4) Haben Sie seit mehr als drei Monaten ein tägliches

Gefühl von Mundtrockenheit? 5) Trinken Sie häufig Flüssigkeiten, um das Schlucken von trockener Nahrung zu erleichtern? Zudem gibt es noch die Möglichkeit des Einschlusses über das Erfüllen eines Items im ESSDAI: "suspicion of SS from ESSDAI questionnaire (at least one domain with positive item)" (86)

1.5.1.2. Ausschlusskriterien

Zu den Ausschlusskriterien gehört die vorhergehende Diagnose einer der folgenden Erkrankungen, welche die Diagnose eines SS oder therapeutische Versuche aufgrund überlappender klinischer Merkmale oder einer Beeinträchtigung von Test-Kriterien ausschließen würde: 1) Vorgeschichte einer Strahlenbehandlung im Kopf- und Halsbereich, 2) aktive Hepatitis-C-Infektion (mit Bestätigung durch Polymerase-Kettenreaktion), 3) AIDS, 4) Sarkoidose, 5) Amyloidose, 6) Graft-versus-Host-Krankheit, 7) IgG4-assoziierte Krankheit (86)

1.5.2. Primäres und sekundäres Sjögren Syndrom

Es ist üblich, in der medizinischen Nomenklatur die idiopathische Form einer Erkrankung als "primär" und die mit einer spezifischen Entität assoziierte Form als "sekundär" zu bezeichnen. Das SS ist dabei keine Ausnahme. In der Vergangenheit wurden dadurch pSS-Patient*innen von jenen Patient*innen unterschieden, die an einer durch ein Sicca-Syndrom komplizierten Rheumatoiden Arthritis litten. Später wurde der Begriff "sekundäres SS" (sSS) auf andere Autoimmunerkrankungen (z.B. Systemischen Lupus Erythematoses, Systemische Sklerose, Primäre Biliäre Zirrhose oder Vaskulitis) ausgedehnt. Diese Nomenklatur wurde auch indirekt in den AECG-Klassifizierungskriterien aus dem Jahr 2002 ratifiziert, in denen Patient*innen mit einer anderen gut definierten schweren Bindegewebserkrankung und mindestens einem Sicca-Symptom (okulär oder bukkal) und 2 von 3 Anzeichen einer exokrinen Dysfunktion (Xerostomie, Xerophthalmie, pathologische Lippenspeicheldrüsenbiopsie) als sSS eingestuft werden (196). Diese Klassifikation ist aufgrund der unscharfen Abgrenzung des pSS gegenüber anderen Entitäten problematisch und daher auch nicht mehr in den aktuellen Klassifikationskriterien vorhanden (86). Vielmehr ist das SS in Begleitung anderer Systemerkrankungen als sogenanntes Overlap-Syndrom zu verstehen, also als eine sich überschneidende eigenständige Erkrankung mit eigenem Pathomechanismus und eigenen Risiken (z.B. Lymphomentstehung) (197).

1.5.3. Biopsien der Lippenspeicheldrüsen

Biopsien der Lippenspeicheldrüsen sind einer der zentralen Pfeiler bei der Diagnose des pSS, insbesondere bei Patient*innen ohne Ro-Antikörper. Die diagnostische Bewertung richtet sich dabei nach dem sogenannten Fokus-Score (FS). Ein Fokus wird dabei als Ansammlung von ≥ 50 Lymphozyten definiert. Der FS, der auf der Menge der vorliegenden Foci basiert, wurde erstmals 1963 von Waterhouse beschrieben. Waterhouse bestimmte den FS dabei aus Proben der Parotis, Submandibularis und Tränendrüsen (198). Aufgrund unsicherer klinischer Relevanz bei lymphozytärer Infiltration der großen Speicheldrüsen gesunder Kontrollen, (199) wegen des größeren Aufwandes und wegen des Risikos, den Nervus facialis zu verletzen, wurde 1968 durch Chisholm und sein Team erfolgreich, demonstriert, dass sich der Fokus-Score auch aus den kleinen Speicheldrüsen der Lippe bestimmen lässt (200, 201). Greenspan et al. konnten zeigen, dass die Lippenspeicheldrüsen bei Gesunden normalerweise keine Infiltrate aufweisen und etablierten die Methode (202). In den folgenden Jahren wurden verschiedene Techniken zur labialen, submandibulären (203) und parotidalen (204) Biopsieentnahme erprobt, wobei sich eine minimalinvasive Form mit einer kleinen gezielten Inzision der Mucosa, wie beispielsweise von Friedman et al beschrieben, am meisten bewährte (205). Darüber hinaus gibt es Varianten mit vertikaler oder horizontaler Schnittführung, mit oder ohne Naht sowie Stanzbiopsien. Extralabiale Biopsien werden in erster Linie wegen des Aufwandes sowie der befürchteten Komplikationen und nicht, aufgrund einer geringeren Aussagekraft, selten durchgeführt werden (206).

Auch der Fokus-Score unterlag mehreren Revisionen. Das Schema wurde ursprünglich von Chisholm et al mit den Graden 0-4 festgelegt, (201) bis 2016 ein neues Schema von Fisher et al. erarbeitet wurde. Demnach gibt der Fokus Score die durchschnittliche Anzahl der Foci pro 4 mm² Drüsengewebe an. Da bei dichter Infiltration die einzelnen Foci zu verschmelzen beginnen wurde ein Maximalwert von 12 festgelegt. Für eine ausreichende Aussagekraft sollten dabei mindestens vier Drüsen und mindestens 8 mm² Drüsengewebe entnommen werden. Bei der Beurteilung sollte auch abnormales, z.B. fibrotisches, Drüsengewebe miteinbezogen werden (207). Laut den ACR/EULAR Klassifikationskriterien ist ein diagnostisch relevanter Focus-Score bei 1 Fokus pro 4 mm² erreicht (86).

1.5.4. Serologische Parameter

Es lassen sich einige Autoantikörper in verschiedener Häufigkeit beim Sjögren Syndrom nachweisen. Eine sinnvolle Unterteilung ist jene in Autoantikörper, die als Krankheitsmarker

dienen, Antikörper, die mit bestimmten klinischen Phänotypen assoziiert sind und solche mit pathophysiologischer Bedeutung, wobei die Unterteilung eine sich teilweise überschneidende ist (208). Teil der Klassifikationskriterien sind nur Ro-Antikörper (86).

1.5.4.1. Als Krankheitsmarker fungierende Autoantikörper

Antinukleäre Antikörper (ANA). ANA liegen je nach Studie bei 77-90% (209) bzw. 59-85% der pSS-Patient*innen vor, wobei sie mit Parotisschwellungen und extraglandulären Manifestationen im Zusammenhang stehen (210).

Anti-Ro- und Anti-La-Antikörper. Ro- und La- Antikörper (auch SSA- und SSB-Antikörper genannt) sind eine Untergruppe der antinukleären Antikörper (ANA). (208) Die Ro/La-Ribonukleoproteinkomplexe sind Protein-RNA-Komplexe, die durch die Assoziation der Proteine Ro52 kDa, Ro60 kDa und La mit kleinen zytoplasmatischen RNAs (Y-RNAs) gebildet werden. Diese Proteine sind intrazellulär lokalisiert und daher für das Immunsystem unzugänglich. Damit sie an die Zelloberfläche gelangen und somit immunogen werden können, sind spezielle Mechanismen, wie Apoptose oder die Bildung von Exosomen, erforderlich (211). Je nach Messmethode und Quelle können Ro- und/oder La-Antikörper bei 50-70% (212) bzw. 50-90% (213) aller pSS-Patient*innen nachgewiesen werden. Ro-Antikörper kommen dabei entweder isoliert oder in Kombination mit La-Antikörpern vor. Das isolierte Auftreten von La-Antikörpern ist hingegen selten (214) und statistisch nicht mit dem Sjögren Syndrom assoziiert (215). Das Vorhandensein dieser Antikörper korreliert mit einem jüngeren Alter bei Diagnose, ausgeprägterem Befall der exokrinen Drüsen, rezidivierenden Parotisschwellungen, sowie einer ausgeprägteren lymphozytären Infiltration der Speicheldrüsen. Außerdem treten gemeinsam mit Ro- und La- Antikörpern auch andere Antikörper, insbesondere Rheumafaktoren und Cryoglobuline, sowie Hypergammaglobulinämien häufiger auf (216, 217). Schließlich soll noch erwähnt werden, dass unter den Ro-positiven Patient*innen das genaue Antikörperprofil eine Rolle spielt. So ist unter Ro60⁺ Ro52⁻ Patient*innen systemischer Lupus die häufigste Diagnose, unter Ro60⁺ Ro52⁺ das Sjögren Syndrom und unter Ro60⁻ Ro52⁺ neben einigen nicht-autoimmunen Erkrankungen die Myositis. Bei der Bestimmung der Ro-Antikörper Titer sollte somit stets zwischen Ro52- und Ro60-Antikörpern unterschieden werden (218).

1.5.4.2. Mit klinischen Phänotypen assoziierte Autoantikörper

Rheumafaktoren (RF). Die Prävalenz von RF-Antikörper beim pSS beträgt 40-50%. Ihr Vorhandensein ist assoziiert mit jüngeren Erkrankungsalter und extraglandulären

Manifestationen, (208) darunter häufigeres Auftreten von Gelenkschädigung, Raynaud-Phänomen, Parotisschwellungen, kutaner Vaskulitis, Zytopenien, Nierenbeteiligungen und Manifestationen des zentralen Nervensystems. Außerdem korrelieren sie mit Ro- und La-Antikörpern, ANA und Cryoglobulinen (153).

Cryoglobuline. Cryoglobuline treten mit einer Prävalenz von 10-15%. Bei pSS-Patient*innen auf und markieren eine Untergruppe mit schlechterer Prognose, da sie neben der Assoziation zu extraglandulären Manifestationen einen Zusammenhang zu Lymphomen im weiteren Krankheitsverlauf haben (208).

Antimitochondriale Antikörper (AMA). AMA treten beim SS in erster Linie bei einem Overlap-Syndrom mit Primär Biliärer Cholangitis (PBC) auf und haben eine 98%-ige Spezifität für die PBC (219). Je nach Messmethode weisen 5-6,5% der SS-Patient*innen AMA auf (220).

Antizentromer Antikörper (ACA). ACA sind die typischen Antikörper der Systemischen Sklerose und lassen sich in Antikörper gegen drei zentromere Proteine unterteilen (CENP-A, CENP-B, CENP-C) (221). Die Seroprävalenz von ACA beim SS hängt von der Messmethode ab und variiert zwischen 3,7 und 27%. Positive ACA sind assoziiert mit häufigerem Auftreten von Raynaud Phänomen und peripherer Polyneuropathie (80). Darüber hinaus sind Ro- und La-Antikörper häufiger negativ, wenn ACA vorliegen (222). Bei einem Teil der ACA-positiven pSS-Patient*innen kommt es zum Overlap-Syndrom mit der systemischen Sklerose (223).

Antikörper gegen citrullinierte Peptide (ACPAs). ACPAs treten bei 3-9,9% der pSS-Patient*innen auf, wobei ihre klinische Relevanz noch nicht abschließend geklärt ist (80). Es gibt jedoch Studien, die einen Zusammenhang zu nicht -erosiven Synovitiden herstellen (224).

1.5.4.3. Autoantikörper mit potentiell pathophysiologischer Bedeutung

Anti-Ro- und Anti-La-Antikörper. Ro- und La-Antikörper korrelieren, mit dem Ausmaß der exokrinen Dysfunktion, was eine pathophysiologische Bedeutung nahelegt, auch wenn diese noch nicht abschließend verstanden wird. Darüber hinaus sind es diese Antikörper, die für die Entstehung eines neonatalen Lupus verantwortlich sind, wenn sie über die Plazenta in den fetalen Kreislauf gelangen (208).

Anti-Carbonsäureanhydrase-II-Antikörper (Anti-CA II). Anti-CA-II-Antikörper treten in 12,5-20,8% (225) der Fälle auf, wobei Patient*innen mit renal tubulärer Azidose höhere Titer aufweisen (226). Im Mausmodell führt die Immunisierung mit Anti-CA-II-Antikörpern zu einer SS-ähnlichen Autoimmunsjelenadenitis (227).

Anti-Muskarin-Rezeptor 3 - Antikörper (Anti-M3R). Anti-M3R-Antikörper werden seit langem beim pSS vermutet, da durch sie viele der glandulären und extraglandulären Manifestationen erklärt werden könnten, indem sie die parasymphatische Neurotransmission auf Erfolgsorgane mit entsprechenden Rezeptoren (beispielsweise Tränen- und Speicheldrüsen) hemmen können. Entsprechende Korrelationen zwischen Antikörpertitern und Krankheitsmanifestationen sind bereits erwiesen (228-231).

1.5.5. Erfassung der Trockenheit

1.5.5.1. Augentrockenheit

Zur Erfassung der Augentrockenheit, werden mehrere opthalmologische Tests durchgeführt. Schirmer Test und die Erhebung des Ocular Staining Scores oder des Van Bijsterveld Scores sind Teil der Klassifikationskriterien. Darüber hinaus wird in der Regel auch die Tränenfilmaufreißzeit bestimmt (232).

SCHIRMER TEST

Beim Schirmer-Test wird ein kleiner Streifen Filterpapier in den unteren Fornix beider Augen gelegt. Die Augen werden für 5 Minuten geschlossen, danach werden die Streifen entfernt, und die absorbierte Tränenmenge in Millimetern vom Rand des Streifens gemessen. Eine signifikante Trockenheit liegt vor, wenn ≤ 5 mm/5 min gemessen werden (233).

TRÄNENFILMAUFREISSZEIT (Tear Break-Up Time, TBUT)

Unmittelbar nach dem Entfernen der Schirmer-Teststreifen wird 1 Tropfen 0,5%iges Fluorescein in die Bindehautfurche jedes Auges gegeben. Der/Die Patient*in wird aufgefordert, einmal zu blinzeln und dann die Augen offen zu halten. Die TBUT, definiert als die Zeit in Sekunden zwischen dem letzten Lidschlag und dem ersten Auftreten eines trockenen Flecks auf der Hornhautoberfläche, wird dreimal gemessen, und der Mittelwert festgehalten (233). Es gilt allgemein, dass eine TBUT von weniger als 10 Sekunden pathologisch ist (234).

OCULAR STAINING SCORE (OSS)

Beurteilung der Kornea. Durch das zuvor instillierte Fluorescein werden epitheliale Erosionen der Kornea sichtbar gemacht. Diese sind üblicherweise punktförmig, können aber bei ausgeprägterer Pathologie ausgedehnter sein und konfluieren. Je nach Anzahl punktförmiger Erosionen, deren Lokalisation und Morphologie werden 0-12 Punkte vergeben.

Beurteilung der Konjunktiva. Ein Tropfen 1%iger Lissamingrün-Lösung wird in die Bindehautfurche jedes Auges gegeben. Anschließend wird nasal und temporal der Kornea jeweils die Anzahl erscheinender Punkte beurteilt, wobei pro Bereich maximal 3 Punkte, pro Auge also maximal 6 Punkte erreicht werden können.

OSS-Gesamtscore. Der Gesamt-OSS für jedes Auge ergibt sich aus der Summe des Fluorescein-Scores für die Hornhaut und des Lissamingrün-Scores für die nasale und temporale bulbäre Bindehaut. Daher beträgt die maximal mögliche Punktzahl für jedes Auge 12. Jedes Auge wird separat bewertet.

Interpretation des OSS. Ein OSS von über 0 gilt als abnormal und kann ein Zeichen für Keratokonjunktivitis Sicca sein, allerdings können Werte von 1 oder 2 auch ein Artefakt darstellen, wenn die Interpretation des Fluorescein-Hornhautfärbemusters über 8 Minuten hinaus verzögert wurde. Da dies zu einer hohen Fehleinstufung führen kann, wird ein abnormaler OSS als ein Wert von 3 oder mehr definiert (233). Ein OSS ab 5 erfüllt die ACR/EULAR-Klassifikationskriterien (86).

VAN BIJSTERVELD SCORE

Der Van Bijsterveld Score errechnet sich nach dem gleichen Prinzip, nur, dass für das korneale Färbemuster maximal 3 Punkte vergeben werden und der Gesamtscore pro Auge somit maximal 9 beträgt (235).

OSDI SCORE

Neben dem OSS und dem Van Bijsterveld Score gibt es noch einen weiteren gebräuchlichen Score, um die okulären Manifestationen eines Sicca Syndroms zu objektivieren. Der Ocular Surface Disease Index (OSDI) ist ein 12-teiliger Fragebogen, der entwickelt wurde, um schnell die Symptome einer Augenoberflächenreizung zu bewerten, die mit dem Trockenen Auge in Zusammenhang stehen, und deren Einfluss auf die visuelle Funktionsfähigkeit zu messen. Der OSDI wurde von der Outcomes Research Group bei Allergan Inc. entwickelt

und dient dazu, den Schweregrad des Trockenen Auges einzustufen. Die Fragen decken drei Hauptbereiche ab: visuelle Funktionen, okuläre Symptome und Umweltauslöser (236).

1.5.5.2. Mundtrockenheit

SPEICHELFLUSSRATEN

Unstimulierte Speichelflussrate. Unter den Speichelflussparametern ist für die Diagnostik des pSS die unstimulierte Speichelflussrate von größter Bedeutung, da nur sie Teil der Klassifikationskriterien ist. Für ihre Bestimmung wird nach einer einstündigen Nüchternheitsphase (nur Einnahme von Wasser ist erlaubt) der Mund zunächst mit destilliertem Wasser ausgespült und anschließend der Speichel über fünf Minuten in einem Röhrchen gesammelt. Als pathologisch gilt ein unstimulierter Speichelfluss $< 0,1$ mL/min.

Stimulierte Speichelflussrate. Um die stimulierte Speichelflussrate zu erheben kann dieselbe Methode verwendet werden, während ein Kaugummi gekaut oder ein Bonbon gelutscht wird (237, 238). Als pathologisch gilt ein stimulierter Speichelfluss $< 0,7$ mL/min (238). Alternativ kann für die Erhebung des stimulierten Speichelflusses auch der sogenannte Saxon Text durchgeführt werden, bei dem ein Stück Gaze für zwei Minuten gekaut und sowohl vor, als auch nach dem Kauen gewogen wird. Die Gewichts Differenz entspricht der produzierten Speichelmenge, wobei weniger als 2,75 g Speichelproduktion in 2 Minuten als pathologisch gilt (239).

XEROSTOMIA INVENTORY

Das „Xerostomia Inventory“ (XI) ist ein 11-Punkte-Bewertungssystem, das entwickelt wurde, um die Schwere von Mundtrockenheitssymptomen in epidemiologischen und klinischen Studien zu messen. Es handelt sich um ein Instrument, das die Symptome von Xerostomie als kontinuierliche Variable misst und setzt sich aus 11 Aussagen zusammen, die die Symptome der Mundtrockenheit beschreiben. Die Teilnehmer beantworten diese Aussagen auf einer 5-Punkte-Likert-Skala, die von "nie" bis "immer" reicht. Jede Aussage bezieht sich auf unterschiedliche Aspekte der Mundtrockenheit, wie zum Beispiel das Gefühl von Trockenheit im Mund, Probleme beim Schlucken, den Bedarf an Flüssigkeitszufuhr während des Essens und andere funktionelle Beeinträchtigungen, die mit Xerostomie verbunden sind. Jede der 11 Aussagen wird individuell bewertet, und die Gesamtpunktzahl wird berechnet, um die Schwere der Xerostomie zu quantifizieren. Höhere Punktzahlen deuten auf schwerwiegendere Symptome hin (240).

1.5.6. Weitere diagnostische Verfahren

1.5.6.1. Speicheldrüsenszintigraphie

Die Speicheldrüsenszintigraphie, bei der die Aufnahme und Abgabe von radioaktivem ^{99m}Tc durch die Speicheldrüsen aufgezeichnet wird, war früher Bestandteil der Klassifikationskriterien, ist aber nicht mehr in die neuen Klassifikationskriterien aufgenommen worden. Bei der Beurteilung wird die vierstufige Klassifikation nach Schall herangezogen, welche allerdings einen subjektiven Interpretationsfreiraum offenlässt (241). Es handelt sich dabei um eine qualitative Beurteilung, je nachdem, wie sehr der Tracer in den Speicheldrüsen aufgenommen und konzentriert wird (242).

1.5.6.2. Ultraschall der Speicheldrüsen

Ultraschalluntersuchungen der großen Speicheldrüsen fanden bisher keine Verwendung bei der Diagnose des Sjögren Syndroms. Allerdings zeichnet sich zunehmend ab, dass Ultraschall zumindest als additives diagnostisches Werkzeug durchaus sinnvoll sein könnte. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Sensitivität und Spezifität verglichen mit anderen Bildgebenden Verfahren hoch ist (243). Die Verbesserung des Speicheldrüsenultraschall-Scores nach der Behandlung von Patient*innen mit Rituximab beweist außerdem, dass zumindest ein Teil der sonographischen Anomalien mit der Krankheitsaktivität zusammenhängen (244). Mittlerweile wurde bereits erprobt, mit einem standardisierten Scoring-System, beruhend auf der Anzahl hypoechogener Areale in der Glandula Parotis und -Submandibularis, die ACR/EULAR Kriterien von 2016 durch Inklusion von Ultraschallbefunden zu modifizieren. Die kleinen Kriterien, die nur einen Punkt erhalten, ließen sich dabei ohne Änderung der Aussagekraft durch Ultraschall ersetzen. Beim Ersatz der großen Kriterien, also Ro-Antikörpern oder Lippenspeicheldrüsenbiopsien nahm die Sensitivität und Spezifität der Kriterien allerdings deutlich ab. Dennoch konnte gezeigt werden, dass die Ultraschallbefunde von Patient*innen eine hohe Aussagekraft mit einer Sensitivität von 72,1% und einer Spezifität von 93,8% haben. Eine Erweiterung der Klassifikationskriterien um das Kriterium Ultraschall scheint in Zukunft daher denkbar, insbesondere, wenn man nicht ein anderes Kriterium durch Ultraschall ersetzt, sondern Ultraschall additiv als zusätzliches Kriterium implementiert, da dadurch die Sensitivität der Kriterien von 95,9% auf 97,3% erhöht wird (245).

1.5.7. Erfassen der Krankheitsaktivität

1.5.7.1. ESSDAI Score

Der (EULAR) SS disease activity index (ESSDAI) ist ein von der EULAR entwickelter Score zur Quantifizierung der systemischen Entzündungsaktivität der Krankheit. Im Rahmen des ESSDAI werden die klinischen und biologischen Manifestationen in 12 Bereichen als "niedrig" (1 Punkt), "moderat" (2 Punkte) oder "hoch aktiv" (3 Punkte) eingestuft. Bei den zwölf Bereichen handelt es sich um, Domänen, welche die unterschiedliche Organsysteme und klinische Manifestationen des Sjögren-Syndroms abdecken. Diese Domänen umfassen Anzeichen einer B-Symptomatik (Konstitutionelle Domäne), Lymphadenopathie, Drüsen, Gelenke, Haut, Lungen, Nieren, Muskeln, das periphere und zentrale Nervensystem, Blut sowie biologische Marker. Zur Berechnung des ESSDAI-Scores wird der Wert des höchsten Aktivitätsgrades für jeden Bereich mit der jeweiligen Gewichtung des Bereichs (1 bis 6) multipliziert und dann addiert. Der maximale theoretische ESSDAI-Score beträgt 123. Ab einem Gesamt-Score von 5 wird von einer aktiven Erkrankung gesprochen (246). Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass der ESSDAI-Score nicht alle potentiellen Erscheinungen im Zusammenhang mit dem pSS erfasst. Von 6331 Patient*innen, die in einer umfassenden Studie eingeschlossen wurden, wiesen 1641 (26 %) mindestens eine systemische Manifestation auf, die nicht in der ESSDAI-Klassifikation enthalten ist. Patient*innen mit nicht-ESSDAI-Manifestationen weisen eine höhere systemische Aktivität auf als Patient*innen ohne solche Manifestationen (247).

1.5.7.2. ESSPRI Score

Der EULAR SS Patient Reported Index (ESSPRI) ist ein Konsensindex, der als Mittelwert von drei visuellen Analogskalen (Selbsteinschätzung von Trockenheit, (Glieder-)Schmerzen und Müdigkeit) berechnet wird und eine einfache Erfassung der Symptome von SS-Patient*innen ermöglicht. Ein akzeptabler Symptomzustand wird allgemein durch einen ESSPRI $< 5/10$ und die minimale klinisch bedeutsame Verbesserung durch eine Abnahme um mindestens einen Punkt oder 15% definiert (248). Auch wenn es eine geringfügige Korrelation zwischen dem ESSPRI und dem ESSDAI gibt, ist der ESSPRI die einzige Determinante, die in einem multivariaten Berechnungsmodell mit dem SF-36-Score für Lebensqualität korreliert. Der ESSPRI-Score ist daher ein grobes klinisches Screening- und Überwachungsinstrument sowie ein Surrogatparameter zur Untersuchung der subjektiven Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen beim pSS (249).

1.5.8. Prognose

Insgesamt ist die Mortalität beim pSS gering und jener der allgemeinen Bevölkerung ähnlich. Es gibt jedoch eine Untergruppe von pSS-Patient*innen mit schlechterer Prognose. Die führenden Todesursachen beim pSS sind kardiovaskuläre Ereignisse, gefolgt von Lymphomen und anderen Neoplasien, sowie Infektionen. Zu den Risikofaktoren, die mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergehen, gehören fortgeschrittenes Alter zum Diagnosezeitpunkt, männliches Geschlecht, Parotisschwellungen, pathologische Parotis-Szintigraphie, extraglanduläre Manifestationen, Vaskulitiden, Anti-La-Positivität, niedrige C3- und C4-Werte sowie Kryoglobulinämie (250).

1.6. Therapeutische Ansätze

Zum jetzigen Standpunkt (08/2024) existiert keine spezifische Therapie für das Sjögren Syndrom. Die Therapie richtet sich daher in erster Linie nach den Symptomen. Immunmodulation mit Hydroxychloroquin und B-Zell-Depletion, etwa mit Rituximab, sind auch gängige Therapieoptionen, je nach Organbeteiligung (251).

1.6.1. Allgemeine Empfehlungen

Die Therapie des SS sollte in einem spezialisierten Zentrum erfolgen, da es sich um eine hochkomplexe Erkrankung handelt. Durch die Behandlung in Zentren kann eine richtige Diagnosestellung eher garantiert, und die systematische Erfassung von Organmanifestationen gewährleistet werden, sowie eine personalisierte Nachsorge und interdisziplinäre Betreuung erfolgen (252).

Da 95% aller Patient*innen an Sicca-Symptomen leiden, (253) muss der Behandlung der Trockenheit große Beachtung geschenkt werden. Dabei ist – bei Irreversibilität der exokrinen Dysfunktion – eine topische Therapie, wo immer möglich, vorzuziehen (254). Bei Patient*innen mit aktiver Erkrankung (in diesem Fall definiert durch einen ESSDAI ≥ 1) kann laut den Empfehlungen der EULAR eine systemische Therapie, bestehend aus Induktions- und Erhaltungstherapie, erwogen werden. Zum Einsatz kommen dabei Glukokortikoide, Anti-Malariamittel, Immunsuppressiva und Biologika (251).

1.6.2. Behandlung der Mundtrockenheit

Vor Beginn der Therapie von Mundtrockenheit sollte diese quantifiziert werden. Eine Speicheldrüsenszintigraphie kann hierzu ergänzend durchgeführt werden. (255) Im Fall

einer unstimulierten Speichelflussrate $< 0,1$ mL/min soll dazu die stimulierte Speichelflussrate erhoben werden. Bei Werten $> 0,7$ mL/min handelt es sich um eine leichte, zwischen $0,7$ und $0,1$ mL/min um eine moderate, und bei Werten $< 0,1$ mL/min um eine schwere Mundtrockenheit (251).

Die Behandlung der Mundtrockenheit richtet sich nach der Schwere der Xerostomie. In leichten Fällen wird geraten, den Speichelfluss durch nicht-pharmakologische Maßnahmen zu stimulieren, etwa durch Kaugummi-Kauen oder das Lutschen von Bonbons, da sich der Speichelfluss bei diesen Patient*innen noch stimulieren lässt (256). Sollte die Mundtrockenheit moderat sein oder auf nicht-medikamentöse Maßnahmen unzureichend ansprechen ist die medikamentöse Stimulation mit Pilocarpinpräparaten Mittel der Wahl, wobei eine grundsätzlich schlechte Verträglichkeit der Medikamente beachtet werden muss (257). In schweren Fällen, wenn die Speicheldrüsen nicht mehr stimulierbar sind, können Speichelersatzprodukte herangezogen werden, welche mit Fluorid angereichert und einen neutralen pH-Wert aufweisen sollten, um Karies vorzubeugen (251, 258).

1.6.3. Behandlung der Augentrockenheit

Die Therapie der Wahl zur Behandlung trockener Augen sind Tränenersatzprodukte, sowie Augengels und -salben. Tränenersatzprodukte sollten bei allen Patient*innen mit subjektiver oder objektiver Augentrockenheit zumindest zweimal täglich, und in schweren Fällen bis zu stündlich, eingesetzt werden. Augengels und -salben sind vor allem für nächtliche Beschwerden anzuwenden. (251, 259, 260) In therapierefraktären oder schweren Fällen können topische NSAR- (Nicht-Steroidale-Antirheumatika) oder Corticosteroidprodukte für kurze Zeit (2-4 Wochen), (260) sowie topisches Cyclosporin A angewendet werden (261). In speziellen, auf Cyclosporin A nicht ansprechenden Fällen können Tränenersatzprodukte aus autologem oder allogenen Serum hergestellt werden, wobei erhebliche Nachteile wie die notwendige Kühlung, die Möglichkeit von Kontamination und inkonklusive Studienergebnisse mit zweifelhaftem Benefit bei der Verordnung bedacht werden müssen (251, 262).

1.6.4. Behandlung von Schmerzen

Da ein großer Teil der pSS-Patient*innen unter muskuloskelettalen Schmerzen leidet, sollte eine entsprechende Therapie unter Berücksichtigung der damit einhergehenden Risiken bedacht werden. Es wird empfohlen, zunächst eine nicht medikamentöse Therapie zu versuchen, zu der auch körperlicher Betätigung gehört (263). Zur Anwendung bei

medikamentösem Therapieschema kommen in erster Linie NSAR (251). Im Fall neuropathischer Schmerzen müssen Medikamente mit entsprechender Zulassung, beispielsweise Gabapentin oder Pregabalin, verschrieben werden. Opioide sollten nicht eingesetzt werden (264).

1.6.5. Behandlung systemischer Manifestationen

Eine systemische Therapie des SS kann mit Glukokortikoiden, Antimalariamitteln, Immunsuppressiva und Biologika im Fall einer aktiven Erkrankung erfolgen. Therapeutisches Ansprechen wird definiert als eine Reduktion des ESSDAI um zumindest 3 Punkte (265). Im Fall systemischer Organmanifestationen wird die Therapie auf die jeweilige Manifestationsform bzw. das betroffene Organsystem abgestimmt. Als Basistherapie kommen dabei häufig Glucocorticoide in möglichst geringer Dosierung oder Antimalariamittel zum Einsatz (266). Bei unzureichendem Ansprechen darauf werden je nach Situation verschiedene Immunsuppressiva angewendet, um Glukokorticoide einzusparen, wobei es kaum Evidenz für die Bevorzugung spezifischer Immunsuppressiva gibt. Azathioprin und Methotrexat sind oft die erste Wahl bei der Langzeitbehandlung. Mycophenolatmofetil und Cyclophosphamid können bei schwereren Fällen eingesetzt werden, insbesondere bei Organbeteiligungen, die auf andere Medikamente nicht ansprechen (251, 257). Bei Versagen aller zuvor genannten Ansätze können auch Biologika, wie Rituximab angewandt werden. Rituximab ist das am häufigsten eingesetzte Mittel in dieser Klasse. Es kann bei Patienten in Betracht gezogen werden, die auf herkömmliche Immunsuppressiva nicht ansprechen oder eine schwerere Krankheitsmanifestation haben, insbesondere bei schwerer Vaskulitis, refraktärer Arthritis oder schweren neurologischen Manifestationen. Viele Studien untersuchen den Einsatz weiterer Biologika, aber Rituximab bleibt derzeit das bevorzugte Mittel bei schweren Fällen des Sjögren-Syndroms. (251, 267-269) Bei Organmanifestationen hängt die Wahl der Präparate von den betroffenen Organen ab (251).

1.7. Ziele und Forschungsfragen

Die Biopsie der Lippenspeicheldrüsen ist von großer Bedeutung bei der Diagnose des SS. Zur Diagnosesicherung wird dabei der FS als Surrogatorparameter des Ausmaßes lymphozytärer Infiltration bestimmt, wobei als Diagnosekriterium laut ACR/EULAR ein Fokus-Score ≥ 1 gilt. (86) Bei einem FS zwischen 0,1 und 1 liegen in den Lippenspeicheldrüsen für das SS typische Entzündungsmuster vor, jedoch nicht in einem

Ausmaß, welches das entsprechende Diagnosekriterium ($FS \geq 1$) erfüllen würde. Obwohl das Vorliegen der Erkrankung dadurch nicht ausgeschlossen werden kann, ist verhältnismäßig wenig über die Bedeutung grenzwertiger Biopsie Ergebnisse bekannt. Ein besseres Verständnis über den weiteren Verlauf in diesen Fällen kann zu einer Optimierung der Diagnostik und frühzeitigen Therapieeinleitung bei Patient*innen mit SS beitragen.

Darüber hinaus gilt die Lippenbiopsie als Eingriff mit niedrigem Risiko und geringer Komplikationsrate, wobei als bedeutende Komplikation in erster Linie Nervenläsionen und zu nennen sind. Einzelne Studien weisen auf höhere Prävalenzen hin als allgemein angenommen (206). Die Frage nach der Komplikationsrate ist vor allem in Hinsicht auf Patient*innensicherheit und ethische Fragestellungen von Bedeutung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden zwei Hypothesen postuliert: 1) Patient*innen mit einem FS zwischen 0,1 und 1 entwickeln im weiteren Verlauf häufiger ein SS als Patient*innen mit einem FS von 0. 2) Lippenbiopsien sind ein Eingriff mit geringer Komplikationsrate.

Eine statistische Auswertung soll quantitative Aussagen dazu ermöglichen, in welchem Ausmaß Patient*innen mit grenzwertigem Fokus Score später die Diagnose eines Sjögren Syndroms erhalten oder nicht. Darüber hinaus soll eine quantitative Analyse registrierter Komplikationen erfolgen.

2. Patient*innen und Methoden

2.1. Patient*innen

In die Studie wurden alle Patient*innen eingeschlossen, bei denen zwischen Jänner 2014 und April 2024 an der Klinischen Abteilung für Rheumatologie und Immunologie des LKH Univ. Klinikum Graz eine Biopsie der Lippenspeicheldrüsen durchgeführt wurde. 257 Patient*innen wurden in diesem Zeitraum konsekutiv zur diagnostischen Abklärung auf SS (n = 250) bzw. Amyloidose (n = 7) biopsiert. Die Patient*innen befanden sich in der Regel in ambulanter Betreuung, die Auswertung der Befunde erfolgte retrospektiv aus den Akten des Krankenhaus-Information-Systems openMEDOCS. Nicht für alle Patient*innen lagen die Dokumentation der Biopsie, die Befundbesprechung oder der pathohistologische Befund vor, sie wurden bei entsprechenden Fragestellungen aus der Auswertung der Daten ausgeschlossen. Die Sichtung der Befunde schloss alle Dokumente ab sechs Monaten vor dem Zeitpunkt der Biopsie bis zum letzten Kontakt mit der Universitätsklinik für Rheumatologie und Immunologie Graz ein.

2.1.1. Erhobene Parameter

2.1.1.1. Demographische Parameter

Bei der Durchsicht der Befunde wurden die folgenden demographischen Parameter erhoben: Geschlecht, Größe, Gewicht, Raucherstatus, Alter zum Zeitpunkt der Biopsie, Begleiterkrankungen, Medikation.

2.1.1.2. Klinische Parameter

Folgende Klinische Parameter wurden erhoben:

Datum der Biopsie, Subjektive Xerostomie, subjektive Xerophthalmie, Raynaud Phänomen, Parotisschwellung zum Zeitpunkt der Biopsie oder in der Vergangenheit, unstimulierte Speichelflussrate, Saxon Test, Schirmer Test links und rechts, Follow-Up-Zeit, Diagnose eines pSS oder sSS während des Follow-Ups, Zeit bis zur pSS/sSS Diagnose, Diagnose anderer Autoimmunerkrankungen, Fokus-Score, Komplikationen im Rahmen der Biopsie oder im Anschluss daran, Entwicklung eines Lymphoms während des Follow-Ups, ESSDAI (inkl. Subdomänen) zum Zeitpunkt der Biopsie, Datum des aktuellsten ESSDAI/ESSPRI, aktuellster vorhandener ESSDAI (inkl. Subdomänen), höchster ESSDAI im Rahmen des

Follow-Ups, ESSPRI (inkl. Subdomänen) zum Zeitpunkt der Biopsie, aktuellster vorhandener ESSPRI (inkl. Subdomänen).

Darüber hinaus wurde eine Reihe von Laborparametern für den Zeitpunkt der Biopsie erhoben, welche in die vorliegende Arbeit keinen Eingang gefunden haben.

Bei den Parametern, die für den Zeitpunkt der Biopsie erhoben wurden, sind alle Befunde bis inklusive sechs Monate vor oder nach der Biopsie berücksichtigt worden, um einen möglichst vollständigen Datensatz zu erhalten.

2.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien

2.1.2.1. Einschlusskriterien

Alle Patient*innen, bei denen zwischen Jänner 2014 und April 2024 am LKH Univ. Klinikum Graz eine Biopsie der Lippenspeicheldrüsen durchgeführt wurde, wurden prinzipiell eingeschlossen.

2.1.2.2. Ausschlusskriterien

Bei der Auswertung der Komplikationen wurden jene Fälle ausgeschlossen, bei denen eine unvollständige Dokumentation vorlag, also Fälle, bei denen die Dokumentation der Biopsie und/oder der Befundbesprechung nicht vorliegend waren.

Bei der Auswertung der Fokus-Score Werte wurden Fälle ausgeschlossen, bei denen die Indikation der Biopsie Verdacht auf Amyloidose war, oder bei denen aus anderen Gründen kein Fokus-Score im histopathologischen Befund angegeben war, bzw. bei denen kein histopathologischer Befund vorlag.

2.2. Methoden

2.2.1. Biopsie Technik

Für die Durchführung der Lippenspeicheldrüsenbiopsie werden die Patient*innen in aufrecht sitzender Position gelagert. Auf eine Desinfektion der Mundschleimhaut wird verzichtet, die Lokalanästhesie erfolgt mit 2 mL 2%igem Lidocain. Die Speicheldrüsen sind als unscheinbare gelbliche Papeln identifizierbar. In unmittelbarer Umgebung einiger solcher Papeln wird nach Wirkeintritt des Lokalanästhetikums mit dem Skalpell eine vertikale, ca. 1 cm lange Inzision gesetzt, welche nur die Mukosa durchtrennt. Durch Druck an der Außenseite der Lippe lassen sich die Speicheldrüsen vorwölben und anschließend

freipräparieren. Mithilfe des Skalpells werden drei bis fünf Drüsen entfernt, in 10%iger Formalinlösung eingelegt und an die Pathologie versandt. Aufgrund von möglichen Komplikationen und der effektiven Wundheilung im Mundraum wird auf eine Naht verzichtet und die Wunde lediglich für zwei Stunden mit einem sterilen Tupfer leicht komprimiert. Nach zwei Stunden Nachbeobachtungszeit und gestillter Blutung werden die Patient*innen nach Hause entlassen.

2.2.2. Klassifikation von Komplikationen

Um einen geordneten Überblick über die registrierten Komplikationen im Rahmen der Biopsien zu erhalten, wurde vorab in Anlehnung an die National Institute of Aging (NIA) - Richtlinien (270) für Nebenwirkungen und deren Dokumentation ein Klassifikationssystem entwickelt, das aus mehreren Domänen besteht.

2.2.2.1. Einteilung nach Schwere des Ereignisses

Es wurden vier Grade festgelegt.

- Als erwartbare Nachwirkung wurden sämtliche Ereignisse definiert, welche in den Tagen nach der Biopsie auftreten, aber aufgrund der mit der Biopsie einhergehenden Gewebsverletzung zu erwarten sind. In erster Linie handelt es sich dabei um lokale Beschwerden der Biopsiestelle, wie etwa Schmerzen.
- Als leichte Komplikation wurden jene Ereignisse eingestuft, welche keine Einschränkung bei der Ausführung alltäglicher Tätigkeiten darstellten, nicht medizinisch behandelt werden müssen, vorübergehend sind und nicht länger als zwei Wochen anhalten. Beispiele hierfür wären leichte Blutungen oder vasovagale Reaktionen während der Biopsie, sowie Hämatome oder ähnliche lokale Nebenwirkung in den Tagen nach der Biopsie.
- Als moderate Komplikation wurden jene Ereignisse klassifiziert, welche einen Abbruch der Biopsie nötig machen (z.B. schwerere Blutung), aber mit Allgemeinmaßnahmen (z.B. Lagerung, Kompression) behandelbar sind, sowie Komplikationen, die für länger als drei Wochen persistieren, sich aber schließlich zurückbilden.
- Als schwere Nebenwirkung wurden persistierende Funktionsstörungen (z.B. anhaltende Hypästhesie), Ereignisse, die eine medizinische Intervention oder Hospitalisierung nötig machen, lebensbedrohliche sowie zum Tod führende Ereignisse eingestuft.

2.2.2.2. Einteilung nach Zeitpunkt des Auftretens

Drei Möglichkeiten wurden definiert:

- Sofortige Komplikationen, welche noch während der Biopsie oder unmittelbar danach, während der Nachbeobachtungszeit, auftreten.
- Mittelfristige Komplikationen oder Ereignisse, die innerhalb von drei Wochen nach der Biopsie sistieren.
- Langfristige Komplikationen, welche für länger als drei Wochen bestehen

2.2.2.3. Art des Ereignisses

Mehrere spezifische Ereignisse wurden definiert und ihr Auftreten gezielt erhoben, nämlich:

- Schmerzen/lokale Beschwerden (=erwartbare Nachwirkungen)
- Blutung
- Schwellung
- Hämatom
- Lokale Hypästhesie
- Perforation der Lippe
- Vasovagale Reaktion
- Andere

2.2.2.4. Einteilung nach Bedingtheit durch die Biopsie

Je nachdem, wie wahrscheinlich eine potentielle Komplikation mit der Biopsie in Zusammenhang steht, wurde jedes Ereignis auch in dieser Domäne klassifiziert.

- Sichere Bedingtheit: Unerwünschtes Ereignis, das in einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang mit der Biopsie steht, einem bekannten oder erwarteten Reaktionsmuster auf die Biopsie folgt und nicht durch bekannte Merkmale oder den klinischen Zustand des/der Patient*in erklärt werden kann.
- Mögliche Bedingtheit: Unerwünschtes Ereignis, das in einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang mit der Biopsie steht, einem bekannten oder erwarteten Reaktionsmuster auf die Biopsie folgt, aber auch durch andere Faktoren plausibel bedingt sein könnte.
- Fehlende Bedingtheit: Unerwünschtes Ereignis, das mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit nicht mit der Biopsie in Zusammenhang steht, weil es durch

andere Faktoren plausibler erklärt werden kann und/oder die zeitliche Sequenz der Ereignisse nicht stimmig ist.

2.2.3. Klassifikation des Fokus-Scores

Diese Arbeit legt das Hauptaugenmerk auf Biopsien, bei denen das Ergebnis nicht für das Klassifikationskriterium eines FS von ≥ 1 Foci/4mm² ausreicht. Die Definition des Klassifikationskriteriums richtet sich nach dem von Fisher et al. (207) vorgeschlagenen Protokoll zur Bestimmung des FS. Da diese Studie im Dezember 2016 publiziert wurde, die vorliegende Arbeit aber Patient*innen bis zum Jahr 2014 einschließt, wurden die untersuchten Biopsien nur teilweise nach dem neu etablierten Schema pathohistologisch beurteilt. Ab 17.07.2019 fanden die neuen Richtlinien Eingang in die klinische Praxis des befundenden Instituts für Pathohistologie. Zwischen Jänner 2014 und diesem Datum wurden die Proben nach einer Arbeit von Scardina et al. (271) beurteilt, das sich an das von Chisholm et al. (201) vorgeschlagene Protokoll mit FS Werten von 0-4 anlehnt. Diesem Protokoll zufolge wird ein FS von 1 dann vergeben, wenn sich zwar lymphozytäre Foci in der Probe finden, diese sich aber gemittelt zu weniger als einem Fokus pro 4 mm² aufsummieren. Somit kann ein FS von 1 nach dem „alten“ Schema von Scardina et al. mit einem FS zwischen 0 und 1 nach dem „neuen“ Schema von Fisher et al. gleichgesetzt werden. In weiterer Folge werden FS-Werte als diagnostisch bezeichnet, wenn sie nach neuem Schema ≥ 1 sind, als subdiagnostisch, wenn sie nach neuem Schema zwischen 0 und 1 liegen, bzw. nach altem Schema 1 betragen, und als negativ, wenn keine Foci in der Biopsie nachweisbar waren.

Durch diese Stratifizierung wurde die Grundlage geschaffen, Patient*innen mit verschiedenen Ausprägungen des FS untereinander zu vergleichen. Für detailliertere Analysen wurden jene Patient*innen, die nach Fisher et al. einen subdiagnostischen FS hatten, weiter in eine Gruppe mit FS-Werten zwischen 0,01 und 0,49 sowie eine Gruppe mit FS-Werten zwischen 0,5 und 99 unterteilt.

2.2.4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit IBM® SPSS® Statistics Version 29.0.1.0 (Armonk, New York: IBM Corp) durchgeführt.

Um die Daten übersichtlich zusammenzufassen und in weiterer Folge zu analysieren wurde deskriptive Statistik angewandt. Ein Signifikanzniveau von 5% wurde festgelegt und Parameter mittels des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung geprüft sowie im Falle

nicht-normalverteilter Daten mit dem Mann-Whitney-U-Test und dem Kruskal-Wallis-Test untereinander verglichen. Da mit Ausnahme des Alters kein Parameter normalverteilt war kam der T-Test nicht zur Anwendung. Mittels bivariater Korrelation wurden Zusammenhänge zwischen metrischen Daten geprüft.

Die vorhandenen Tabellen, Abbildungen und Graphen wurden mit IBM® SPSS® Statistics V29 und Microsoft® Word für Microsoft 365 MSO (Version 18.2407.1241.0) erstellt.

3. Ergebnisse/Resultate mit graphischen Darstellungen

3.1. Demographische und allgemeine Daten

257 Patient*innen wurden im angegebenen Zeitraum an der Unterlippe biopsiert, davon waren 85,6% (n=220) Frauen und 14,4% (n=37) Männer. In 97,3% (n=250) war Sicca Symptomatik die Biopsieindikation, in 2,7% (n=7) Verdacht auf Amyloidose. Das mittlere Alter zum Biopsiezeitpunkt betrug für Frauen 54,9 (\pm 14,0) Jahre, für Männer 51,4 (\pm 16,9) Jahre. Das Alter war dem Shapiro-Wilk-Test zufolge für beide Geschlechter normalverteilt (Frauen: p=0,331; Männer: p=0,59). Alle übrigen metrischen Parameter waren nicht normalverteilt.

Die mediane Follow-Up-Zeit nach der Biopsie lag bei 13 Monaten [Spannweite: 0-124], das Gesamt-Follow-Up über alle Patient*innen gerechnet bei 7324,5 Monaten.

42,7% der Biopsien (n=103) wurden nach dem „alten“ Paper von Scardina et al. (271) befundet, 57,3% (n=138) nach dem „neuen“ von Fisher et al. (207)

Unter allen biopsierten Patient*innen erhielten im Laufe des Follow-Ups 47,1% (n=120) die Diagnose eines pSS, 9,4% (n=24) die, eines sSS und 43,5% (n=111) keine SS-Diagnose. Die mediane Dauer bis zur SS-Diagnose lag bei 0,5 Monaten [Spannweite: 0-69].

In 245 Fällen lag ein histopathologischer Befund mit der Fragestellung auf fragliches SS vor. Dabei war das Biopsat in 98,4% (n=241) ausreichend beurteilbar, um einen FS zu ermitteln. In 1,6% (n=4) war im Biopsat nicht ausreichend Gewebe für eine gültige Beurteilung vorhanden.

3.2. Daten zu den Komplikationen

Für 91,1% (n=234) aller Biopsien lag die Dokumentation der Biopsie vor, sodass unmittelbare Komplikationen identifiziert werden konnten. Die Befundbesprechung, zur Identifikation mittel- und langfristiger Komplikationen war in 85,2% (n=219) vorhanden. Bei 11 Patient*innen lagen weder die Dokumentation der Biopsie, noch die Befundbesprechung vor. Zur Generierung aussagekräftiger Daten wurden bei der Auswertung nur jene Patient*innen eingeschlossen, bei denen sowohl die Dokumentation der Biopsie, als auch die Befundbesprechung vorlag. Die Gesamtzahl der Fälle, welche die Einschlusskriterien erfüllten beträgt 207, wovon bei 24,6% (n=51) zumindest ein Ereignis während oder nach der Biopsie dokumentiert wurde. 22 der 51 Ereignisse wurden als

Komplikation klassifiziert, das sind 43,1% (n=22/51) der Ereignisse bzw. 10,6% (n=22/207) der einbezogenen Patient*innen.

3.2.1. Art der Ereignisse

Unter den 207 einbezogenen Patient*innen kam es bei 24,6 % (n= 51) der Personen im Rahmen der Biopsie zum Auftreten zumindest eines Ereignisses, davon bei 90,2% (n=46) zu einem Ereignis und bei 9,8 % (n=5) zu zwei Ereignissen. Bei Betrachtung der Art der Ereignisse stellte sich folgendes heraus: 58,8% (n= 30) der Ereignisse waren auf lokale Beschwerden (erwartbare Nachwirkungen) zurückzuführen, 13,73% (n=7) auf Blutungen, 9,8% (n=5) auf vasovagale Reaktionen während der Biopsie, 1,96 % (n= 1) auf Hämatome, 3,92% (n=2) auf lokale Schwellungen, jeweils 1,96% (n=1) auf Hypästhesie und Perforation der Lippe, sowie 7,84% (n=4) auf andere, nicht klassifizierte Komplikationen. Die relativen Häufigkeiten sind in Abb. 1 zusammengefasst.

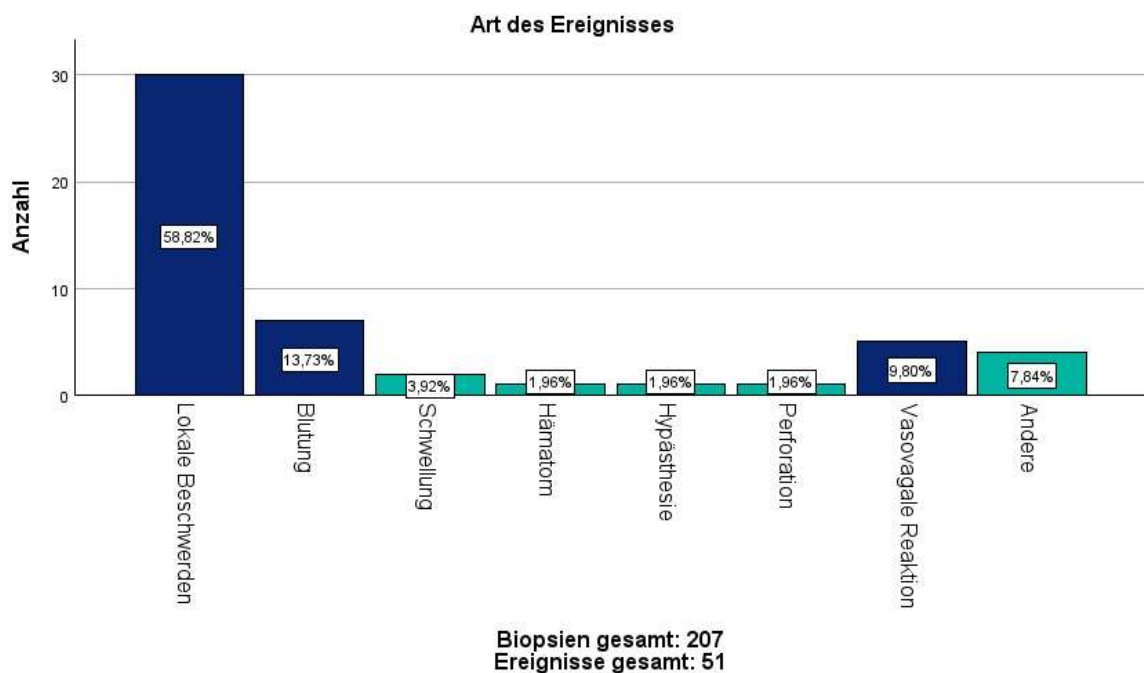


Abb. 1 Ereignisse im Rahmen der Biopsie

In Hinsicht auf die lokalen Beschwerden betrug die mediane Dauer 3 Tage [Spannweite: 1-14].

3.2.1. Schwere der Ereignisse

58,82% (n=30) der Ereignisse wurden als erwartbare Nachwirkung klassifiziert, 31,37% (n=16) als leichte Komplikation, 5,88% (n=3) als moderate Komplikation und 3,92% (n=2) als schwere Komplikation (Abb. 2). Die beiden schweren Komplikationen waren eine

persistierende Hypästhesie der Unterlippe sowie ein Schlaganfall, der etwa zwei Wochen nach der Biopsie auftrat und als nicht mit der Biopsie im Zusammenhang stehend eingestuft wurde. Die moderaten Komplikationen waren Blutungen und vasovagale Reaktionen, die zum Biopsieabbruch führten. Die übrigen Komplikationen waren leicht.

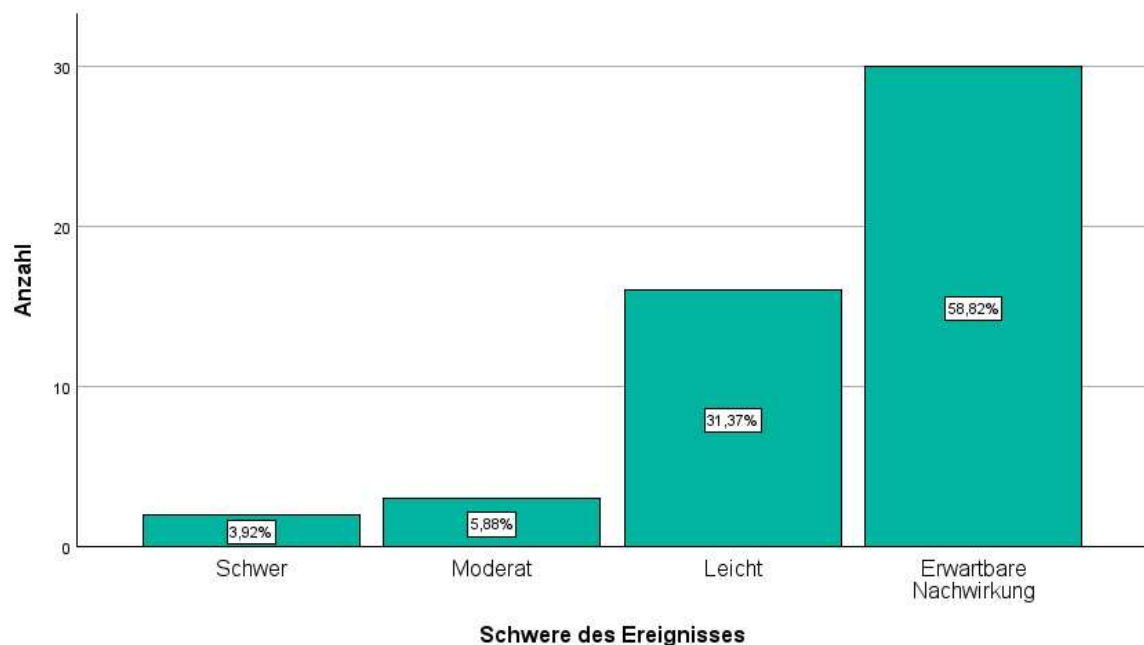


Abb. 2 Schwere der Ereignisse

3.2.2. Zeitpunkt der Ereignisse

Erwartbare Nachwirkungen wurden nicht als Komplikation klassifiziert und sistierten allesamt binnen 3 Wochen nach der Biopsie. Von den 22 registrierten Komplikationen traten 68,2% (n=15) sofort während der Biopsie auf, 27,3% (n=6) traten in den Tagen nach der Biopsie auf, sistierten jedoch binnen 3 Wochen, und 4,6% (n=1) persistierten langfristig über mehr als 3 Wochen. Bei der langfristigen Komplikation handelt es sich um eine Hypästhesie der Unterlippe, welche zumindest für 1,5 Jahre vorlag. Abb. 3 gibt einen Überblick über die relativen Häufigkeiten.

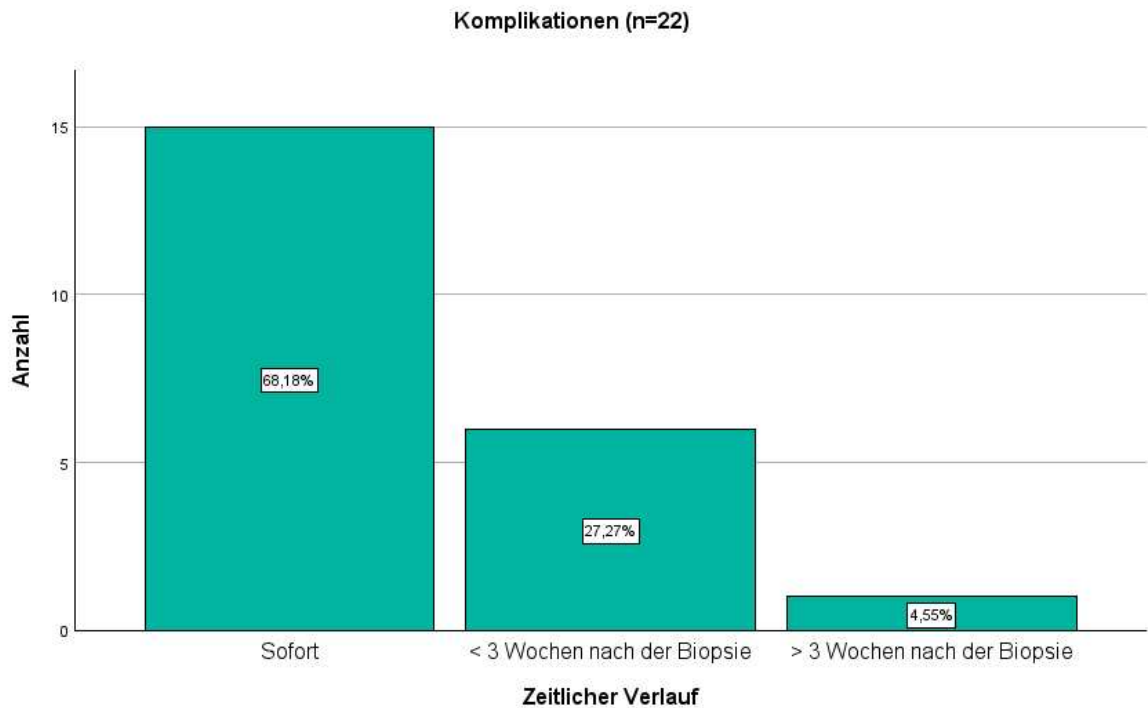


Abb. 3 Zeitlicher Verlauf von Komplikationen

3.2.3. Zusammenhang der Komplikationen mit der Biopsie

Erwartbare Nachwirkungen wurden automatisch als im Zusammenhang zur Biopsie stehend klassifiziert. Unter den Komplikationen standen 90,9% (n=20) in sicherem Zusammenhang zur Biopsie. Jeweils 4,6 % (n=1) in möglichem Zusammenhang und in fehlendem Zusammenhang. Bei der Komplikation ohne Zusammenhang handelt es sich um einen Schlaganfall, der etwa zwei Wochen nach der Biopsie auftrat, jedoch nicht in Zusammenhang damit gebracht werden konnte. Die Komplikation mit möglichem Zusammenhang war eine vorübergehende Rötung des rechten Auges während der Biopsie.

3.2.1. Komplikationsraten

Unter Berücksichtigung der insgesamt 207 eingeschlossenen Biopsien ergibt sich eine Gesamtkomplikationsrate von 10,6% (n=22), wobei die Komplikationsrate 7,2% (n=15) für Sofort-Komplikationen, 2,9% (n=6) für mittelfristige und 0,5% (n=1) für langfristige Komplikationen beträgt.

Erwartbare Nachwirkungen, d.h. lokale Beschwerden in Anschluss an die Biopsie, traten bei 14,5% (n=30) der Patient*innen auf. Wenn man spezifische Komplikationen hernimmt, so betrug die Gesamtkomplikationsrate für Blutungen 3,4% (n=7), für vasovagale Reaktionen

2,4% (n=5), für Schwellungen 1,0% (n=2) und für Nervenläsionen und Hämatome jeweils 0,5% (n=1)

3.2.2. Zusammenhang von Ereignissen und Komplikationen zu anderen Faktoren

Mittels Chi-Quadrat-Tests wurde untersucht, ob das Auftreten von Ereignissen mit anderen Faktoren assoziiert sein könnte. Geprüft wurde auf eine Abhängigkeit vom Geschlecht ($p=0,87$), von subjektiver Xerophthalmie ($p=0,048$) und Xerostomie ($p=0,888$), Raynaud Phänomen ($p=0,214$), Parotisschwellung ($p=0,666$), Diagnose eines SS im Laufe des Follow-Ups ($p=0,757$), aktiver Erkrankung zum Zeitpunkt der Biopsie ($ESSDAI \geq 5$) ($p=0,123$), Diagnose anderer Autoimmunerkrankungen ($p=0,592$), und von der FS-Kategorie (negativ, subdiagnostisch oder diagnostisch) ($p=0,243$).

Statistische Signifikanz lag nur im Zusammenhang zu subjektiver Xerophthalmie ($p=0,048$) vor, wobei dieser Zusammenhang am ehesten auf ein häufigeres Auftreten lokaler Beschwerden nach der Biopsie zurückzuführen ist (lokale Beschwerden bei 17% der Patient*innen mit Xerophthalmie vs. 2,9% ohne Xerophthalmie). Die statistische Signifikanz fällt bei Betrachtung lokaler Beschwerden in Zusammenhang mit subjektiver Xerophthalmie sogar noch größer aus ($p=0,031$) als bei der Betrachtung im Zusammenhang mit Ereignissen im Allgemeinen ($p=0,048$). Die relativen und absoluten Häufigkeiten sind diesbezüglich in Tabelle 2 dargestellt. Bei Betrachtung der subjektiven Xerostomie konnte keine statistische Signifikanz erhoben werden, der Trend wies jedoch in eine ähnliche Richtung (lokale Beschwerden bei 16,6% der Patient*innen mit Xerostomie vs. 8,9% ohne Xerostomie).

Tabelle 2 Kreuztabelle Xerophthalmie - Lokale Beschwerden

Xerophthalmie	Keine lokalen Beschwerden	Lokale Beschwerden
Nein	97,1 (34)	2,9 (1)
Ja	83,0 (137)	17,0 (28)

Anmerkung: Anzahl in Prozent zeilenweise (absolute Anzahl)

Einige metrische Parameter wurden ebenfalls auf potentielle Zusammenhänge zum Auftreten von Komplikationen geprüft, wobei dies mittels Mann-Whitney-U-Test erfolgte. Hierbei wurden keine statistisch signifikanten Assoziationen gefunden. Überprüft wurden der ESSDAI ($p=0,643$) und ESSPRI ($p=0,608$) jeweils für den Zeitpunkt der Biopsie, die Schmerzdomäne des ESSPRI ($p=0,852$), der OSDI (0,799) und das Xerostomia Inventory

($p=0,8$). Für die Gruppe mit erwartbaren Nachwirkungen wurde der Mann-Whitney-U-Test in Hinsicht auf die Schmerzdomäne des ESSPRI gesondert geprüft. Es lag keine statistische Signifikanz vor ($p=0,477$).

3.3.Daten zum Fokus-Score

3.3.1. Allgemeine Häufigkeiten

57,3% ($n=138$) der gültigen 241 histopathologischen Befunde wurden nach den Empfehlungen von Fisher et al. befundet, die verbleibenden 42,7% ($n=103$) nach dem Protokoll von Scardina et al. Über alle Befunde gerechnet war das FS-Ergebnis in 32,0% ($n=77$) negativ, in 23,7% ($n=57$) subdiagnostisch und in 44,4% ($n=107$) diagnostisch.

Bei Analyse der Befunde, die nach Fisher et al. befundet wurden, wurde zusätzlich eine Stratifizierung der FS-Werte durchgeführt. Demnach lag der FS in 36,2% ($n=50$) bei 0, in 15,2% ($n=21$) zwischen 0 und 0,5, in 18,8% ($n=26$) zwischen 0,5 und 1, und in 29,7% ($n=51$) zwischen 1 und 12.

Tabelle 3 Biopsieergebnisse nach Fokus-Score

(n=241)	
Negativ	32,0 (77)
Subdiagnostisch	23,7 (57)
Diagnostisch	44,4 (107)
FS nach Fisher et al. (n=138)	
0	36,2 (50)
0,01-0,49	15,2 (21)
0,5-0,99	18,8 (26)
1-12	29,7 (51)

Anmerkung: Anzahl in Prozent (absolute Anzahl)

Bei 16 Patient*innen konnte kein Fokus-Score erhoben werden, entweder, weil die Biopsie bei Verdacht auf Amyloidose durchgeführt wurde ($n=7$), das Probenmaterial nicht ausreichend Drüsengewebe enthielt ($n=4$) oder weil kein histopathologischer Befund vorlag ($n=5$)

3.3.2. Diagnosen in Abhängigkeit des Fokus-Scores

In weiterer Folge wurde untersucht, wie viele Patient*innen die Diagnose eines SS erhielten und welchen Fokus-Score sie dabei aufzeigten. Die Berechnungen erfolgten gesondert jeweils für die Gesamtheit der Befunde, als auch für die neueren Befunde nach Fisher.

3.3.2.1. Berechnungen für die Gesamtheit der Befunde

Die errechneten Häufigkeiten der einzelnen Diagnosen bei negativem, subdiagnostischem und diagnostischem FS sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die Unterschiede sind laut Chi-Quadrat-Test signifikant ($p < 0,001$)

Tabelle 4 Diagnosen in Abhängigkeit von FS gesamt

FS	Keine Diagnose	pSS	sSS
Negativ	90,8 (69)	7,9 (6)	1,3 (1)
Subdiagnostisch	52,6 (30)	38,6 (22)	8,8 (5)
Diagnostisch	1,9 (2)	82,2 (88)	15,9 (17)

Anmerkung: Anzahl in Prozent zeilenweise (absolute Anzahl)

Die Zeit bis zur Diagnose wurde je nach FS-Gruppe mit dem Kruskal-Wallis-Test verglichen, wobei sich statistisch signifikante Unterschiede in der Verteilung der Zeit bis zur Diagnose herausstellten ($p = 0,001$). Bei gesondertem Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander war der Zeitunterschied bis zur Diagnose zwischen den Gruppen „positiver FS“ und „subdiagnostischer FS“ ($p = 0,004$), sowie zwischen „positiver FS“ und „negativer FS“ ($p = 0,009$), nicht aber zwischen den Gruppen „subdiagnostischer FS“ und „negativer FS“ ($p = 0,344$) statistisch signifikant. Die Ergebnisse in Form der medianen Zeit bis zur Diagnose inkl. Spannweite sind in Tabelle 5 angegeben.

Tabelle 5 Zeit bis zur SS Diagnose in Monaten

FS		Zeit zur Diagnose
Negativ	n=7	1 [0,5-69]
Subdiagnostisch	n=27	0,75 [0-36]
Diagnostisch	n=104	0,5 [0-10]

Anmerkung: Median [Minimum - Maximum]

3.3.2.2. Berechnungen für neuere Befunde nach Fisher et al.

Die Häufigkeitsverteilung ist in Tabelle 6 zusammengefasst, die Unterschiede sind laut Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant ($p < 0,001$)

Tabelle 6 Diagnosen in Abhängigkeit von FS nach Fisher et al.

FS	Keine Diagnose	pSS	sSS
0	92,0 (46)	6,0 (3)	2,0 (1)
0,01-0,49	52,4 (11)	38,1 (8)	9,5 (2)
0,5-0,99	50,0 (13)	38,5 (10)	11,5 (3)
1-12	0,0 (0)	90,2 (37)	9,8 (4)

Anmerkung: Anzahl in Prozent zeilenweise (absolute Anzahl)

Weiter wurde die Zeit bis zur Diagnose in Abhängigkeit vom FS ermittelt und die einzelnen Gruppen mit dem Kruskal-Wallis-Test untereinander verglichen. Die festgestellten Unterschiede waren auch bei stratifizierter Betrachtung statistisch signifikant ($p = 0,008$), wobei die gesonderte Betrachtung nur für den Vergleich zwischen den Gruppen „FS 0,01-0,49“ und „FS 1-12“ ($p = 0,004$) sowie „FS 0“ und „FS 1-12“ ($p = 0,036$) einen p-Wert unter 5% aufwies.

Tabelle 7 gibt eine Übersicht über die mediane Dauer bis zur SS-Diagnose je nach FS-Gruppe. Eine grafische Darstellung in Form von Boxplots ist in Abbildung 4 angeführt. Abbildung 5 gibt eine grafische Übersicht über die Signifikanzverhältnisse.

Tabelle 7 Zeit bis zur SS Diagnose in Monaten

FS		Zeit zur Diagnose
0	n=4	4,5 [0,5-24]
0,01-0,49	n=10	1,75 [0-27,5]
0,5-0,99	n=13	0,75 [0,5-22]
1-12	n=41	0,5 [0-10]

Anmerkung: Median [Minimum - Maximum]

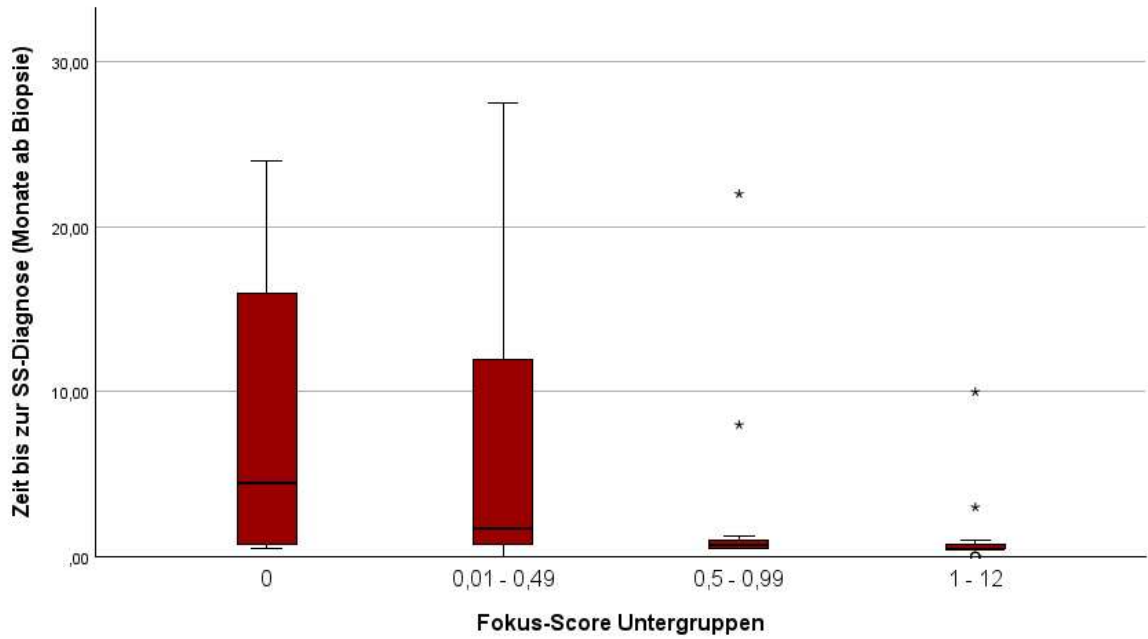


Abb. 4 Zeit bis zur SS-Diagnose in Abhängigkeit der FS-Untergruppen

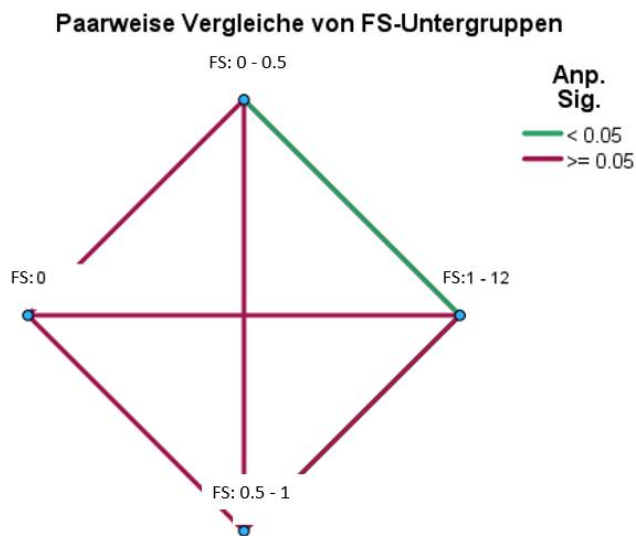


Abb. 5 Signifikanzverhältnisse für Zeit bis zur SS-Diagnose

3.3.2.3. Kaplan-Meier Kurven

Um die Unterschiede des Diagnoseeintritts über die Zeit zu erfassen, wurde eine Kaplan-Meier Kurve mit den einzelnen FS-Gruppen erstellt (Abb. 6). Ein Log-Rank Test zur Erfassung der statistischen Signifikanz wurde durchgeführt und ergab einen p-Wert < 0,001.

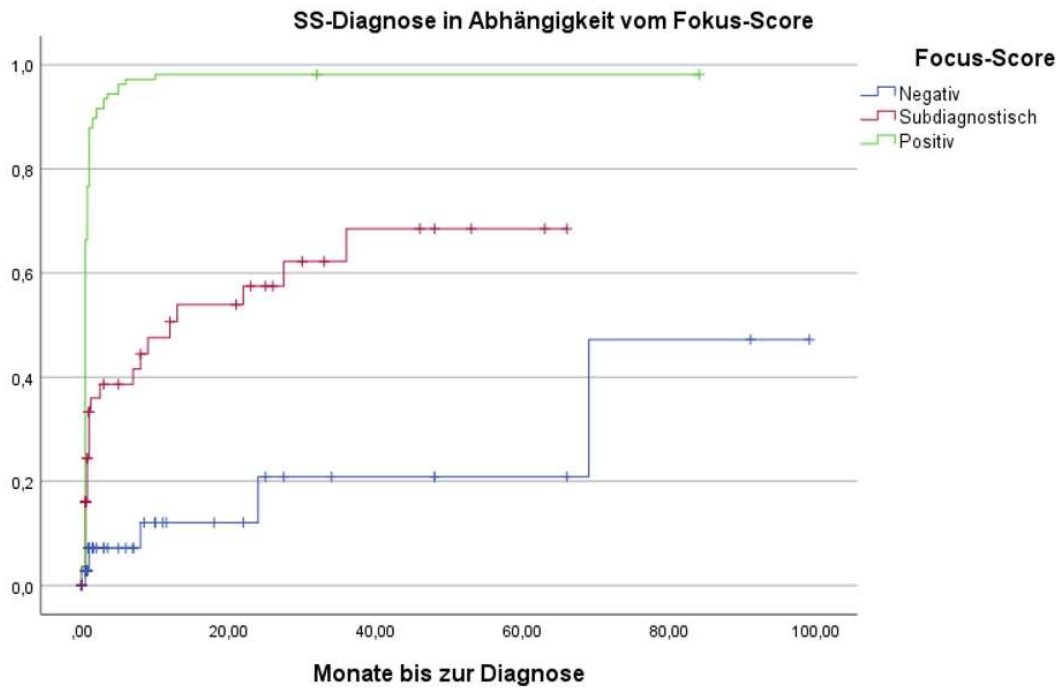


Abb. 6 Kaplan-Meier Kurve SS-FS

Um auch hier den stratifizierten subdiagnostischen FS zu untersuchen, wurde eine gesonderte Kaplan-Meier Kurve angefertigt, um den Unterschied zwischen den FS-Gruppen „FS 0,01-0,49“ und „FS 0,5-0,99“ zu erfassen, wobei keine statistische Signifikanz gegeben war ($p=0,661$).

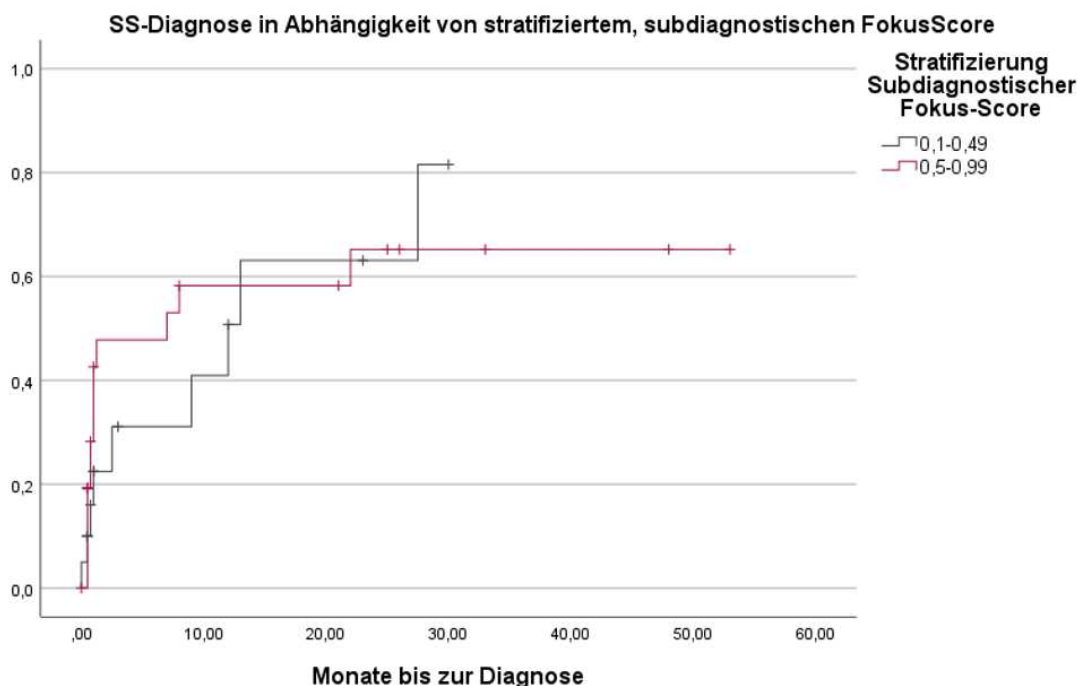


Abb. 7 Kaplan-Meier Kurve subdiagnostischer FS

Der Unterschied wurde auch mittels Chi-Quadrat-Test geprüft, wobei ein statistisch signifikanter Unterschied nicht gegeben war ($p=0,642$) (Tabelle 8).

Tabelle 8 SS-Diagnose bei subdiagnostischem FS

FS	SS-Diagnose: Nein	SS-Diagnose: Ja
0,01-0,49	55 (11)	45 (9)
0,5-0,99	48,1 (13)	51,9 (14)

Anmerkung Anzahl in Prozent zeilenweise (absolute Anzahl)

3.3.3. Prüfung auf Assoziationen und Korrelationen

Mit dem Korrelationsmodell nach Spearman wurde überprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen dem ESSDAI bzw. ESSPRI zum Zeitpunkt der Biopsie und dem FS gab. Diesbezüglich lag keine Signifikanz vor ($p=0,746$ bzw. $0,175$). Eine positive Korrelation wurde jedoch zwischen FS und höchstem ESSDAI im Rahmen des Follow-Up nachgewiesen (Spearman-Korrelationskoeffizient $0,451$; $p<0,001$; siehe Abb.8). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patient*innen und dem erhobenen FS konnte nicht festgestellt werden (Spearman-Korrelationskoeffizient $0,124$; $p=0,149$).

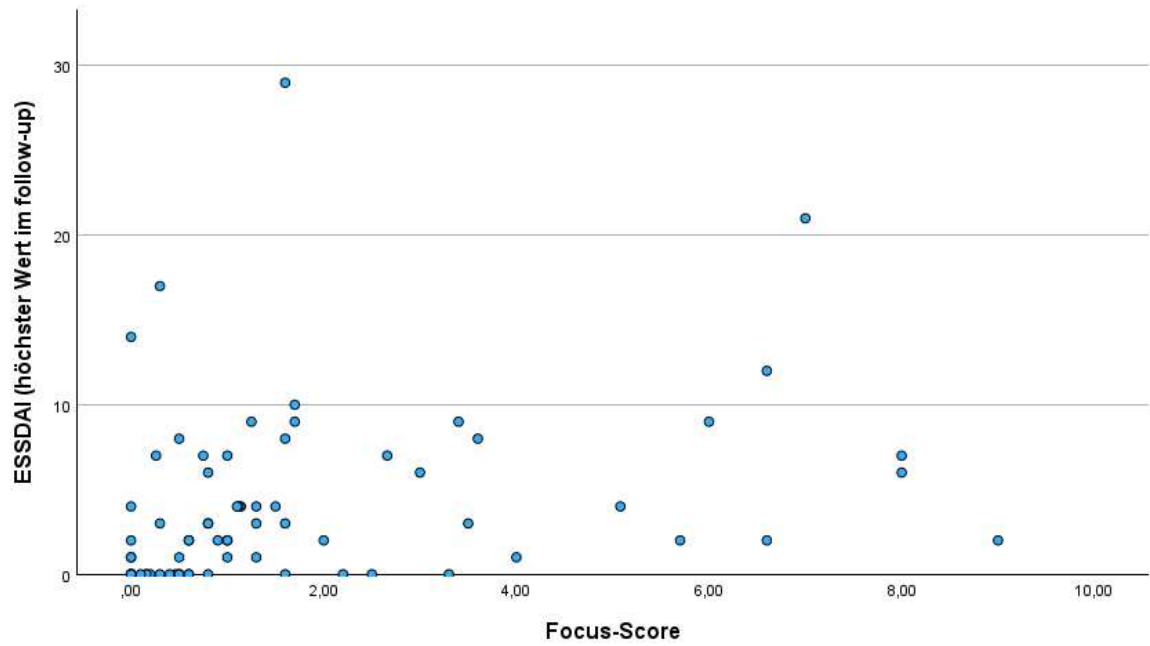


Abb. 8 Korrelation höchster ESSDAI im Follow-Up - Focus-Score

Als aktive Erkrankung wird ein SS mit einem ESSDAI ≥ 5 definiert. Mit dem Mann-Whitney-U-Test wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen den FS-Werten und dem Vorliegen einer aktiven Erkrankung zum Zeitpunkt der Biopsie oder im weiteren Verlauf des Follow-Ups (höchster ESSDAI im Follow-Up) vorlag. Für den ESSDAI zum Zeitpunkt der Biopsie lag keine Signifikanz vor ($p=0,782$), für das weitere Follow Up jedoch schon ($p=0,005$; siehe Abb.9).

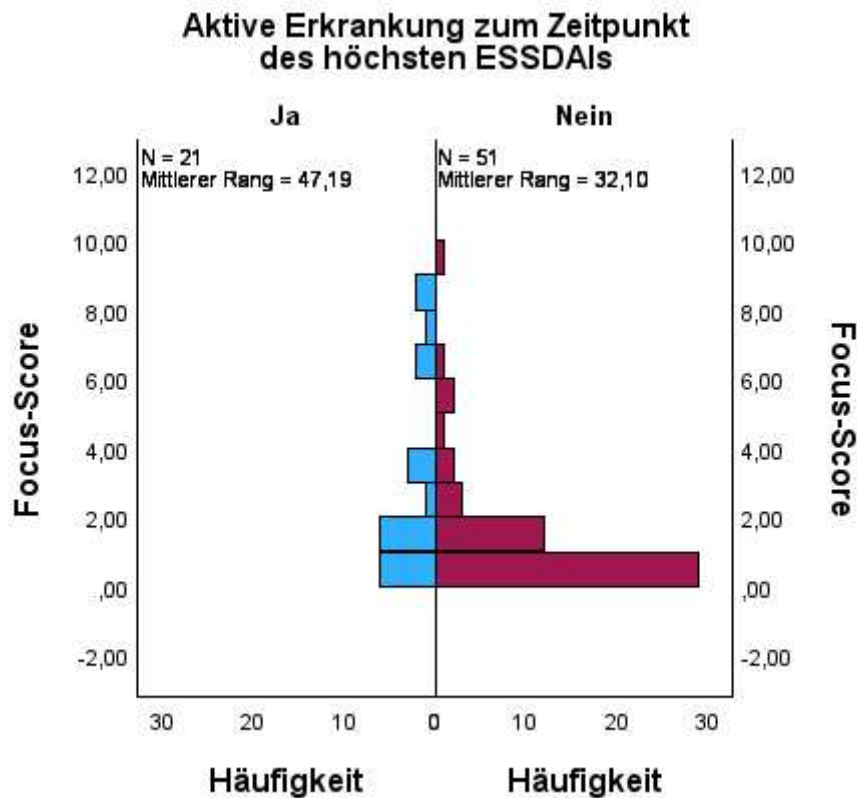


Abb. 9 Häufigkeitsverteilung aktiver Erkrankungen in Abhängigkeit des Focus-Scores

3.3.3.1. Risikoschätzer

Um den Zusammenhang auch spezifisch hinsichtlich subdiagnostischer Werte des FS zu überprüfen wurden Kreuztabellen angefertigt, welche die FS-Kategorien dem Vorliegen einer aktiven Erkrankung zum Zeitpunkt der Biopsie bzw. im weiteren Follow-Up gegenüberstellen. Die zugehörigen Chi-Quadrat-Tests wurden durchgeführt und die entsprechenden Risikoschätzer berechnet.

Aktive Erkrankung zum Zeitpunkt der Biopsie. Die Unterschiede in den Häufigkeitsverteilungen waren weder beim Vergleich negativer und subdiagnostischer FS-Werte, noch beim Vergleich subdiagnostischer und positiver FS-Werte statistisch signifikant ($p=0,718$ bzw. $p=0,077$). Die OR betrug 1,704 (95% CI 0,383-7,585) für subdiagnostische verglichen mit negativen FS-Werten und 2,430 (95% CI 0,893-6,611) für diagnostische verglichen mit subdiagnostischen FS-Werten.

Aktive Erkrankung im Rahmen des Follow-Ups. Der Vergleich zwischen subdiagnostischem und negativem FS hinsichtlich einer aktiven Erkrankung im Follow-Up fiel statistisch nicht signifikant aus ($p=0,226$). Die OR für die Entwicklung einer aktiven Erkrankung im Follow-Up betrug 5,03 (95% CI 0,559-45,641) für subdiagnostische Werte.

Der Unterschied zwischen subdiagnostischen und positiven FS-Werten fiel signifikant aus ($p=0,05$), wobei eine OR von 2,537 (95% CI 1,008-6,383) zur Entwicklung einer aktiven Erkrankung bei diagnostischem FS errechnet wurde. Die Häufigkeitsverteilungen sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9 Kreuztabelle Aktive Erkrankung - FS negativ vs. subdiagnostisch vs. diagnostisch

FS	ESSDAI < 5 im Follow-Up	ESSDAI \geq 5 im Follow-Up
Negativ	92,3 (12)	7,7 (1)
Subdiagnostisch	70,4 (19)	29,6 (8)
Diagnostisch	48,4 (44)	51,6 (47)

Anmerkung: Anzahl in Prozent zeilenweise (absolute Anzahl)

4. Diskussion

4.1. Antworten auf die Forschungsfragen

4.1.1. Komplikationen

Insgesamt waren 24,6% aller Patient*innen von zumindest einem Ereignis (Komplikation oder erwartbare Nachwirkung) betroffen. Erwartbare Nachwirkungen (Schmerzen und andere lokale Beschwerden) waren unter den 51 registrierten Ereignissen mit Abstand die häufigste Art (60,78%) aller Ereignisse. Leichte, gut tolerierbare Nebenwirkungen, waren mit 29,41% an zweiter Stelle. Die verbleibenden 9,8% teilen sich auf moderate (5,88%) und schwere (3,92%) Nebenwirkungen auf, wobei es sich bei einer der beiden schweren Komplikationen um einen Schlaganfall handelt, welcher aber nicht mit der Biopsie in Zusammenhang gebracht werden konnte. An bedeutenden schweren Komplikationen bleibt somit eine persistierende Hypästhesie (unter 207 Biopsien) sowie einige moderate Nebenwirkungen, welche sich auf vasovagale Reaktionen und Blutungen mit konsekutivem Abbruch der Biopsie aufteilen. Wenn man die erwartbaren Nachwirkungen außen vorlässt, beträgt die Gesamt-Komplikationsrate 10,6%, (n=22/207). Aufgetreten sind am häufigsten akute Komplikationen im Rahmen der Biopsie (68,18%), welche durch sofortige medizinische Gegenmaßnahmen behandelt werden konnten. Die Komplikationen waren zudem in den allermeisten Fällen leicht und ohne medizinische Intervention kontrollierbar. Insgesamt ist das Risiko der Lippenspeicheldrüsenbiopsie am LKH Univ. Klinikum Graz somit als gering einzuschätzen. Ein Grund hierfür könnte in der minimalinvasiven Biopsietechnik liegen, bei der lediglich die Mukosa durchtrennt wird. Die vertikale Schnittführung, bei der angenommen wird, dass am wenigsten Nervenäste des Nervus labialis inferior verletzt werden, könnte zu der geringen Rate an Empfindungsstörungen beitragen.

Dennoch muss bedacht werden, dass in 14,0% (n=29/207) lokale Beschwerden auftraten, die zwar kein Risiko darstellen, aber zu einer vorübergehenden Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Die mediane Dauer dieser erwartbaren Nachwirkungen betrug 3 Tage, konnte aber auch für bis zu 14 Tagen persistieren. Interessanterweise konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen subjektiver Xerophthalmie und der Entwicklung lokaler Beschwerden beobachtet werden, während die statistische Signifikanz für subjektive Xerostomie nicht vorlag. Da aber auch in diesem Fall mehr Patient*innen lokale Beschwerden hatten, wenn sie über Xerostomie klagten, könnte die fehlende

Signifikanz auf eine zu kleine Stichprobe zurückzuführen sein. Insgesamt weisen die Befunde darauf hin, dass Patient*innen mit Sicca-Symptomatik eher an lokalen Beschwerden leiden, als solche, die subjektiv beschwerdefrei sind. Patient*innen sollten vor der Durchführung einer Biopsie über die beschriebenen Sachverhalte, sowie über die Komplikationsraten für akute- mittel- und langfristige Komplikationen aufgeklärt werden.

4.1.2. Subdiagnostische Fokus-Score-Werte

Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit haben gezeigt, dass 47,4% der Patient*innen mit subdiagnostischem FS im Laufe des Follow-Ups die Diagnose eines SS erhielten, wobei die Zeit bis zur Diagnose etwas länger war als bei diagnostischem FS (mediane Dauer in Monaten 0,75 [0-36] vs. 0,5 [0-10]). Besonders deutlich konnte eine Kaplan-Meier-Kurve zeigen, dass Patient*innen mit subdiagnostischem FS eine eigenständige Gruppe bilden, die sich in ihren prognostischen Eigenschaften von Patient*innen mit negativem FS unterscheidet (Abb.6). Bei der Stratifizierung subdiagnostischer FS-Werte in eine Gruppe mit FS-Werten zwischen 0,01 und 0,49 sowie eine Gruppe mit FS-Werten zwischen 0,5 und 0,99 konnte ein vergleichbarer Unterschied nicht gezeigt werden, was darauf hinweisen könnte, dass die beiden Gruppen als einheitlich hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung zu gewichten sind, es also innerhalb der Biopsien mit subdiagnostischen FS-Werten nur zu vernachlässigende Unterschiede gibt. Studien mit einer größeren Stichprobe sollten diesbezüglich durchgeführt werden. Die errechneten ORs bzgl. Der Entwicklung einer aktiven Erkrankung waren nur für den Vergleich zwischen Patient*innen mit subdiagnostischen und diagnostischen FS-Werten für das weitere Follow-Up statistisch signifikant, jedoch zeigte sich durchgehend ein positiver Trend, dass das Risiko für das Vorliegen oder die Entwicklung einer aktiven Erkrankung mit dem FS (auch beim Vergleich subdiagnostischer mit negativen Werten) steigt. Fehlende statistische Signifikanz könnte auch hier auf die Stichprobengröße zurückzuführen sein.

4.2.Limitationen

Ein wesentlicher Schwachpunkt der vorliegenden Studie ist mit Sicherheit ihr retrospektives Design. Ein prospektives Protokoll hätte die systematische Erfassung von Parametern ermöglicht, welche für die Fragestellungen von Bedeutung sind.

Außerdem kam es bei den meisten Patient*innen, die aufgrund eines zu niedrigen FS keine SS-Diagnose erhielten zu einem raschen Lost to Follow-Up. Es wäre von großem Interesse, diese Patient*innen über einen längeren Zeitraum zu beobachten.

Durch den notwendigen Ausschluss von Patient*innen mit unvollständiger Dokumentation könnte es bei der Erhebung von Komplikationen außerdem zu einem Selection-Bias gekommen sein, da bei Patient*innen mit Komplikationen eventuell eher eine Dokumentation verfasst wird, als bei solchen ohne Komplikation.

Ein weiterer Schwachpunkt ist, dass es nach wie vor außer der Expertenmeinung keinen diagnostischen Goldstandard für das SS gibt. So kann die Aussagekraft des FS nur bedingt eingeschätzt werden, da die Expertenmeinung sich teilweise auf den FS stützt und daraus Zirkelschlüsse, beispielweise bei der Erhebung von Sensitivität und Spezifität des FS, resultieren, welche daher in der vorliegenden Arbeit nicht bestimmt wurden.

4.3.Zukunftsaussichten

Die Biopsie der Lippenspeicheldrüsen kann insgesamt als sicherer Niedrigrisiko-Eingriff betrachtet werden. Der FS ist ein wertvoller diagnostischer Parameter, der in seiner Dynamik jedoch besser erforscht werden sollte.

4.3.1. Implikationen für Theorie und Praxis

Einige Studien legen eine relativ hohe Komplikationsrate nach Lippenbiopsien nahe, so etwa eine Studie von Olsson et al., laut der Empfindungsstörungen der Unterlippe in 21% aller Biopsien auftreten, wobei aber im Großteil der in die Studie eingeschlossenen Biopsien horizontale Inzisionen durchgeführt wurden und nicht, wie im Fall der vorliegenden Arbeit, vertikale Inzisionen (272). Andererseits kommt eine Metaanalyse aus dem Jahr 2022 zum Schluss, dass die Komplikationsrate unter 3208 Patient*innen für alle Komplikationen 11% (95% CI, 8 to 13%, $p=0.01$) beträgt und für Nervenläsionen 3% (95% CI, 1-6%, $p=0.01$), wobei die Häufigkeit der Nervenläsionen von der Operationstechnik unabhängig sein soll (273). Die vorliegende Arbeit stützt die These, dass Lippenbiopsien zur Diagnosesicherung eines SS, sichere Eingriffe sind. Die registrierte Komplikationsrate liegt hinsichtlich Nervenläsionen sogar unter jener der zuvor zitierten Metanalyse (0,5% vs. 3%), die gesamt-Komplikationsrate liegt ungefähr im gleichen Niveau. (10,6% vs. 11%) Ein weiterer Punkt, der für die hier beschriebene Biopsietechnik spricht ist, dass in nur 4 Fällen (1,6% bei 245 histopathologischen Befunden) nicht genügend Drüsengewebe im Biopsiegewebe vorhanden war. Die Trefferquote beträgt somit 98,4%. Insgesamt lässt sich somit eine klinische Empfehlung für die minimalinvasive Biopsietechnik des LKH Univ. Klinikums Graz aussprechen. Gezielte vertikale Inzisionen scheinen mit guter Sicherheit, hoher Trefferquote und nur selten mit Nervenläsionen assoziiert zu sein.

Hinsichtlich subdiagnostischer FS-Werte zeigt insbesondere die erstellte Kaplan-Meier Kurve (Abb. 6), dass Patient*innen mit subdiagnostischem FS eine eigene Patient*innengruppe darstellen, deren Diagnosequote zwischen jener von Patient*innen mit diagnostischem und negativem FS liegt. Die Dauer bis zur Diagnose für diese Gruppe ist signifikant länger als für jene, mit diagnostischen FS-Werten, aber dennoch erhielten 47,4% dieser Patient*innen im Laufe des Follow-Ups die Diagnose eines pSS oder sSS. Es würde somit Sinn machen, Patient*innen ohne SS-Diagnose aber mit subdiagnostischem FS zu regelmäßigen Kontrollterminen zu laden und gegebenenfalls in Anbetracht der zu erwartenden Befunddynamik zu rebiopsieren.

4.3.2. Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten

4.3.2.1. Biopsietechnik

Mehrere Biopsietechniken sind für die Lippenbiopsietechnik beschrieben worden. Die drei Hauptvarianten sind horizontale bzw. vertikale Inzisionen sowie Stanz-Biopsien (206, 274) aber auch solche, mit X-förmiger Inzision über einer Lippenspeicheldrüse sind beschrieben worden (275). Für einen optimalen Vergleich zwischen den einzelnen Biopsietechniken, ihren Komplikationsraten und Trefferquoten wäre eine randomisierte, multizentrische Studie mit prospektivem Design nötig. Eine derartige Arbeit ist in der Literatur bisher nicht vorliegend. Vorteil der Durchführung einer entsprechenden Studie wäre der hohe Evidenzgrad bei der Evaluierung der Biopsietechnik mit geringster Komplikationsrate und höchster Trefferquote. Eine Leitlinien Empfehlung könnte dann ausgesprochen und Rebiopsierungen besser gerechtfertigt werden.

Weiters gibt es zunehmend Versuche, Biopsien der Parotis anstelle von Lippenspeicheldrüsenbiopsien für die histopathologische Beurteilung heranzuziehen. Einer rezenten Arbeit zufolge sind Biopsien aus der Parotis gleichsam Aussagekräftig und weniger anfällig für das Vorliegen unspezifischer Entzündung (276). Eine weitere Arbeit legt sogar eine geringere Komplikationsrate für Parotisbiopsien als für Lippenspeicheldrüsenbiopsien nahe, wobei darin die Lippenspeicheldrüsen durch eine 3cm lange, horizontale Inzision der Unterlippe freigelegt wurden, also durch eine deutlich invasivere Technik als die hier beschriebene (277). McGuirt et al. beschreiben die Parotisbiopsie als sichere Alternative mit höherer Sensitivität im Vergleich zur Lippenspeicheldrüsenbiopsie, wobei im Fall dieser Studie die Stichproben sehr klein waren (sechs Lippen- und vier Parotisbiopsien) (204). Obwohl die zitierten Studien bedeutende Limitationen haben, so weisen sie doch darauf hin,

dass Parotisbiopsien eine sichere Alternative mit zumindest gleich hoher oder sogar höherer Sensitivität und Spezifität zur Lippenspeicheldrüsenbiopsie darstellen.

4.3.2.2. Fokus-Score

Der FS ist fixer Bestandteil der ACR/EULAR Klassifikationskriterien. Die gute Tolerierbarkeit der Biopsie und die Seltenheit schwerer Komplikationen rechtfertigen seine Stellung gemeinsam mit hohen Werten für Sensitivität und Spezifität. Jedoch ist der FS auch problematisch, weil er gelegentlich falsch negativ ausfällt (278) und einer Dynamik unterliegt, die dazu führt, dass ein einmal registrierter negativer bzw. subdiagnostischer FS wenige Jahre später diagnostisch ausfallen kann (279). Der FS ist nicht zuletzt auch deshalb ein problematischer Parameter, weil der bei der Biopsie festgestellte FS gewissermaßen an den Patient*innen „haftet“. Es ist wenig über die FS-Dynamik im Laufe der Krankheitsentwicklung bekannt, jedoch ist davon auszugehen, dass es sich nicht um einen stabilen, sondern einen dynamisch schwankenden Parameter handelt. Patient*innen mit subdiagnostischem FS, die beispielsweise aufgrund von Ro-Antikörper-Negativität, die Diagnose eines SS nicht erhielten, könnten etwa im Verlauf eine Zunahme der lymphozytären Speicheldrüseninfiltration und somit einen diagnostischen FS entwickeln. Aufgrund des anfänglich erhobenen subdiagnostischen FS wäre aber die Diagnose ohne eine zweite Biopsie, von der üblicherweise abgesehen wird, nicht möglich. In einer rezenten Studie von Carvajal Alegria et al. (279) konnte gezeigt werden, dass die Konkordanz zwischen zwei konsekutiven Lippenspeicheldrüsenbiopsien an einem/einer Patient*in sehr gering ist. In 10 von 70 Fällen wurde die negative SS-Diagnose nach einer erneuten Biopsie revidiert. Dennoch dient der einmal bestimmte FS als Grundlage zur Entscheidung, ob ein SS vorliegt oder nicht. Hinzu kommt die große Interobserver-Variabilität bei der Erhebung des FS (280). Eine weitere aktuelle Studie von Ginkel et al. konnte zusätzlich demonstrieren, dass der Fokus-Score alleine zwar Sensitiv, jedoch wenig Spezifisch für das Vorliegen eines SS ist. Andere histopathologische Parameter, wie etwa prälymphoepitheliale und lymphoepitheliale Läsionen, sowie das IgG/IgA Verhältnis im Biopsat ergeben zusammengenommen eine höhere Sensitivität als auch Spezifität als der FS (281).

Hinzu kommt, dass Fortschritte in der Ultraschalldiagnostik die Sensitivität des Speicheldrüsenultraschalls ansteigen lassen haben und der Ultraschall mittlerweile eine dem FS ähnliche, wenn auch noch unterlegene diagnostische Aussagekraft hat (282).

Differentialdiagnosen des SS lassen sich mittlerweile gut im Ultraschall differenzieren, sodass die diagnostische Aussagekraft des Ultraschalls weiter zugenommen hat (283).

Die vorliegende Arbeit konnte schließlich auch noch demonstrieren, dass auch subdiagnostische FS-Werte eine Aussagekraft haben. Wenn man bedenkt, dass die Grenze von ≥ 1 Foci/4mm² vor ca. 50 Jahren willkürlich gesetzt wurde, wird zumindest eine Modifikation der aktuellen Klassifikationskriterien denkbar – etwa durch die Vergabe von einem Punkt für subdiagnostische FS-Werte und die zusätzliche Implementation von Ultraschallbefunden. Auch die Tatsache, dass die Diagnose eines SS bei einem FS von 0 gestellt werden kann, sofern Ro-Antikörper vorliegen, ohne dass bedeutende klinische Unterschiede zu FS-positiven Patient*innen beobachtbar wären (284) weist auf die Problematik des FS hin. Seronegative Fälle von SS sind nur seronegativ hinsichtlich der bisher bekannten und diagnostisch implementierten Antikörper. Es werden aber laufend neue Antikörper bekannt, die im Zusammenhang mit dem SS stehen und in Zukunft einen diagnostischen Stellenwert erhalten könnten (80, 285). Entsprechende Studien zur Modifikation der aktuellen Klassifikationskriterien in Hinsicht auf die Implementierung aktuell subdiagnostischer FS-Werte sind entsprechend von Nöten.

5. Literaturverzeichnis

1. Sjögren H. Zur Kenntnis der keratoconjunctivitis sicca : (keratitis filiformis bei Hypofunktion der Tränendrüsen). Stockholm: Centraltryckeriet; 1933. 151 p. : ill. p.
2. Parke AL, Buchanan WW. Sjogren's syndrome: History, clinical and pathological features. *Inflammopharmacology*. 1998;6(4):271-87.
3. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2010;9(5):A305-10.
4. 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. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(11):1983-9.
5. Binard A, Devauchelle-Pensec V, Fautrel B, Jousse S, Youinou P, Saraux A. Epidemiology of Sjogren's syndrome: where are we now? *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(1):1-4.
6. Mofors J, Arkema EV, Bjork A, Westermark L, Kvarnstrom M, Forsblad-d'Elia H, et al. Infections increase the risk of developing Sjogren's syndrome. *J Intern Med*. 2019;285(6):670-80.
7. Parisi D, Chivasso C, Perret J, Soyfoo MS, Delporte C. Current State of Knowledge on Primary Sjogren's Syndrome, an Autoimmune Exocrinopathy. *J Clin Med*. 2020;9(7).
8. Kontinen YT, Kasna-Ronkainen L. Sjogren's syndrome: viewpoint on pathogenesis. One of the reasons I was never asked to write a textbook chapter on it. *Scand J Rheumatol Suppl*. 2002;116:15-22.
9. Ben-Eli H, Aframian DJ, Ben-Chetrit E, Mevorach D, Kleinstern G, Paltiel O, et al. Shared Medical and Environmental Risk Factors in Dry Eye Syndrome, Sjogren's Syndrome, and B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: A Case-Control Study. *J Immunol Res*. 2019;2019:9060842.
10. Bach JF. Infections and autoimmune diseases. *J Autoimmun*. 2005;25 Suppl:74-80.
11. Igoe A, Scofield RH. Autoimmunity and infection in Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(4):480-7.
12. Draborg AH, Duus K, Houen G. Epstein-Barr virus in systemic autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:535738.
13. Mariette X, Gozlan J, Clerc D, Bisson M, Morinet F. Detection of Epstein-Barr virus DNA by in situ hybridization and polymerase chain reaction in salivary gland biopsy specimens from patients with Sjogren's syndrome. *Am J Med*. 1991;90(3):286-94.
14. Kivity S, Arango MT, Ehrenfeld M, Tehori O, Shoenfeld Y, Anaya JM, et al. Infection and autoimmunity in Sjogren's syndrome: a clinical study and comprehensive review. *J Autoimmun*. 2014;51:17-22.
15. Barzilai O, Sherer Y, Ram M, Izhaky D, Anaya JM, Shoenfeld Y. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in autoimmune diseases: are they truly notorious? A preliminary report. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1108:567-77.
16. Flores-Chavez A, Carrion JA, Fornis X, Ramos-Casals M. Extrahepatic manifestations associated with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Rev Esp Sanid Penit*. 2017;19(3):87-97.
17. Ramos-Casals M, Font J. Extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(4):447-55.
18. Stathopoulou EA, Routsias JG, Stea EA, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Cross-reaction between antibodies to the major epitope of Ro60 kD autoantigen and a homologous peptide of Coxsackie virus 2B protein. *Clin Exp Immunol*. 2005;141(1):148-54.
19. Triantafyllopoulou A, Tapinos N, Moutsopoulos HM. Evidence for coxsackievirus infection in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2004;50(9):2897-902.

20. Gottenberg JE, Pallier C, Ittah M, Lavie F, Miceli-Richard C, Sellam J, et al. Failure to confirm coxsackievirus infection in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2006;54(6):2026-8.
21. Terada K, Katamine S, Eguchi K, Moriuchi R, Kita M, Shimada H, et al. Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV-1 in Sjogren's syndrome. *Lancet.* 1994;344(8930):1116-9.
22. Bjork A, Mofors J, Wahren-Herlenius M. Environmental factors in the pathogenesis of primary Sjogren's syndrome. *J Intern Med.* 2020;287(5):475-92.
23. de Paiva CS, Jones DB, Stern ME, Bian F, Moore QL, Corbiere S, et al. Altered Mucosal Microbiome Diversity and Disease Severity in Sjogren Syndrome. *Sci Rep.* 2016;6:23561.
24. Karabulut G, Kitapcioglu G, Inal V, Kalfa M, Yargucu F, Keser G, et al. Cigarette smoking in primary Sjogren's syndrome: positive association only with ANA positivity. *Mod Rheumatol.* 2011;21(6):602-7.
25. Juarez M, Toms TE, de Pablo P, Mitchell S, Bowman S, Nightingale P, et al. Cardiovascular risk factors in women with primary Sjogren's syndrome: United Kingdom primary Sjogren's syndrome registry results. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(5):757-64.
26. Stone DU, Fife D, Brown M, Earley KE, Radfar L, Kaufman CE, et al. Effect of Tobacco Smoking on The Clinical, Histopathological, and Serological Manifestations of Sjogren's Syndrome. *PLoS One.* 2017;12(2):e0170249.
27. Priori R, Medda E, Conti F, Cassara EA, Sabbadini MG, Antonioli CM, et al. Risk factors for Sjogren's syndrome: a case-control study. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(3):378-84.
28. Olsson P, Bodewes ILA, Nilsson AM, Turesson C, Jacobsson LTH, Theander E, et al. Associations of cigarette smoking with disease phenotype and type I interferon expression in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int.* 2019;39(9):1575-84.
29. Porcelli B, Pozza A, Bizzaro N, Fagiolini A, Costantini MC, Terzuoli L, et al. Association between stressful life events and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis of retrospective case-control studies. *Autoimmun Rev.* 2016;15(4):325-34.
30. Karaiskos D, Mavragani CP, Makaroni S, Zinzaras E, Voulgarelis M, Rabavilas A, et al. Stress, coping strategies and social support in patients with primary Sjogren's syndrome prior to disease onset: a retrospective case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):40-6.
31. Kerttula TO, Collin P, Polvi A, Korpela M, Partanen J, Maki M. Distinct immunologic features of Finnish Sjogren's syndrome patients with HLA alleles DRB1*0301, DQA1*0501, and DQB1*0201. Alterations in circulating T cell receptor gamma/delta subsets. *Arthritis Rheum.* 1996;39(10):1733-9.
32. Nakken B, Jonsson R, Bolstad AI. Polymorphisms of the Ro52 gene associated with anti-Ro 52-kd autoantibodies in patients with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2001;44(3):638-46.
33. Zheng A, Hu N, Xu J, Yuan Y, Zhang S, Chen W, et al. Associations between TNFSF13B polymorphisms and primary Sjogren's syndrome susceptibility in primary Sjogren's syndrome patients: A meta-analysis. *Immun Inflamm Dis.* 2023;11(12):e1103.
34. Gestermann N, Mekinian A, Comets E, Loiseau P, Puechal X, Hachulla E, et al. STAT4 is a confirmed genetic risk factor for Sjogren's syndrome and could be involved in type 1 interferon pathway signaling. *Genes Immun.* 2010;11(5):432-8.
35. Miceli-Richard C, Comets E, Loiseau P, Puechal X, Hachulla E, Mariette X. Association of an IRF5 gene functional polymorphism with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2007;56(12):3989-94.

36. Konsta OD, Thabet Y, Le Dantec C, Brooks WH, Tzioufas AG, Pers JO, et al. The contribution of epigenetics in Sjogren's Syndrome. *Front Genet.* 2014;5:71.
37. Yin H, Zhao M, Wu X, Gao F, Luo Y, Ma L, et al. Hypomethylation and overexpression of CD70 (TNFSF7) in CD4+ T cells of patients with primary Sjogren's syndrome. *J Dermatol Sci.* 2010;59(3):198-203.
38. Moyes DL, Martin A, Sawcer S, Temperton N, Worthington J, Griffiths DJ, et al. The distribution of the endogenous retroviruses HERV-K113 and HERV-K115 in health and disease. *Genomics.* 2005;86(3):337-41.
39. Hishikawa T, Ogasawara H, Kaneko H, Shirasawa T, Matsuura Y, Sekigawa I, et al. Detection of antibodies to a recombinant gag protein derived from human endogenous retrovirus clone 4-1 in autoimmune diseases. *Viral Immunol.* 1997;10(3):137-47.
40. Brooks WH. X chromosome inactivation and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;39(1):20-9.
41. Belkhir R, Gestermann N, Koutero M, Seror R, Tost J, Mariette X, et al. Upregulation of membrane-bound CD40L on CD4+ T cells in women with primary Sjogren's syndrome. *Scand J Immunol.* 2014;79(1):37-42.
42. Thabet Y, Le Dantec C, Ghedira I, Devauchelle V, Cornec D, Pers JO, et al. Epigenetic dysregulation in salivary glands from patients with primary Sjogren's syndrome may be ascribed to infiltrating B cells. *J Autoimmun.* 2013;41:175-81.
43. Alevizos I, Illei GG. MicroRNAs in Sjogren's syndrome as a prototypic autoimmune disease. *Autoimmun Rev.* 2010;9(9):618-21.
44. Alevizos I, Alexander S, Turner RJ, Illei GG. MicroRNA expression profiles as biomarkers of minor salivary gland inflammation and dysfunction in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2011;63(2):535-44.
45. Kapsogeorgou EK, Gourzi VC, Manoussakis MN, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Cellular microRNAs (miRNAs) and Sjogren's syndrome: candidate regulators of autoimmune response and autoantigen expression. *J Autoimmun.* 2011;37(2):129-35.
46. Konttinen YT, Fuellen G, Bing Y, Porola P, Stegaev V, Trokovic N, et al. Sex steroids in Sjogren's syndrome. *J Autoimmun.* 2012;39(1-2):49-56.
47. Tsinti M, Kassi E, Korkolopoulou P, Kapsogeorgou E, Moutsatsou P, Patsouris E, et al. Functional estrogen receptors alpha and beta are expressed in normal human salivary gland epithelium and apparently mediate immunomodulatory effects. *Eur J Oral Sci.* 2009;117(5):498-505.
48. Manoussakis MN, Tsinti M, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. The salivary gland epithelial cells of patients with primary Sjogren's syndrome manifest significantly reduced responsiveness to 17beta-estradiol. *J Autoimmun.* 2012;39(1-2):64-8.
49. McCoy SS, Sampene E, Baer AN. Association of Sjogren's Syndrome With Reduced Lifetime Sex Hormone Exposure: A Case-Control Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(9):1315-22.
50. Guidelli GM, Martellucci I, Galeazzi M, Francini G, Fioravanti A. Sjogren's syndrome and aromatase inhibitors treatment: is there a link? *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(4):653-4.
51. Shim GJ, Warner M, Kim HJ, Andersson S, Liu L, Ekman J, et al. Aromatase-deficient mice spontaneously develop a lymphoproliferative autoimmune disease resembling Sjogren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(34):12628-33.
52. Porola P, Virkki L, Przybyla BD, Laine M, Patterson TA, Pihakari A, et al. Androgen deficiency and defective intracrine processing of dehydroepiandrosterone in salivary glands in Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 2008;35(11):2229-35.
53. Porola P, Laine M, Virtanen I, Pollanen R, Przybyla BD, Konttinen YT. Androgens and integrins in salivary glands in Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 2010;37(6):1181-7.

54. Harris VM, Sharma R, Cavett J, Kurien BT, Liu K, Koelsch KA, et al. Klinefelter's syndrome (47,XXY) is in excess among men with Sjogren's syndrome. *Clin Immunol.* 2016;168:25-9.
55. Moutsopoulos HM, Kordosis T. Sjogren's syndrome revisited: autoimmune epithelitis. *Br J Rheumatol.* 1996;35(3):204-6.
56. 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 Sjogren's syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2007;147(3):497-503.
57. Smith A. *Arthritis Research & Therapy.* 2005;7(Suppl 1).
58. Beroukas D, Hiscock J, Gannon BJ, Jonsson R, Gordon TP, Waterman SA. Selective down-regulation of aquaporin-1 in salivary glands in primary Sjogren's syndrome. *Lab Invest.* 2002;82(11):1547-52.
59. Sisto M, Lorusso L, Ingravallo G, Nico B, Ribatti D, Ruggieri S, et al. Abnormal distribution of AQP4 in minor salivary glands of primary Sjogren's syndrome patients. *Autoimmunity.* 2017;50(4):202-10.
60. Verkman AS, Yang B, Song Y, Manley GT, Ma T. Role of water channels in fluid transport studied by phenotype analysis of aquaporin knockout mice. *Exp Physiol.* 2000;85 Spec No:233S-41S.
61. Yoshimura S, Nakamura H, Horai Y, Nakajima H, Shiraishi H, Hayashi T, et al. Abnormal distribution of AQP5 in labial salivary glands is associated with poor saliva secretion in patients with Sjogren's syndrome including neuromyelitis optica complicated patients. *Mod Rheumatol.* 2016;26(3):384-90.
62. Fox RI, Adamson TC, 3rd, Fong S, Young C, Howell FV. Characterization of the phenotype and function of lymphocytes infiltrating the salivary gland in patients with primary Sjogren syndrome. *Diagn Immunol.* 1983;1(3):233-9.
63. 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.
64. Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjogren's syndrome. *J Autoimmun.* 2010;34(4):400-7.
65. Singh N, Cohen PL. The T cell in Sjogren's syndrome: force majeure, not spectateur. *J Autoimmun.* 2012;39(3):229-33.
66. Legras F, Martin T, Knapp AM, Pasquali JL. Infiltrating T cells from patients with primary Sjogren's syndrome express restricted or unrestricted T cell receptor V beta regions depending on the stage of the disease. *Eur J Immunol.* 1994;24(1):181-5.
67. Ogawa N, Ping L, Zhenjun L, Takada Y, Sugai S. Involvement of the interferon-gamma-induced T cell-attracting chemokines, interferon-gamma-inducible 10-kd protein (CXCL10) and monokine induced by interferon-gamma (CXCL9), in the salivary gland lesions of patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002;46(10):2730-41.
68. Youinou P, Pers JO. Disturbance of cytokine networks in Sjogren's syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(4):227.
69. Crotty S. Follicular helper CD4 T cells (TFH). *Annu Rev Immunol.* 2011;29:621-63.
70. Monteiro R, Martins C, Barcelos F, Nunes G, Lopes T, Borrego L-M. Follicular helper and follicular cytotoxic T cells in primary Sjögren's Syndrome: clues for an abnormal antiviral response as a pathogenic mechanism. *Annals of Medicine.* 2019;51(sup1):42-.
71. Polihronis M, Tapinos NI, Theocharis SE, Economou A, Kittas C, Moutsopoulos HM. Modes of epithelial cell death and repair in Sjogren's syndrome (SS). *Clin Exp Immunol.* 1998;114(3):485-90.

72. Boumba D, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Cytokine mRNA expression in the labial salivary gland tissues from patients with primary Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1995;34(4):326-33.
73. Roescher N, Tak PP, Illei GG. Cytokines in Sjogren's syndrome. *Oral Dis.* 2009;15(8):519-26.
74. Kang EH, Lee YJ, Hyon JY, Yun PY, Song YW. Salivary cytokine profiles in primary Sjogren's syndrome differ from those in non-Sjogren sicca in terms of TNF-alpha levels and Th-1/Th-2 ratios. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(6):970-6.
75. Bertorello R, Cordone MP, Contini P, Rossi P, Indiveri F, Puppo F, et al. Increased levels of interleukin-10 in saliva of Sjogren's syndrome patients. Correlation with disease activity. *Clin Exp Med.* 2004;4(3):148-51.
76. Perez P, Kwon YJ, Alliende C, Leyton L, Aguilera S, Molina C, et al. Increased acinar damage of salivary glands of patients with Sjogren's syndrome is paralleled by simultaneous imbalance of matrix metalloproteinase 3/tissue inhibitor of metalloproteinases 1 and matrix metalloproteinase 9/tissue inhibitor of metalloproteinases 1 ratios. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2751-60.
77. Katsifis GE, Rekka S, Moutsopoulos NM, Pillemer S, Wahl SM. Systemic and local interleukin-17 and linked cytokines associated with Sjogren's syndrome immunopathogenesis. *Am J Pathol.* 2009;175(3):1167-77.
78. Szyszko EA, Brokstad KA, Oijordsbakken G, Jonsson MV, Jonsson R, Skarstein K. Salivary glands of primary Sjogren's syndrome patients express factors vital for plasma cell survival. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(1):R2.
79. Kang KY, Kim HO, Kwok SK, Ju JH, Park KS, Sun DI, et al. Impact of interleukin-21 in the pathogenesis of primary Sjogren's syndrome: increased serum levels of interleukin-21 and its expression in the labial salivary glands. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R179.
80. Vilchez-Oya F, Balastegui Martin H, Garcia-Martinez E, Corominas H. Not all autoantibodies are clinically relevant. Classic and novel autoantibodies in Sjogren's syndrome: A critical review. *Front Immunol.* 2022;13:1003054.
81. Jonsson MV, Skarstein K. Follicular dendritic cells confirm lymphoid organization in the minor salivary glands of primary Sjogren's syndrome. *J Oral Pathol Med.* 2008;37(9):515-21.
82. Hansen A, Daridon C, Dorner T. What do we know about memory B cells in primary Sjogren's syndrome? *Autoimmun Rev.* 2010;9(9):600-3.
83. Corsiero E, Sutcliffe N, Pitzalis C, Bombardieri M. Accumulation of self-reactive naive and memory B cell reveals sequential defects in B cell tolerance checkpoints in Sjogren's syndrome. *PLoS One.* 2014;9(12):e114575.
84. Hansen A, Odendahl M, Reiter K, Jacobi AM, Feist E, Scholze J, et al. Diminished peripheral blood memory B cells and accumulation of memory B cells in the salivary glands of patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002;46(8):2160-71.
85. Martin-Nares E, Hernandez-Molina G. Novel autoantibodies in Sjogren's syndrome: A comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2019;18(2):192-8.
86. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjogren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):9-16.
87. Slobbe RL, Pluk W, van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Ro ribonucleoprotein assembly in vitro. Identification of RNA-protein and protein-protein interactions. *J Mol Biol.* 1992;227(2):361-6.

88. Ohlsson M, Jonsson R, Brokstad KA. Subcellular redistribution and surface exposure of the Ro52, Ro60 and La48 autoantigens during apoptosis in human ductal epithelial cells: a possible mechanism in the pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Scand J Immunol.* 2002;56(5):456-69.
89. Le Pottier L, Devauchelle V, Fautrel A, Daridon C, Saraux A, Youinou P, et al. Ectopic germinal centers are rare in Sjogren's syndrome salivary glands and do not exclude autoreactive B cells. *J Immunol.* 2009;182(6):3540-7.
90. Mackay F, Schneider P, Rennert P, Browning J. BAFF AND APRIL: a tutorial on B cell survival. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:231-64.
91. Pers JO, d'Arbonne F, Devauchelle-Pensec V, Saraux A, Penne YL, Youinou P. Is periodontal disease mediated by salivary BAFF in Sjogren's syndrome? *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2411-4.
92. Pers JO, Daridon C, Devauchelle V, Jousse S, Saraux A, Jamin C, et al. BAFF overexpression is associated with autoantibody production in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1050:34-9.
93. Perez P, Goicovich E, Alliende C, Aguilera S, Leyton C, Molina C, et al. Differential expression of matrix metalloproteinases in labial salivary glands of patients with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2000;43(12):2807-17.
94. Kwon YJ, Perez P, Aguilera S, Molina C, Leyton L, Alliende C, et al. Involvement of specific laminins and nidogens in the active remodeling of the basal lamina of labial salivary glands from patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2006;54(11):3465-75.
95. Barrera MJ, Bahamondes V, Sepulveda D, Quest AF, Castro I, Cortes J, et al. Sjogren's syndrome and the epithelial target: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2013;42:7-18.
96. Velozo J, Aguilera S, Alliende C, Ewert P, Molina C, Perez P, et al. Severe alterations in expression and localisation of alpha6beta4 integrin in salivary gland acini from patients with Sjogren syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):991-6.
97. Goicovich E, Molina C, Perez P, Aguilera S, Fernandez J, Olea N, et al. Enhanced degradation of proteins of the basal lamina and stroma by matrix metalloproteinases from the salivary glands of Sjogren's syndrome patients: correlation with reduced structural integrity of acini and ducts. *Arthritis Rheum.* 2003;48(9):2573-84.
98. Molina C, Alliende C, Aguilera S, Kwon YJ, Leyton L, Martinez B, et al. Basal lamina disorganisation of the acini and ducts of labial salivary glands from patients with Sjogren's syndrome: association with mononuclear cell infiltration. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(2):178-83.
99. Segal B, Thomas W, Rogers T, Leon JM, Hughes P, Patel D, et al. Prevalence, severity, and predictors of fatigue in subjects with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008;59(12):1780-7.
100. Godaert GL, Hartkamp A, Geenen R, Garssen A, Kruijze AA, Bijlsma JW, et al. Fatigue in daily life in patients with primary Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;966:320-6.
101. Ng WF, Bowman SJ. Primary Sjogren's syndrome: too dry and too tired. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(5):844-53.
102. Lin DF, Yan SM, Zhao Y, Zhang W, Li MT, Zeng XF, et al. Clinical and prognostic characteristics of 573 cases of primary Sjogren's syndrome. *Chin Med J (Engl).* 2010;123(22):3252-7.
103. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallares L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjogren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(4):270-80.

104. Wei J, Cui L, Liu F, Fan Y, Lang R, Gu F, et al. E-selectin and Sialyl Lewis X expression is associated with lymph node metastasis of invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Int J Surg Pathol*. 2010;18(3):193-200.
105. Wang HC, Chang K, Lin CY, Chen YH, Lu PL. Periodic fever as the manifestation of primary Sjogren's syndrome: a case report and literature review. *Clin Rheumatol*. 2012;31(10):1517-9.
106. Hackett KL, Gotts ZM, Ellis J, Deary V, Rapley T, Ng WF, et al. An investigation into the prevalence of sleep disturbances in primary Sjogren's syndrome: a systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(4):570-80.
107. Gudbjornsson B, Broman JE, Hetta J, Hallgren R. Sleep disturbances in patients with primary Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1993;32(12):1072-6.
108. Theander L, Strombeck B, Mandl T, Theander E. Sleepiness or fatigue? Can we detect treatable causes of tiredness in primary Sjogren's syndrome? *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(6):1177-83.
109. Usmani ZA, Hlavac M, Rischmueller M, Heraganahally SS, Hilditch CJ, Lester S, et al. Sleep disordered breathing in patients with primary Sjogren's syndrome: a group controlled study. *Sleep Med*. 2012;13(8):1066-70.
110. 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.
111. Baer AN, Walitt B. Update on Sjogren Syndrome and Other Causes of Sicca in Older Adults. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(3):419-36.
112. Akpek EK, Bunya VY, Saldanha IJ. Sjogren's Syndrome: More Than Just Dry Eye. *Cornea*. 2019;38(5):658-61.
113. Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome: a forty-year scientific journey. *J Autoimmun*. 2014;51:1-9.
114. Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjogren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(9):544-56.
115. Stern ME, Gao J, Schwalb TA, Ngo M, Tieu DD, Chan CC, et al. Conjunctival T-cell subpopulations in Sjogren's and non-Sjogren's patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(8):2609-14.
116. Knop E, Knop N. [Eye-associated lymphoid tissue (EALT) is continuously spread throughout the ocular surface from the lacrimal gland to the lacrimal drainage system]. *Ophthalmologe*. 2003;100(11):929-42.
117. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):438-510.
118. Menzies KL, Srinivasan S, Prokopich CL, Jones L. Infrared imaging of meibomian glands and evaluation of the lipid layer in Sjogren's syndrome patients and nondry eye controls. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(2):836-41.
119. Villani E, Galimberti D, Viola F, Mapelli C, Ratiglia R. The cornea in Sjogren's syndrome: an in vivo confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(5):2017-22.
120. Mavragani CP, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM. The management of Sjogren's syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(5):252-61.
121. Astor FC, Hanft KL, Ciocon JO. Xerostomia: a prevalent condition in the elderly. *Ear Nose Throat J*. 1999;78(7):476-9.
122. Pedersen AM, Bardow A, Nauntofte B. Salivary changes and dental caries as potential oral markers of autoimmune salivary gland dysfunction in primary Sjogren's syndrome. *BMC Clin Pathol*. 2005;5(1):4.
123. Christensen LB, Petersen PE, Thorn JJ, Schiodt M. Dental caries and dental health behavior of patients with primary Sjogren syndrome. *Acta Odontol Scand*. 2001;59(3):116-20.

124. Radfar L, Shea Y, Fischer SH, Sankar V, Leakan RA, Baum BJ, et al. Fungal load and candidiasis in Sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;96(3):283-7.
125. Ship JA. Diagnosing, managing, and preventing salivary gland disorders. *Oral Dis.* 2002;8(2):77-89.
126. Valim V, Secco A, Reis de Oliveira F, Vazquez M, Barbosa Rosa B, Lourenco Macagnani F, et al. Parotid gland swelling in primary Sjogren's syndrome: activity and other sialadenosis causes. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(7):2987-92.
127. Castro-Poltronieri A, Alarcon-Segovia D. Articular manifestations of primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 1983;10(3):485-8.
128. Fauchais AL, Ouattara B, Gondran G, Lalloue F, Petit D, Ly K, et al. Articular manifestations in primary Sjogren's syndrome: clinical significance and prognosis of 188 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(6):1164-72.
129. Gondran G, Fauchais A, Lambert M, Ly K, Launay D, Queyrel V, et al. Primary Sjogren's syndrome in men. *Scand J Rheumatol.* 2008;37(4):300-5.
130. Pease CT, Shattles W, Barrett NK, Maini RN. The arthropathy of Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1993;32(7):609-13.
131. Gottenberg JE, Mignot S, Nicaise-Rolland P, Cohen-Solal J, Aucouturier F, Goetz J, et al. Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(1):114-7.
132. Mirouse A, Seror R, Vicaut E, Mariette X, Dougados M, Fauchais AL, et al. Arthritis in primary Sjogren's syndrome: Characteristics, outcome and treatment from French multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev.* 2019;18(1):9-14.
133. Iannuccelli C, Spinelli FR, Guzzo MP, Priori R, Conti F, Ceccarelli F, et al. Fatigue and widespread pain in systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome: symptoms of the inflammatory disease or associated fibromyalgia? *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(6 Suppl 74):117-21.
134. Priori R, Iannuccelli C, Alessandri C, Modesti M, Antonazzo B, Di Lollo AC, et al. Fatigue in Sjogren's syndrome: relationship with fibromyalgia, clinical and biologic features. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(6 Suppl 63):S82-6.
135. Colafrancesco S, Priori R, Gattamelata A, Picarelli G, Minniti A, Brancatisano F, et al. Myositis in primary Sjogren's syndrome: data from a multicentre cohort. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(4):457-64.
136. Vitali C, Del Papa N. Pain in primary Sjogren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29(1):63-70.
137. MacFarlane GJ, Croft PR, Schollum J, Silman AJ. Widespread pain: is an improved classification possible? *J Rheumatol.* 1996;23(9):1628-32.
138. 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.
139. Alunno A, Carubbi F, Bartoloni E, Cipriani P, Giacomelli R, Gerli R. The kaleidoscope of neurological manifestations in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 118(3):192-8.
140. Ye W, Chen S, Huang X, Qin W, Zhang T, Zhu X, et al. Clinical features and risk factors of neurological involvement in Sjogren's syndrome. *BMC Neurosci.* 2018;19(1):26.
141. Jamilloux Y, Magy L, Hurtevent JF, Gondran G, de Seze J, Launay D, et al. Immunological profiles determine neurological involvement in Sjogren's syndrome. *Eur J Intern Med.* 2014;25(2):177-81.
142. Alexander GE, Provost TT, Stevens MB, Alexander EL. Sjogren syndrome: central nervous system manifestations. *Neurology.* 1981;31(11):1391-6.

143. Tobon GJ, Pers JO, Devauchelle-Pensec V, Youinou P. Neurological Disorders in Primary Sjogren's Syndrome. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:645967.
144. Anaya JM, Villa LA, Restrepo L, Molina JF, Mantilla RD, Vargas S. Central nervous system compromise in primary Sjogren's syndrome. *J Clin Rheumatol.* 2002;8(4):189-96.
145. Zahlane S, Louhab N, El Mellakh M, Kissani N. Anterior horn syndrome: A rare manifestation of primary Sjogren's syndrome. *Joint Bone Spine.* 2016;83(4):448-50.
146. Hagiwara K, Murai H, Ochi H, Osoegawa M, Shigeto H, Ohyagi Y, et al. Upper motor neuron syndrome associated with subclinical Sjogren's syndrome. *Intern Med.* 2008;47(11):1047-51.
147. Pelizza L, Bonacini F, Ferrari A. Psychiatric disorder as clinical presentation of primary Sjogren's syndrome: two case reports. *Ann Gen Psychiatry.* 2010;9:12.
148. Wong JK, Nortley R, Andrews T, D'Cruz D. Psychiatric manifestations of primary Sjogren's syndrome: a case report and literature review. *BMJ Case Rep.* 2014;2014.
149. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, Priori R, Bartoloni E, Alunno A, et al. Primary Sjogren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(5):839-44.
150. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic manifestations in primary Sjogren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(5):280-91.
151. Fauchais AL, Martel C, Gondran G, Lambert M, Launay D, Jauberteau MO, et al. Immunological profile in primary Sjogren syndrome: clinical significance, prognosis and long-term evolution to other auto-immune disease. *Autoimmun Rev.* 2010;9(9):595-9.
152. Matsuyama N, Ashizawa K, Okimoto T, Kadota J, Amano H, Hayashi K. Pulmonary lesions associated with Sjogren's syndrome: radiographic and CT findings. *Br J Radiol.* 2003;76(912):880-4.
153. 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.
154. Nannini C, Jebakumar AJ, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Primary Sjogren's syndrome 1976-2005 and associated interstitial lung disease: a population-based study of incidence and mortality. *BMJ Open.* 2013;3(11):e003569.
155. Papadimitraki ED, Kyrmizakis DE, Kritikos I, Boumpas DT. Ear-nose-throat manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(4):485-94.
156. Papis SA, Maniati M, Constantopoulos SH, Roussos C, Moutsopoulos HM, Skopouli FN. Lung involvement in primary Sjogren's syndrome is mainly related to the small airway disease. *Ann Rheum Dis.* 1999;58(1):61-4.
157. Papis SA, Saetta M, Turato G, La Corte R, Trevisani L, Mapp CE, et al. CD4-positive T-lymphocytes infiltrate the bronchial mucosa of patients with Sjogren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(2 Pt 1):637-41.
158. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. *Eur Respir Rev.* 2016;25(140):110-23.
159. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjogren syndrome. *Chest.* 2006;130(5):1489-95.
160. Ho M, Belch JJ. Raynaud's phenomenon: state of the art 1998. *Scand J Rheumatol.* 1998;27(5):319-22.
161. Garcia-Carrasco M, Siso A, Ramos-Casals M, Rosas J, de la Red G, Gil V, et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjogren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol.* 2002;29(4):726-30.

162. Laktasic-Zerjavic N, Anic B, Curkovic B, Babic-Naglic D, Nola M, Loncaric D. [Leukocytoclastic vasculitis in primary Sjogren syndrome: a case report]. *Lijec Vjesn.* 2007;129(5):134-7.
163. Argyropoulou OD, Tzioufas AG. Common and rare forms of vasculitis associated with Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(1):21-8.
164. Palma R, Freire A, Freitas J, Morbey A, Costa T, Saraiva F, et al. Esophageal motility disorders in patients with Sjogren's syndrome. *Dig Dis Sci.* 1994;39(4):758-61.
165. Ebert EC. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Sjogren syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(1):25-30.
166. Maury CP, Tornroth T, Teppo AM. Atrophic gastritis in Sjogren's syndrome. Morphologic, biochemical, and immunologic findings. *Arthritis Rheum.* 1985;28(4):388-94.
167. Montefusco PP, Geiss AC, Bronzo RL, Randall S, Kahn E, McKinley MJ. Sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis, and Sjogren's syndrome: a syndrome complex. *Am J Surg.* 1984;147(6):822-6.
168. Popov Y, Salomon-Escoto K. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Sjogren Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018;44(1):143-51.
169. Liden M, Kristjansson G, Valtysdottir S, Hallgren R. Gluten sensitivity in patients with primary Sjogren's syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42(8):962-7.
170. Biagini MR, Milani S, Fedi P, Calabro A, Tedesco A, Surrenti C. Duodenal ulcer and Sjogren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis: a casual association? *Am J Gastroenterol.* 1991;86(9):1190-3.
171. Pickartz T, Pickartz H, Lochs H, Ockenga J. Overlap syndrome of autoimmune pancreatitis and cholangitis associated with secondary Sjogren's syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(12):1295-9.
172. Evans R, Zdebik A, Ciurtin C, Walsh SB. Renal involvement in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(9):1541-8.
173. Wrong O, Davies HE. The excretion of acid in renal disease. *Q J Med.* 1959;28(110):259-313.
174. Goules AV, Tatouli IP, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Clinically significant renal involvement in primary Sjogren's syndrome: clinical presentation and outcome. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2945-53.
175. Darrieuort-Laffite C, Andre V, Hayem G, Saraux A, Le Guern V, Le Jeune C, et al. Sjogren's syndrome complicated by interstitial cystitis: A case series and literature review. *Joint Bone Spine.* 2015;82(4):245-50.
176. Manganelli P, Fietta P, Quaini F. Hematologic manifestations of primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(4):438-48.
177. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, Brito MP, Rosas J, Calvo-Alen J, et al. Primary Sjogren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(4):281-92.
178. Ramos-Casals M, Font J. Primary Sjogren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(11):1354-67.
179. Mandl T, Bredberg A, Jacobsson LT, Manthorpe R, Henriksson G. CD4+ T-lymphocytopenia--a frequent finding in anti-SSA antibody seropositive patients with primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 2004;31(4):726-8.
180. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjogren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(6):796-803.
181. Friedman J, Klepfish A, Miller EB, Ognenovski V, Ike RW, Schattner A. Agranulocytosis in Sjogren's syndrome: two case reports and analysis of 11 additional reported cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31(5):338-45.

182. Moutsopoulos HM, Costello R, Drosos AA, Mavridis AK, Papadopoulos NM. Demonstration and identification of monoclonal proteins in the urine of patients with Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1985;44(2):109-12.
183. Walters MT, Stevenson FK, Herbert A, Cawley MI, Smith JL. Urinary monoclonal free light chains in primary Sjogren's syndrome: an aid to the diagnosis of malignant lymphoma. *Ann Rheum Dis*. 1986;45(3):210-9.
184. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med*. 1978;89(6):888-92.
185. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002;46(3):741-7.
186. Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Sjogren's syndrome: risks, management, and prognosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34(4):921-33, viii.
187. Hernandez-Molina G, Faz-Munoz D, Astudillo-Angel M, Iturralde-Chavez A, Reyes E. Coexistence of Amyloidosis and Primary Sjogren's Syndrome: An Overview. *Curr Rheumatol Rev*. 2018;14(3):231-8.
188. Mahmoud TI, Wang J, Karnell JL, Wang Q, Wang S, Naiman B, et al. Autoimmune manifestations in aged mice arise from early-life immune dysregulation. *Sci Transl Med*. 2016;8(361):361ra137.
189. Midilli R, Gode S, Oder G, Kabasakal Y, Karci B. Nasal and paranasal involvement in primary Sjogren's syndrome. *Rhinology*. 2013;51(3):265-7.
190. Belafsky PC, Postma GN. The laryngeal and esophageal manifestations of Sjogren's syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2003;5(4):297-303.
191. van Nimwegen JF, Arends S, van Zuiden GS, Vissink A, Kroese FG, Bootsma H. The impact of primary Sjogren's syndrome on female sexual function. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(7):1286-93.
192. van Nimwegen JF, van der Tuuk K, Liefers SC, Verstappen GM, Visser A, Wijnsma RF, et al. Vaginal dryness in primary Sjogren's syndrome: a histopathological case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(10):2806-15.
193. Farenhorst CA, de Wolff L, Arends S, van Nimwegen JF, Kroese FGM, Verstappen GM, et al. Clinical determinants of vaginal dryness in patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39 Suppl 133(6):73-9.
194. Capone C, Buyon JP, Friedman DM, Frishman WH. Cardiac manifestations of neonatal lupus: a review of autoantibody-associated congenital heart block and its impact in an adult population. *Cardiol Rev*. 2012;20(2):72-6.
195. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Villain E, Cohen L, Fermont L, Le Thi Huong D, et al. [Obstetrical management of patients at risk of neonatal lupus syndrome: review of the literature]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2006;35(2):146-56.
196. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):554-8.
197. Rojas-Villarraga A, Amaya-Amaya J, Rodriguez-Rodriguez A, Mantilla RD, Anaya JM. Introducing polyautoimmunity: secondary autoimmune diseases no longer exist. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:254319.
198. Waterhouse JP. Focal Adenitis in Salivary and Lacrimal Glands. *Proc R Soc Med*. 1963;56(10):911-8.
199. Waterhouse JP, Doniach I. Post-mortem prevalence of focal lymphocytic adenitis of the submandibular salivary gland. *J Pathol Bacteriol*. 1966;91(1):53-64.

200. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjogren's disease. *J Clin Pathol.* 1968;21(5):656-60.
201. Chisholm DM, Waterhouse JP, Mason DK. Lymphocytic sialadenitis in the major and minor glands: a correlation in postmortem subjects. *J Clin Pathol.* 1970;23(8):690-4.
202. 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.
203. Berquin K, Mahy P, Weynand B, Reychler H. Accessory or sublingual salivary gland biopsy to assess systemic disease: a comparative retrospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006;263(3):233-6.
204. McGuirt WF, Jr., Whang C, Moreland W. The role of parotid biopsy in the diagnosis of pediatric Sjogren syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(11):1279-81.
205. Friedman JA, Miller EB, Huszar M. A simple technique for minor salivary gland biopsy appropriate for use by rheumatologists in an outpatient setting. *Clin Rheumatol.* 2002;21(4):349-50.
206. Colella G, Cannavale R, Vicidomini A, Itro A. Salivary gland biopsy: a comprehensive review of techniques and related complications. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(11):2117-21.
207. 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. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(7):1161-8.
208. Tzioufas AG, Tatouli IP, Moutsopoulos HM. Autoantibodies in Sjogren's syndrome: clinical presentation and regulatory mechanisms. *Presse Med.* 2012;41(9 Pt 2):e451-60.
209. Loch H, Pelck R, Manthorpe R. Clinical manifestations correlated to the prevalence of autoantibodies in a large (n=321) cohort of patients with primary Sjogren's syndrome: a comparison of patients initially diagnosed according to the Copenhagen classification criteria with the American-European consensus criteria. *Autoimmun Rev.* 2005;4(5):276-81.
210. Nardi N, Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, Aguilo S, Cervera R, Ingelmo M, et al. Circulating auto-antibodies against nuclear and non-nuclear antigens in primary Sjogren's syndrome: prevalence and clinical significance in 335 patients. *Clin Rheumatol.* 2006;25(3):341-6.
211. Keene JD. Molecular structure of the La and Ro autoantigens and their use in autoimmune diagnostics. *J Autoimmun.* 1989;2(4):329-34.
212. Routsias JG, Tzioufas AG. Sjogren's syndrome--study of autoantigens and autoantibodies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007;32(3):238-51.
213. Trevisani VFM, Pasoto SG, Fernandes M, Lopes MLL, de Magalhaes Souza Fialho SC, Pinheiro AC, et al. Recommendations from the Brazilian society of rheumatology for the diagnosis of Sjogren's syndrome (Part I): glandular manifestations (systematic review). *Adv Rheumatol.* 2019;59(1):58.
214. Elkon KB, Gharavi AE, Hughes GR, Moutsopoulos HM. Autoantibodies in the sicca syndrome (primary Sjogren's syndrome). *Ann Rheum Dis.* 1984;43(2):243-5.
215. Baer AN, McAdams DeMarco M, Shiboski SC, Lam MY, Challacombe S, Daniels TE, et al. The SSB-positive/SSA-negative antibody profile is not associated with key phenotypic features of Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(8):1557-61.
216. Mavragani CP, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome: autoantibodies to cellular antigens. Clinical and molecular aspects. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000;123(1):46-57.
217. Kontny E, Lewandowska-Poluch A, Chmielinska M, Olesinska M. Subgroups of Sjogren's syndrome patients categorised by serological profiles: clinical and immunological characteristics. *Reumatologia.* 2018;56(6):346-53.

218. Robbins A, Hentzien M, Toquet S, Didier K, Servettaz A, Pham BN, et al. Diagnostic Utility of Separate Anti-Ro60 and Anti-Ro52/TRIM21 Antibody Detection in Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:444.
219. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med.* 2005;353(12):1261-73.
220. Selmi C, Meroni PL, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis and Sjogren's syndrome: autoimmune epithelitis. *J Autoimmun.* 2012;39(1-2):34-42.
221. Hanke K, Becker MO, Brueckner CS, Meyer W, Janssen A, Schlumberger W, et al. Anticentromere-A and anticentromere-B antibodies show high concordance and similar clinical associations in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2010;37(12):2548-52.
222. Bournia VK, Vlachoyiannopoulos PG. Subgroups of Sjogren syndrome patients according to serological profiles. *J Autoimmun.* 2012;39(1-2):15-26.
223. Salliot C, Gottenberg JE, Bengoufa D, Desmoulins F, Miceli-Richard C, Mariette X. Anticentromere antibodies identify patients with Sjogren's syndrome and autoimmune overlap syndrome. *J Rheumatol.* 2007;34(11):2253-8.
224. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Lama N, Bonacci E, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in primary Sjogren syndrome may be associated with non-erosive synovitis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(3):R51.
225. Itoh Y, Reichlin M. Antibodies to carbonic anhydrase in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 1992;35(1):73-82.
226. Takemoto F, Hoshino J, Sawa N, Tamura Y, Tagami T, Yokota M, et al. Autoantibodies against carbonic anhydrase II are increased in renal tubular acidosis associated with Sjogren syndrome. *Am J Med.* 2005;118(2):181-4.
227. Nishimori I, Bratanova T, Toshkov I, Caffrey T, Mogaki M, Shibata Y, et al. Induction of experimental autoimmune sialoadenitis by immunization of PL/J mice with carbonic anhydrase II. *J Immunol.* 1995;154(9):4865-73.
228. Waterman SA, Gordon TP, Rischmueller M. Inhibitory effects of muscarinic receptor autoantibodies on parasympathetic neurotransmission in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2000;43(7):1647-54.
229. Li J, Ha YM, Ku NY, Choi SY, Lee SJ, Oh SB, et al. Inhibitory effects of autoantibodies on the muscarinic receptors in Sjogren's syndrome. *Lab Invest.* 2004;84(11):1430-8.
230. Dawson LJ, Stanbury J, Venn N, Hasdimir B, Rogers SN, Smith PM. Antimuscarinic antibodies in primary Sjogren's syndrome reversibly inhibit the mechanism of fluid secretion by human submandibular salivary acinar cells. *Arthritis Rheum.* 2006;54(4):1165-73.
231. Mona M, Mondello S, Hyon JY, Saleh W, Han K, Lee HJ, et al. Clinical usefulness of anti-muscarinic type 3 receptor autoantibodies in patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(4):795-803.
232. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):539-74.
233. Witcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjogren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(3):405-15.
234. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J.* 1995;21(4):221-32.
235. van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1969;82(1):10-4.
236. Ozcura F, Aydin S, Helvacı MR. Ocular surface disease index for the diagnosis of dry eye syndrome. *Ocul Immunol Inflamm.* 2007;15(5):389-93.
237. Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;694:72-7.

238. Navazesh M, Kumar SK, University of Southern California School of D. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *J Am Dent Assoc.* 2008;139 Suppl:35S-40S.
239. 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.
240. Thomson WM, Williams SM. Further testing of the xerostomia inventory. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;89(1):46-50.
241. Vinagre F, Santos MJ, Prata A, da Silva JC, Santos AI. Assessment of salivary gland function in Sjogren's syndrome: the role of salivary gland scintigraphy. *Autoimmun Rev.* 2009;8(8):672-6.
242. Schall GL, Anderson LG, Wolf RO, Herdt JR, Tarpley TM, Jr., Cummings NA, et al. Xerostomia in Sjogren's syndrome. Evaluation by sequential salivary scintigraphy. *JAMA.* 1971;216(13):2109-16.
243. Jousse-Joulin S, Milic V, Jonsson MV, Plagou A, Theander E, Luciano N, et al. Is salivary gland ultrasonography a useful tool in Sjogren's syndrome? A systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(5):789-800.
244. Fisher BA, Everett CC, Rout J, O'Dwyer JL, Emery P, Pitzalis C, et al. Effect of rituximab on a salivary gland ultrasound score in primary Sjogren's syndrome: results of the TRACTISS randomised double-blind multicentre substudy. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(3):412-6.
245. van Nimwegen JF, Mossel E, Delli K, van Ginkel MS, Stel AJ, Kroese FGM, et al. Incorporation of Salivary Gland Ultrasonography Into the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Criteria for Primary Sjogren's Syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(4):583-90.
246. 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. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1103-9.
247. Retamozo S, Acar-Denizli N, Rasmussen A, Horvath IF, Baldini C, Priori R, et al. Systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome out of the ESSDAI classification: prevalence and clinical relevance in a large international, multi-ethnic cohort of patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 118(3):97-106.
248. Seror R, Ravaud P, Mariette X, Bootsma H, Theander E, Hansen A, et al. EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):968-72.
249. Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, et al. Severe Health-Related Quality of Life Impairment in Active Primary Sjogren's Syndrome and Patient-Reported Outcomes: Data From a Large Therapeutic Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(4):528-35.
250. Singh AG, Singh S, Matteson EL. Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(3):450-60.
251. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dorner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjogren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):3-18.
252. Brito-Zeron P, Retamozo S, Ramos-Casals M. Phenotyping Sjogren's syndrome: towards a personalised management of the disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 112(3):198-209.
253. Brito-Zeron P, Acar-Denizli N, Zehner M, Rasmussen A, Seror R, Theander E, et al. Influence of geolocation and ethnicity on the phenotypic expression of primary Sjogren's syndrome at diagnosis in 8310 patients: a cross-sectional study from the Big Data Sjogren Project Consortium. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):1042-50.

254. Haldorsen K, Moen K, Jacobsen H, Jonsson R, Brun JG. Exocrine function in primary Sjogren syndrome: natural course and prognostic factors. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):949-54.
255. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Perez DELM, Diaz-Lagares C, Bove A, Soto MJ, et al. Clinical and prognostic significance of parotid scintigraphy in 405 patients with primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 2010;37(3):585-90.
256. Furness S, Bryan G, McMillan R, Birchenough S, Worthington HV. Interventions for the management of dry mouth: non-pharmacological interventions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(9):CD009603.
257. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Siso A, Bosch X. Treatment of primary Sjogren syndrome: a systematic review. *JAMA.* 2010;304(4):452-60.
258. 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 Sjogren's Syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(10):1828.
259. Pucker AD, Ng SM, Nichols JJ. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2(2):CD009729.
260. Foulks GN, Forstot SL, Donshik PC, Forstot JZ, Goldstein MH, Lemp MA, et al. Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjogren disease. *Ocul Surf.* 2015;13(2):118-32.
261. Schwartz LM, Woloshin S. A Clear-eyed View of Restasis and Chronic Dry Eye Disease. *JAMA Intern Med.* 2018;178(2):181-2.
262. Pan Q, Angelina A, Marrone M, Stark WJ, Akpek EK. Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2(2):CD009327.
263. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4(4):CD011279.
264. Von Korff MR. Long-term use of opioids for complex chronic pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27(5):663-72.
265. Seror R, Bootsma H, Saraux A, Bowman SJ, Theander E, Brun JG, et al. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjogren's syndrome with EULAR primary Sjogren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(2):382-9.
266. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, Andrews T, Boers M, Buttgerit F, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(12):1905-13.
267. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(6):913-20.
268. Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, Emery P, Pitzalis C, Ng WF, et al. Randomized Controlled Trial of Rituximab and Cost-Effectiveness Analysis in Treating Fatigue and Oral Dryness in Primary Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(7):1440-50.
269. Gottenberg JE, Cinquetti G, Larroche C, Combe B, Hachulla E, Meyer O, et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):1026-31.
270. NIA Adverse Event and Serious Adverse Event Guidelines. 2007.
271. Scardina GA, Spano G, Carini F, Spicola M, Valenza V, Messina P, et al. Diagnostic evaluation of serial sections of labial salivary gland biopsies in Sjogren's syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007;12(8):E565-8.

272. Olsson P, Ekblad F, Hassler A, Bengtsson M, Warfvinge G, Mandl T, et al. Complications after minor salivary gland biopsy: a retrospective study of 630 patients from two Swedish centres. *Scand J Rheumatol*. 2023;52(2):208-16.
273. Valdez RMA, Melo TS, Santos-Silva AR, Duarte A, Gueiros LA. Adverse post-operative events of salivary gland biopsies: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2022;51(2):152-9.
274. Guevara-Gutierrez E, Tlacuilo-Parra A, Minjares-Padilla LM. Minor salivary gland punch biopsy for evaluation of Sjogren's syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2001;7(6):401-2.
275. Peloro TM, Ramsey ML, Marks VJ. Surgical pearl: "X" marks the spot for the salivary gland biopsy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(1):122-3.
276. Nakshbandi U, van Ginkel MS, Verstappen G, Spijkervet FKL, Arends S, Haacke EA, et al. Histopathological comparison of Sjogren-related features between paired labial and parotid salivary gland biopsies of sicca patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2024.
277. Pijpe J, Kalk WW, van der Wal JE, Vissink A, Kluin PM, Roodenburg JL, et al. Parotid gland biopsy compared with labial biopsy in the diagnosis of patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(2):335-41.
278. Edelstein R, Kilipiris GE, Machalekova K, Mouzalini E, Slobodianuk A, Javorka V. Accuracy of minor salivary gland biopsy in the diagnosis of Sjogren syndrome. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(7):454-60.
279. Carvajal Alegria G, Depinoy T, Devauchelle-Pensec V, Jousse-Joulin S, Marhadour T, Guellec D, et al. Diagnostic utility of a second minor salivary gland biopsy in patients with suspected Sjogren's syndrome: A retrospective cohort study. *Joint Bone Spine*. 2023;90(1):105459.
280. Clark M, Walsh H, Stephens-Laborde I, Khurram SA. The Value of Labial Gland Biopsies as a Diagnostic Test for Sjogren's Syndrome. *Head Neck Pathol*. 2024;18(1):64.
281. van Ginkel MS, Nakshbandi U, Arends S, Haacke EA, Liefers SC, Verstappen GM, et al. Increased Diagnostic Accuracy of the Labial Gland Biopsy in Primary Sjogren Syndrome When Multiple Histopathological Features Are Included. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(3):421-8.
282. Delli K, van Ginkel MS, Vissink A, Stel AJ, van der Vegt B, Spijkervet FKL, et al. Can salivary gland ultrasonography replace salivary gland biopsy in the diagnosis of Sjogren's syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(12):2443-9.
283. Delli K, Van Nimwegen JF, Arends S, Stel AJ, Gan CT, Bierman WFW, et al. Can ultrasound of the major salivary glands differentiate Sjogren's disease from its major mimics? *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41(12):2467-73.
284. 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.
285. Baldini C, Berardicurti O, Giacomelli R, Bombardieri M. Is minor salivary gland biopsy still mandatory in Sjogren's syndrome? Does seronegative Sjogren's syndrome exist? *Autoimmun Rev*. 2024;23(1):103425.