

Diplomarbeit

**Transthorakaler Lungensonographie als nicht invasive
Screeningmethode zur Erhebung der Lungenbeteiligung
bei Patient:innen mit Sjögren Syndrom**

eingereicht von

Nina Planeta

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Innere Medizin

Klinischen Abteilung für Rheumatologie und Immunologie

unter der Anleitung von Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Stradner Martin

und Dr. med. univ. Kreuzer Philipp

Graz, 18.09.2022

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.

Graz, am 18.09.22

Nina Planeta eh

Danksagungen

Ich möchte mich herzlich bei meinen Betreuern, Prof. Martin Stradner und Dr. Kreuzer Philipp für die bemühte und umfangreiche Betreuung meiner Diplomarbeit bedanken. Ich habe dadurch spannende Einblicke in die klinische Forschung erhalten und besonders meine klinischen Skills hinsichtlich Sonografie erweitern können.

Weiters möchte ich mich beim Team der EBA bedanken, für die nette Aufnahme in ihr Team sowohl von ärztlicher als auch von pflegerischer Seite. Trotz widriger Umstände während des ersten Corona – Sommers und typischem Zeitmangel in einer internistischen Notaufnahme wurde mir stets die Möglichkeit gegeben, die Untersuchungen an den Patient:innen durchzuführen. Dies gilt ebenso für Rheumatologische Ambulanz, inklusive aller wissenschaftlicher Mitarbeiter:innen, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Zu großem Dank bin ich selbstverständlich meiner Familie und meinem Partner verpflichtet, die mich sowohl finanziell als auch mental das Studium hindurch unterstützt haben.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Danksagungen | iii |
| Abkürzungen und deren Erklärung..... | v |
| Abbildungsverzeichnis | vi |
| Tabellenverzeichnis | vii |
| Zusammenfassung | viii |
| Abstract | ix |
| 1 Einleitung | 10 |
| 1.1 <i>Sjögren – Syndrom</i> | 10 |
| 1.1.1 Epidemiologie | 11 |
| 1.1.2 Pathogenese und -physiologie..... | 13 |
| 1.1.3 Klinisches Bild | 14 |
| 1.1.4 Diagnostik | 20 |
| 1.1.5 Therapie..... | 22 |
| 1.2 <i>Pulmonale Manifestation</i> | 25 |
| 1.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren | 25 |
| 1.2.2 Klinisches Bild und Prognose | 26 |
| 1.2.3 Diagnostik | 26 |
| 1.2.4 Histopathologische Subtypen der interstitiellen Lungenerkrankung | 31 |
| 1.2.5 Therapie..... | 33 |
| 2 Methoden..... | 34 |
| 2.1 <i>Hypothese</i> | 34 |
| 2.2 <i>Studiendesign</i> | 34 |
| 2.3 <i>Datenerhebung</i> | 36 |
| 2.3.1 Medocs | 36 |
| 2.3.2 Ultraschall..... | 36 |
| 2.4 <i>Statistische Analyse</i> | 38 |
| 3 Ergebnisse | 39 |
| 3.1 <i>Prävalenz</i> | 40 |
| 3.2 <i>ESSDAI, comet – score und B - Lines</i> | 45 |
| 3.3 <i>Immunologisches Labor und Lungensonographie</i> | 46 |
| 3.4 <i>Lebensalter und B - Lines</i> | 49 |
| 4 Diskussion..... | 50 |
| 4.1 <i>Limitationen</i> | 53 |
| 4.2 <i>Conclusio</i> | 53 |
| 5 Literatur..... | 54 |

Abkürzungen und deren Erklärung

pSS = primäres Sjögren Syndrom

RA = Rheumatoide Arthritis

SLE= Systemischer Lupus Erythematoses

SS = Systemische Sklerose

IR = Inzidenzrate

anti – CCP = anti – citrullinated antibodies = Antikörper gegen citrullinierte Proteine

RF = Rheuma – Faktoren

RP = Raynaud Phänomen

ESSDAI = EULAR Sjögren´s Syndrome Disease Activity Index = Ein von ärztlicher Seite ausgefüllter Score zur Ermittlung der Krankheitsaktivität des Sjögren Syndroms.

ESSPRI = EULAR Sjogren´s Syndrome Patient Reported Index: Ein von Patient:innen ausgefüllter Fragebogen zur Ermittlung der subjektiven Krankheitssymptome im Rahmen des primären Sjögren Syndroms

US = Ultraschall

HRCT = High – Resolution – Computertomographie

CT = Computertomographie

ILD = Interstitielle Lungenerkrankung = interstitielle Pneumonitis

LFT = Lungenfunktionstest

DLCO = Kohlenmonoxid – Diffusionskapazität

LUS = Lungensultraschall

ARDS = Acute Respiratory Distress Syndrom

NSIP = Non-specific interstitial pneumonia = unspezifische interstitielle Pneumonitis

UIP = usual type interstitial pneumonia = gewöhnliche interstitielle Pneumonitis

LIP = lymphozytäre interstitielle Pneumonitis

OP = organisierende Pneumonie

GK = Glukokortikoide

BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit

CRP = C – reaktives Protein

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Pathogenese des primären Sjögren – Syndroms | 23 |
| Abbildung 2: Algorithmus zur Behandlung der Xerostomie..... | 23 |
| Abbildung 3: Ultraschall – Zonen ventral, lateral und dorsal.. .. | 37 |
| Abbildung 4: Comet Score pSS..... | 40 |
| Abbildung 5: Comet Score - Kontrollgruppe | 41 |
| Abbildung 6: Anzahl der B - Lines im Ultraschall der pSS - Patient:innen..... | 41 |
| Abbildung 7: B - Lines im Ultraschall der gesunden Kontrolle..... | 42 |
| Abbildung 8: Häufigkeit der Scorepunkte nach Fragmentierung..... | 43 |
| Abbildung 9: Anteile der B - Lines, gruppiert nach Auftreten einer ILD..... | 44 |
| Abbildung 10: B - Lines, durchschnittlich pro Gruppe | 44 |
| Abbildung 11: Zusammenhang zwischen Höhe des ESSDAI und B - Lines..... | 45 |
| Abbildung 12: BSG und B - Lines | 46 |
| Abbildung 13: Vergleich Ro - Positivität und B - Lines | 47 |
| Abbildung 14: Gruppenvergleich Rheuma Faktor und Anzahl der B - Lines..... | 47 |
| Abbildung 15: Mittlere BSG - Werte, gruppiert nach comet - score | 48 |
| Abbildung 16: Mittlere Ro - Werte, gruppiert nach comet - score..... | 48 |
| Abbildung 17: Korrelation zwischen B - Lines und Lebensalter | 49 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Daten der Studienteilnehmer:innen. | 39 |
| Tabelle 2: Gesamtdaten Lungensultraschall | 40 |
| Tabelle 3: Score Fragmentierungen | 42 |
| Tabelle 4: prozentuale Anteile der B - Lines, gruppiert nach Auftreten einer ILD | 43 |

Zusammenfassung

Hintergrund

Das primäre Sjögren – Syndrom gilt als die häufigste Kollagenose, im Zuge dessen je nach Studienlage zu 10% eine extraglanduläre Beteiligung der Lunge in Form einer interstitiellen Fibrose auftreten kann. Als Goldstandard zur Diagnose einer interstitiellen Lungenerkrankung dient aktuell die hochauflösende Computertomographie des Thorax, die beim Sjögren – Syndrom allerdings erst bei Auftreten von Symptomen wie Husten oder Dyspnoe durchgeführt wird. Im letzten Jahrzehnt trat zunehmend die Sonographie als kostengünstige, strahlungsfreie und schnell verfügbare Alternative zur Diagnostik von Pathologien der Lunge in den Vordergrund. Im Rahmen dieser Arbeit wird der transthorakale Lungensonographie als Screeningtool zur Ermittlung einer interstitiellen Fibrose untersucht.

Methoden

An 30 Proband:innen mit primärem Sjögren – Syndrom und an 30 lungengesunden Proband:innen wird ein Lungensonographie anhand eines vorgefertigten Protokolls an 18 Zonen des Thorax mit jeweils zwei verschiedenen Ultraschallköpfen durchgeführt. Personen der Kontrollgruppe werden bei unauffälliger Computertomographie in die Studie eingeschlossen. Untersucht wird das Auftreten von B – Lines, Verdickungen, Fragmentierungen oder Knötchen an der Pleura sowie fehlendes Pleura – Gleiten. Die Ergebnisse werden anhand der Häufigkeit der Veränderungen verglichen. Weiters erfolgt eine Analyse innerhalb der Sjögren – Gruppe hinsichtlich Korrelationen und Gruppenvergleichen mit laborchemischen Parametern, ESSDAI und dem Alter.

Ergebnisse

30 Sjögren – Patient:innen und 31 gesunde Personen konnten in die Studie eingeschlossen werden. Alle 31 Personen hatten eine unauffällige Computertomographie des Thorax. 66% aller Sjögren – Patient:innen und 13% aller gesunden Proband:innen wiesen zumindest eine auffällige Zone in der Lungensonographie auf, 17% der Erkrankten mehr als 5. Mittels Mann – Whitney U Test konnte gezeigt werden, dass Sjögren – Patient:innen signifikant mehr Veränderungen an der Lunge aufweisen als die gesunde Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Innerhalb der Sjögren – Gruppe konnte keine Korrelation zwischen der Höhe der Blutsenkungsgeschwindigkeit und der Anzahl der B – Lines festgestellt werden. Eine sehr schwache Korrelation zeigte sich zwischen ESSDAI und Anzahl von B – Lines.

Diskussion

Mittels transthorakalen Sonographie konnte gezeigt werden, dass 66% aller Sjögren - Patient:innen in zumindest einem Interkostalraum Veränderungen aufweisen. Bei einer erwarteten Lungenbeteiligung im Rahmen des Sjögren - Syndroms von 10% ist dies ein hoher Wert. In weiterer Folge wäre daher ein Cut – Off – Wert für die Anzahl an Veränderungen zu ermitteln, der die höchste Vorhersagekraft für eine interstitielle Fibrose hat. Die Ergebnisse hinsichtlich der laborchemischen Korrelationen sind, vergleichbar mit vorangegangenen Studien, nicht klar; daher sind auch hierzu weitere Untersuchungen notwendig.

Abstract

Background

Primary Sjogren Syndrome is one of the most common connective tissue diseases, where 10% of the patients suffer from extraglandular manifestation of the lung in form of interstitial fibrosis. Current gold standard of diagnosing an interstitial lung disease is the high resolution computed tomography (CT scan) of the thorax. The CT scan is performed, when symptoms like dry cough or dyspnea appear. In the last decade the ultrasound of the lung emerged as an economic, radiation-free and easily available tool in diagnosing pathologies of the lung. The aim of this thesis is to ascertain the pulmonary involvement using the lung ultrasound as a screening tool.

Material and Methods

A lung ultrasound has been performed on 30 patients with primary Sjogren Syndrome and on 31 healthy volunteers. According to a protocol 18 areas of the thorax were examined by two different ultrasound probes. Healthy volunteers were included if their CT scan was without any pathologies. In the protocol B – lines, the thickness of the pleura, subpleural nodules, fragmentation of the pleura and missing pleural – sliding were recorded. The two groups were compared regarding the quantity of alterations. Moreover, within the Sjogren – group correlations between the ESSDAI, laboratory parameters and the quantity of abnormalities in the sonography were analyzed.

Results

30 Sjogren patients and 31 healthy volunteers were included in the study. All healthy volunteers had a normal CT scan. 66% of all Sjogren Patients had at least one abnormal zone in the sonography, 17% had at least 6 abnormal zones. In the healthy group 13% of all patients had at least one positive zone, the rest of the examinations remained without any abnormalities. To compare the two groups, the Mann Whitney U Test has been calculated: The results showed a highly significant difference between the quantity of abnormalities in the ultrasound ($p < 0,001$). Inside the Sjogren Group there was no correlation between the Erythrocyte Sedimentation Rate and the number of B – Lines. A very weak correlation has been found between the ESSDAI and the number of B – Lines.

Discussion

66% of all Sjogren – patients had at least one abnormal zone in the lung ultrasound. Expecting a pulmonary involvement in about 10% of the cases this appears to be a very high rate. In the future, a cut – off value with the highest forecast precision for an interstitial lung disease needs to be evaluated. Moreover, the correlations between the number of B - Lines and laboratory are in comparison to other studies not distinct. More data and studies are necessary to give a conclusive statement.

1 Einleitung

1.1 Sjögren – Syndrom

Das primäre Sjögren – Syndrom (pSS) ist mit einer Prävalenz von ungefähr 0,1% in Europa eine der häufigsten Kollagenosen, die vor allem Frauen im mittleren Alter betrifft. (1–6) Kennzeichnend für die Erkrankung ist die autoimmun-medierte Dysfunktion exokriner Drüsen und die darausfolgende Sicca-Symptomatik. Neben dem Sicca – Syndrom, das sich durch Mund- und Augentrockenheit sowie genitale Trockenheit manifestiert, kann das pSS auch andere, extraglanduläre Organe befallen. Hierbei sind neben der Lunge vor allem das muskuloskelettale System, die Haut und das hämatologische System hervorzuheben. Ein großer Teil der Patient:innen klagt außerdem über chronische Müdigkeit sowie Myalgien und Arthralgien. Ein direkter Auslöser der Autoimmun – Erkrankung ist derzeit nicht bekannt; pathogenetisch wird aktuell von einem Zusammenspiel aus genetischen Komponenten, Störungen des angeborenen und erworbenen Immunsystems sowie zusätzlichen Triggern wie viralen Infekten ausgegangen. Weiters fehlt eine kausale Therapie des pSS. (5,6)

Eine pulmonale Beteiligung stellt mit bis zu 20% die häufigste systemische Manifestation des primären Sjögren Syndroms dar. (7–9) Der Goldstandard zur Diagnose einer pulmonalen Beteiligung in Form einer interstitiellen Fibrose (ILD) ist aktuell die hochauflösende Computertomographie des Thorax (HRCT), die allerdings erst bei Auftreten von Symptomen wie trockenem Husten oder Dyspnoe durchgeführt wird. Als weiteres Diagnostiktool wird ein Lungenfunktionstest mit Messung der Diffusionskapazität der Lunge eingesetzt. (10) Die ILD geht mit einer deutlich eingeschränkten Lebenserwartung und damit schlechten Prognose einher, weshalb ein Tool zur Früherkennung einer pulmonalen Beteiligung umso wichtiger erscheint. (8) Im letzten Jahrzehnt hat sich der transthorakale Lungenscanning als Diagnoseinstrument pulmonaler Pathologien wie der Pneumonie, dem Lungenödem aber auch der interstitiellen Fibrose hervorgetan. (11–13) Es erfolgten bereits zahlreiche Studien, die die Wertigkeit des Lungenscanning zur Detektion einer pulmonalen Fibrose im Rahmen anderer rheumatologischer Erkrankungen wie der Rheumatoiden Arthritis oder der Systemischen Sklerose bestätigten. (14–16) Im Rahmen dieser Arbeit soll die Lungenbeteiligung beim primären Sjögren Syndrom mittels Lungenscanning erhoben und die Ergebnisse mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen werden. Weiters wird die Anzahl an Veränderungen

mit dem Krankheitsaktivitätsindex, laborchemischen sowie demographischen Parametern wie beispielsweise dem Alter verglichen.

Das sekundäre Sjögren – Syndrom sei hier nur eingangs erwähnt; es tritt im Rahmen verschiedener anderer Grunderkrankungen wie z.B. dem Systemischen Lupus Erythematoses oder der Rheumatoiden Arthritis auf und ist grundsätzlich vom pSS zu unterscheiden. (17)

1.1.1 Epidemiologie

Die Inzidenz und Prävalenz weisen sowohl in der Geschlechterverteilung, Altersverteilung als auch in der geographischen Lage beachtliche Unterschiede auf. Dies ist zum Teil den unterschiedlichen Studiendesigns und Klassifikationskriterien geschuldet.

Während in Griechenland eine Inzidenzrate (IR) von 5,3 pro 100.000 Einwohnerjahren festgestellt wurde, zeigte sich in Slowenien eine Rate von nur 3,9 pro 100.000

Einwohnerjahren. (1,3) Vor allem stechen asiatische Länder wie China heraus, die in Studien eine IR von 6,0 bis 11,8 pro 100.000 Einwohnerjahren aufweisen. (4)

Zusammenfassend wird für das pSS eine IR von 6,92/100.000 Einwohner pro Jahr angegeben. (4) Durch die eindeutig weibliche Prädominanz mit 9:1 weiblichen

Patient:innen, ergibt sich für das weibliche Geschlecht eine IR von 12,30, für das männliche Geschlecht eine IR von 1,47. (4) Die weibliche Dominanz scheint allerdings bei der weißen Ethnizität stärker ausgeprägt zu sein, als beispielsweise bei der afroamerikanischen Ethnie. (18)

Weiters kann festgestellt werden, dass das durchschnittliche Erkrankungsalter für das gesamte Patientenkollektiv bei 56,2 Jahren liegt, mit zunehmender IR im Alter. Frauen erkranken durchschnittlich früher (zwischen 55 und 65 Jahren), während Männer erst im späteren Leben erkranken (ab 65 Jahren). Weiters zeigen Männer mildere Symptome und weniger starke Veränderungen im immunologischen Labor, was die Gefahr birgt, Männer später bzw. falsch zu diagnostizieren. (4,19)

Die Mortalität des pSS entspricht grundsätzlich der, der Gesamtbevölkerung, sofern die Patient:innen die Erkrankung auf die glanduläre Dysfunktion beschränkt bleibt. Es ergibt sich daher eine durchschnittliche 5-Jahres Überlebensrate von 96,4% und eine 10-Jahres Überlebensrate von 90,5%. Die häufigsten Todesursachen unter den pSS-Patient:innen sind kardiovaskuläre Ereignisse, Krebserkrankungen und Infektionen. Treten systemische Komplikationen auf, steigt die Mortalitätsrate abhängig vom jeweiligen Organ deutlich an.

Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität waren u.a. ein hohes Alter bei Diagnosestellung, das männliche Geschlecht, eine vergrößerte Parotis sowie einige Laborparameter (Hypokomplementämie, positiver anti-SSB Titer, Kryoglobulinämie), die zudem gleichzeitig Risikofaktoren für eine systemische Manifestation sind. (2,4,18,20)

Geographisch zeigt sich nicht nur ein Unterschied in der Häufigkeit der Erkrankung, sondern auch in ihrer Ausprägung. Während die Xerostomie und Keratokonjunktivitis sicca bei der weißen, lateinamerikanischen und afroamerikanischen Ethnie bei über 90% der Patient:innen auftritt, wird sie bei Asiaten nur zu 76% bzw. 83% festgestellt, obwohl sich bei objektiven Tests wie dem Schirmer – Test und der Speicheldrüsenbiopsie keine äquivalent signifikanten Unterschiede manifestieren. Gleichzeitig zeigen sich bei Asiaten stärkere Laborveränderungen hinsichtlich anti-Ro/La, niedrigen C3 Werten und ANA-Positivität. (18)

Hinsichtlich der geographischen Lage ergeben sich außerdem weitere markante Unterschiede: Personen, die in südlicheren Gebieten wohnen, zeigen in objektiven Tests der Augentrockenheit (Europa und Asien) sowie bei der Speicheldrüsenbiopsie (Amerika und Asien) durchschnittlich häufiger pathologische Befunde. In Europa haben Patient:innen aus südlichen Gebieten tendenziell positive ANA – Titer, positive anti-Ro/La Antikörper sowie negative Rheuma – Faktoren. (18)

1.1.2 Pathogenese und -physiologie

Das pSS ist grundsätzlich gekennzeichnet durch eine autoimmun – medierte Dysfunktion der exokrinen Drüsen. Der Auslöser der Erkrankung ist, wie bei vielen anderen Autoimmun – Erkrankungen, nicht bekannt. Dennoch gibt es zur Pathogenese des pSS einige Hypothesen, die sich auf genetische Faktoren, Umwelteinflüsse, wie virale Infektionen, sowie Veränderungen im Immunsystem konzentrieren. An der Entstehung des pSS ist sowohl das angeborene (AIS) als auch erworbene Immunsystem (EIS) maßgeblich beteiligt. Zentrale Rollen dürften einerseits die betroffenen Epithelzellen der Drüsen, autoreaktive B-Zellen, T-Zellen, sowie deren Aktivierung durch entsprechende Zytokine auf genetisch prädisponiertem Untergrund spielen. In der nachstehenden Grafik soll die Pathogenese schematisch dargestellt werden. (21)

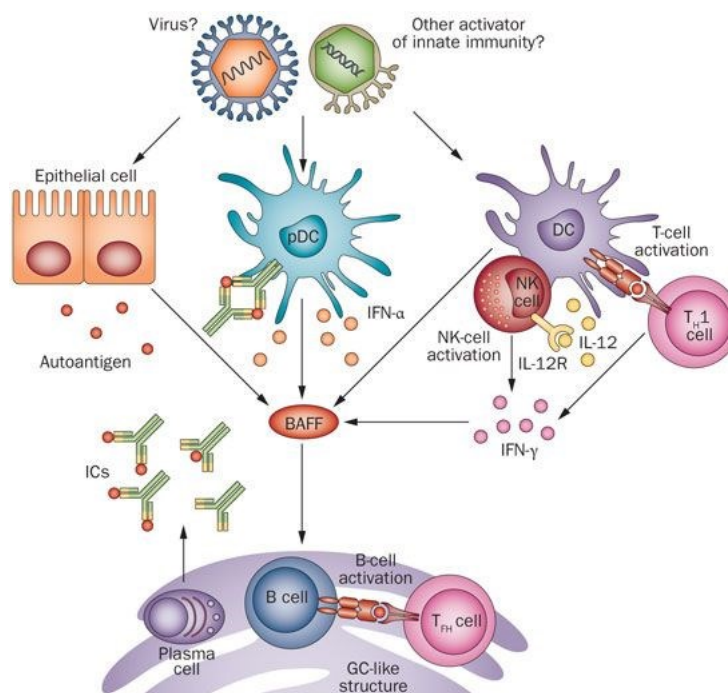


Abbildung 1: Pathogenese des primären Sjögren – Syndroms. Mit freundlicher Genehmigung von Nature Reviews Rheumatology (21)

1.1.3 Klinisches Bild

Das klinische Bild des pSS ist vor allem durch die Trockenheit der Augen (Xerophthalmie) und des Mundes (Xerostomie) geprägt. Bei über 90% aller Patient:innen tritt das Sicca – Syndrom am Beginn oder im Verlauf der Krankheit auf, wobei ein Großteil schon lange vor der Diagnose über entsprechende Beschwerden klagt.

Auf Grund der vielfältigen Funktionen des Speichels, treten im Mund- und Rachenbereich multiple Probleme auf: (6,19)

Durch die fehlende Befeuchtung des Mundes, sehen sich Patient:innen gezwungen nicht nur tagsüber, sondern auch nachts regelmäßig zu trinken. Die damit verbundene Nykturie und der unregelmäßige Schlaf verstärken die regelmäßig auftretende Fatigue zusätzlich.

Der Speichel hat die Aufgabe, die Zunge und Lippen mit Feuchtigkeit zu versorgen, weshalb bei Erkrankten Symptome wie offene und gerötete Lippen, Glossodynie, veränderter Geschmackssinn und eine gefurchte Zunge beobachtet werden. (6,22)

Der Speichel enthält einerseits wichtige Elektrolyte wie Calcium und Phosphat sowie bakterizide Enzyme wie Lysozym, die die Entstehung von Karies verhindern sollen. pSS – Patient:innen leiden nicht nur deutlich häufiger an von Karies befallenen Zähnen, sondern die Schäden an den Zähnen treten an untypischen Stellen wie dem Zahnhals oder an der zur Mundwand zugewandten Seite auf. Weiters kommt es deutlich häufiger zum Ausbrechen von Zahnstücken, Füllungen, Brücken und Kronen. (6,22)

Die offenen Stellen an Lippe und Mundwand, die fehlenden antimikrobiellen Substanzen (Lysozym, Histatin, IgA), der fehlende Durchfluss des Speichels und die teilweise notwendige Immunsuppression bieten Nährboden für eine Überwucherung mit Candida albicans. Die Patient:innen klagen hierbei über Schmerzen und Brennen vor allem bei heißen und scharfen Speisen. (6,22)

Eine weitere unangenehme Komplikation des fehlenden Speichels ist das häufigere Auftreten von gastroösophagealen und laryngotrachealen Reflux. Dieser fußt zum einen auf die fehlende Pufferkapazität des Speichels, dem damit erhöhten Auftreten von Säure sowie der verminderten Motilität des Ösophagus und dem damit verbundenen erniedrigten Abfluss der Säure. Typische Symptome sind retrosternalen Schmerzen, Dysphagie, Husten, Heiserkeit, vermehrtes Anfallen von Schleim und Globusgefühl. (23)

Ein weiteres, relevantes Merkmal ist die Schwellung der großen Speicheldrüsen. Dies kann einerseits durch eine akute Entzündung bedingt sein, die mit Fieber und Ausschlag im Gesichtsbereich auftritt; eine weitere Ursache für die Schwellung könnte eine Sialolithiasis

sein. Die chronische oder intermittierende Schwellung, die nicht auf Corticosteroide oder Immunsuppressiva anspricht, ist dennoch immer ein Risikofaktor für systemische Manifestationen sowie ein Warnsignal für ein Lymphom. (6)

Zum Sicca – Syndrom gehört neben der Xerostomie auch die fehlende Tränenflüssigkeit und die damit einhergehende Trockenheit der Augen (=Keratokonjunktivitis sicca). Der Flüssigkeitsfilm des Auges besteht aus 3 verschiedenen Anteilen (hydrophil, lipophil und muzinös), dessen Zusammensetzung essenziell für die Befeuchtung des Auges ist. Beim pSS ist vor allem die größte = hydrophile Komponente, sezerniert von primären und sekundären Tränendrüsen, betroffen. Weitere Studien zeigten allerdings, dass auch die Meibom Drüse (lipophiler Anteil) sowie die epitheliale Oberfläche der Konjunktiven von der lymphozytären Infiltration betroffen sein können. Das Fehlen dieser Komponenten führt damit sowohl zu einem geringen Volumen als auch zur beschleunigten Verdunstung der Tränenflüssigkeit. (6,24) Die Betroffenen beschreiben die „Trockenheit“ meist als ein Fremdkörpergefühl im Auge, Jucken, Brennen und Rötungen können ebenfalls auftreten, wobei diese Symptome stark von Umweltfaktoren (Wind, Klimaanlage, niedrige Luftfeuchtigkeit, Kontaktlinsen) beeinflusst werden. Weitere Aspekte wie Photo – Sensibilität oder Verschwommen – Sehen können außerdem auftreten.

Mangels Tränenflüssigkeit und damit dem Schutz der Konjunktiven besteht eine erhöhte Gefahr für bakterielle und fungizide Infektionen der Uvea, Skleren oder Konjunktiven, die im schlimmsten Fall zu Ulcera und Perforationen führen können. Manipulationen am Auge, wie Katarakt – Operationen etc. sollten daher nur unter größter Vorsicht durchgeführt werden. (6)

Das Sicca – Syndrom muss allerdings nicht auf den Mund und die Augen begrenzt sein. In Studien wurde dargelegt, dass Frauen, die an pSS leiden, sich häufiger mit vaginaler Trockenheit konfrontiert sehen. Dies führt nicht nur zu Dyspareunie und verminderter sexueller Aktivität, es korreliert auch mit den ESSPRI – Scores¹ sowie erhöhtem Auftreten von Depressionen. (25)

¹ ESSPRI = EULAR Sjogren´s Syndrome Patient Reported Index: Ein von Patient:innen ausgefüllter Fragebogen zur Ermittlung der subjektiven Krankheitssymptome im Rahmen des primären Sjögren Syndroms.

1.1.3.1 Extraglandulär

Neben lokalisierten, mildereren Verlaufsformen des pSS entwickelt, je nach Datenlage und Kriterien, ein beachtlicher Teil der Patient:innen systemische Manifestationen. Diese reichen von teilweise schwer objektivierbaren Symptomen wie chronischer Fatigue, Myalgien und Arthralgien bis zu ernstzunehmenden Erkrankungen wie die renal tubuläre Azidose bzw. interstitielle Nephritis, kryoglobulinämischer Vaskulitis und als schwerste Komplikation das Non-Hodgkin-Lymphom. Als Risikofaktoren für eine systemische Erkrankung wurden als Laborparameter unter anderem anti-SSA und anti-SSB, Kryoglobulinämie, Hypokomplementämie sowie Hypergammaglobulinämie identifiziert. (19,26,27)

Die chronische Fatigue, die bei 70-80% der Patient:innen auftritt, wird als ein Gefühl beschrieben, das mit normaler Müdigkeit nicht vergleichbar sei und sich durch Schlaf nicht bessert. Weiters werden eine verkürzte Aufmerksamkeitsspanne und ein verschlechtertes Kurzzeitgedächtnis beobachtet. (6,28,29) Während zwischen der Höhe der BAFF – Werten und dem Auftreten von Fatigue keine Korrelation gefunden werden konnte, zeigten sich bei Fatigue – Patient:innen sehrwohl Assoziationen bei Subgruppen der Heat – Shock – Proteine (werden bei Entzündungen von Immun – Zellen freigesetzt) und Interleukin-1, die zusätzlich auf eine inflammatorische Komponente in der Entstehung der Fatigue hindeuten. (30–32)

1.1.3.1.1 Muskuloskelettal

Manifestationen des pSS am Bewegungs- und Stützapparat sind mitunter die häufigsten systemischen Komplikationen. Neben Arthralgien und Myalgien, die bis zu 75% der Patient:innen angeben, können auch Arthritis und sehr selten eine Myositis auftreten. (27,33)

Arthralgien und Myalgien sind objektiv sehr schwer fassbare Symptome, die von Patient:innen dennoch äußerst oft angegeben werden. Die Schmerzsymptomatik ist geprägt von ziehenden Schmerzen, teilweise Morgensteifigkeit (bis zu 33%) und auch Schwäche der Muskulatur kann auftreten. Eine Abgrenzung zur Fibromyalgie, die mit Depressionen und chronischer Fatigue assoziiert ist, ist klinisch oft schwierig. Das Angeben von

Schwäche kann einerseits ein Symptom der Fibromyalgie sein, andererseits auch auf eine seltene muskuläre Beteiligung des pSS hindeuten. (6,27,34)

Ebenfalls tritt die Arthritis im Zusammenhang mit dem pSS häufig auf; von verschiedenen Studien wurde eine entzündliche Gelenkbeteiligung von bis zu 30% festgestellt.

Typischerweise zeigt sich ein symmetrischer Befall der Extremitäten im Sinne einer Polyarthritis, wobei die Metacarpophalangeal- und proximalen Interphalangealgelenke sowie das Handgelenk am häufigsten betroffen sind. Die auftretende Synovitis hat nur in seltenen Ausnahmefällen erosiven Charakter, weiters wird ein Übergang zur Rheumatoiden Arthritis, trotz der positiven Rheuma – Faktoren (RF) bei 70% und positivem anti-CCP-Titer bei 10%, kaum beobachtet. Positive anti-CCP – Titer korrelieren dennoch mit dem Auftreten der Synovitis. Weiters manifestierten sich bei Patient:innen mit Gelenkbeteiligung signifikant häufiger weitere und, im Vergleich zu pSS – Patient:innen ohne Gelenkmanifestation, an der Zahl mehr extraglanduläre Manifestationen. Diese sind vorwiegend die kutane Vaskulitis, periphere Neuropathie, renale Manifestationen sowie eine Lymphadenopathie. (6,27,35,36)

1.1.3.1.2 Haut

Die Haut ist neben dem muskuloskelettalem System eines des am häufigsten betroffenen Organs. Neben der zum Sicca – Syndrom passenden Xerostosis (Trockenheit der Haut), die bis zu 50% aller Patient:innen angeben, spielen das Raynaud Phänomen, das Erythema annulare und die kutane Vaskulitis wichtige Rollen. Seltener dermatologische Befunde umfassen Vitiligo, Pruritus und Alopezie. (37) Differentialdiagnostisch müssen in dieser Hinsicht andere Kollagenosen wie der Subakut Kutane Lupus Erythematoses (bei Erythema annulare) und die Systemische Sklerose (beim Raynaud – Phänomen) ausgeschlossen werden.

Das Raynaud – Phänomen (RP) tritt bei ungefähr 30% aller pSS – Patient:innen auf, laut einer Studie aus dem Jahr 2002 ist dies bei 45% bereits vor der Diagnose des pSS vorhanden. Typische Auslöser des RP sind Kälte oder Stress, die zu einer nacheinander auftretenden Dreifärbung der Finger (zuerst blass/weiß, dann blau und anschließend rot) und leichten Schmerzen führen. (6,37,38)

Eine weitere Erkrankung, die eine signifikante prognostische Relevanz zeigt, ist die kutane Vaskulitis. Sie wird bei ungefähr 10% aller pSS – Patient:innen beobachtet, welche verschiedene dermatologische Ausprägungen wie Urtikaria, Papeln bis zu Ulzerationen

aufweisen. Sie tritt meist als Kleingefäßvaskulitis auf (selten sind Gefäße von mittlerem Kaliber betroffen) und befällt die unteren Extremitäten. Als prognostisch besonders relevant hat sich die kryoglobulinämische Vaskulitis erwiesen. Deren Auftreten im Rahmen einer Kryoglobulinämie ist statistisch mit einer erhöhten Mortalität sowie weiteren systemischen Manifestationen, allen voran dem Lymphom, vergesellschaftet. (37,39)

1.1.3.1.3 Hämatologisch

Hämatologische Auffälligkeiten und Erkrankungen können bei pSS – Erkrankten in verschiedensten Formen und vor allem sehr häufig auftreten. Das Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) ist die gefürchtetste Komplikation des pSS, die sich bei ca. 5% der Erkrankten entwickelt. Außerdem können sich im Zuge der Erkrankung weitere hämatologische Komplikationen manifestieren, die primär auf eine überschießende B-Zell-Aktivierung zurückzuführen sind. Hierzu gehören die Kryoglobulinämie, Hypokomplementämie und Hypergammaglobulinämie. Neben humoralen Veränderungen werden außerdem bei bis zu der Hälfte der Erkrankten Zytopenien aller Zelllinien beobachtet. (6,40–42)

Die am häufigsten von einer Zytopenie betroffene Zellreihe ist die erythrozytäre (20-30%), gefolgt von den Leukozyten (bis zu 20%) und anderen wie Thrombozyten und Lymphozyten. Unter den Anämien tritt die Anämie der chronischen Erkrankung am häufigsten auf (knapp zwei Drittel aller Anämien), während autoimmunhämolytische und Eisenmangel – Anämien deutlich seltener vorkommen. (27,41–43) Die Ursachen für die auftretenden Zytopenien sind größtenteils nicht ausreichend geklärt: Während für die Anämie und Leukopenie kaum autoimmun – mediierten Vorgänge gefunden wurden, deutet die Thrombozytopenie eher auf eine Antikörper gerichtete Pathogenese hin. Zytopenien stellen einen signifikanten Risikofaktor für das Entstehen weiterer systemischer Manifestationen dar und korrelieren mit der Höhe der Antikörpertiter. (6,42)

Neben zellulären Veränderungen zeigen viele Patient:innen auch humorale Abnormitäten, wobei die monoklonale Hypergammaglobulinämie (mHGG) hinsichtlich der Entstehung eines Lymphoms die markanteste ist. Diese tritt bei 20-50% der pSS – Patient:innen auf. Die Ursache der mHGG und vor allem des Lymphoms wird in der chronisch, autoimmunmediierten Aktivierung der B – Zellen über BAFF und die Mutation eines Tumorsuppressor – Gens vermutet, deren Endstadium das Lymphom darstellt. (6,40) Das Risiko ein Lymphom zu entwickeln wird bei pSS – Erkrankten auf ein Vielfaches der

Normalbevölkerung geschätzt; je länger die Erkrankung besteht, desto höher das Risiko. Weitere Risikofaktoren für das NHL stellen eine chronische Schwellung der Parotis, Purpura, Kryoglobulinämie, Lymphopenie, Hypokomplementämie sowie Keimzentren in Speicheldrüsen. (44) Die primäre Lokalisation für NHL in pSS – Patient:innen stellen die Speicheldrüsen dar, in denen sich durch die lymphozytäre und B-Zell Invasion Keimzentrum – ähnliche Strukturen, vergleichbar mit den Keimzentren der sekundär – lymphatischen Organen, ausbilden. (40) Weitere Lokalisation können aber auch der Nasopharynx, Schilddrüse oder die Lunge sein. Der Großteil der Patientinnen entwickelt ein niedrig malignes MALT – Lymphom, das sich in seltenen Fällen zu einem high-grade diffusen B-Zell Lymphom transformieren kann. Die typische klinische Präsentation des lokalisierten NHL ist eine einseitige, nicht – verschiebliche, kontinuierliche Schwellung der Parotis. B-Symptome wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust scheinen im Zuge des MALT – Lymphoms kaum aufzutreten, weiters ist der klinische Verlauf meist nicht fulminant mit einer 3-Jahres Überlebensrate von 97%. (6,44)

1.1.4 Diagnostik

Die Diagnostik im pSS beinhaltet die klinische Untersuchung, Tests zur Objektivierung der Sicca – Symptomatik, Bildgebung und Labordiagnostik. Die europäische Rheumaliga (EULAR) etablierte zusätzlich ein Klassifikationssystem, das als Hilfsmittel bei der Diagnose des pSS eingesetzt werden kann.

Der EULAR – Score setzt als Einschlusskriterium eine über drei Monate anhaltende Trockenheit der Augen bzw. des Mundes oder eine typische extraglanduläre Manifestation voraus und schließt diverse andere Krankheiten wie Aids, floride Hepatitis C – Infektion, Amyloidose und Sarkoidose, IgG4-assoziierte Erkrankungen, Zustand nach Bestrahlung der Kopf/Halsregion und Graft-versus-Host-Disease aus. Weiters müssen als Ursache andere Autoimmunerkrankungen, deren Komplikation ein Sicca – Syndrom sein können, wie z.B. der Systemische Lupus Erythematoses oder die Rheumatoide Arthritis, sowie diverse Medikamente mit entsprechenden Nebenwirkungen ausgeschlossen werden. Die Diagnose gilt als gesichert, wenn sowohl die Einschlusskriterien erfüllt werden als auch ein Score von ≥ 4 durch die folgenden Kriterien erreicht wird: (6,45)

- Lippenspeicheldrüsen – Biopsie mit lymphozytärer Sialadenitis und einem Focus – Score von ≥ 1 Foci/4mm² (3 Punkte)
- Anti – SSA/Ro positiv (3 Punkte)
- ≥ 5 im Ocular Staining Score bzw. ≥ 4 im van Bijsterveld – Score (1 Punkt)
- Schirmer – Test ≤ 5 mm/ 5 min. auf mindestens einem Auge (1 Punkt)
- Unstimulierter Gesamtspeichelfluss $\leq 0,1$ mL/min (1 Punkt) (45)

Zur weiteren Evaluierung und Dokumentation des Krankheitsverlaufs der Patient:innen wird der ebenfalls von der EULAR entwickelte ESSDAI (EULAR Sjögren´s Syndrome Disease Activity Index, durch Ärzt:innen) und von Patient:innen der ESSPRI (EULAR Sjögren´s Syndrome Patient Reported Index) ausgefüllt.(6)

Zur Erfassung des Befalls der Speicheldrüse können verschiedene diagnostische Test angewandt werden, die teilweise in den EULAR – Kriterien enthalten sind. Neben der Messung der Funktion (Saxon, Gesamtspeichelflussrate) und dem Nachweis der lymphozytären Infiltration der Drüsen mittels Biopsie, spielt hier ebenfalls die Bildgebung eine maßgebliche Rolle. Zur Veranschaulichung u.a. der Parotis wird primär der

Ultraschall (US) verwendet, der sich hier als kostengünstiges und unkompliziertes Tool bewährt hat. Typische Befunde der US – Untersuchung sind hypoechogene oder echoleere Zonen mit gleichzeitig vorhandenen hyperechogenen Banden, die das gesamte Bild im Vergleich zu einer gesunden Drüse inhomogen erscheinen lassen. Weitere Möglichkeiten im Rahmen der Bildgebung stellen die Sialographie, die Szintigraphie sowie das MRT und CT dar. (6,46)

Die Diagnostik der Keratokonjunktivitis sicca wird primär durch die spezialisierte Ophthalmologie vorgenommen, der u.a. den Schirmer – Test oder, wie in den Klassifikationskriterien beschrieben, diverse Färbungen der Epithelschicht des Auges vornimmt, um die Trockenheit und die damit entstandenen Schäden erkennen zu können. (6,45)

Wichtige und vor allem markante Veränderungen lassen sich mittels Labortests bestimmen. Mit weit über 80% pathologischen ANA – Titer und ca. 60% positiven Rheuma – Faktoren sind dies zwar die zwei am häufigsten gefundenen Abnormitäten der pSS – Patient:innen, allerdings weisen sie eine relativ niedrige Spezifität auf, da einige andere Autoimmunerkrankungen wie SLE und RA ebenfalls mit sehr hohen Werten einhergehen. Spezifischer für das Sjögren – Syndrom ist primär anti-SSA (Ro), das je nach Studienlage bei 50-70% nachgewiesen wird und sekundär, die etwas seltener nachgewiesenen SSB – Antikörper (anti-SSB/La). Weitere Laborparameter stellen vorwiegend Risikofaktoren für das Auftreten von systemischen Manifestationen und typische Veränderungen im Zuge des pSS dar und sind deshalb sowohl in der Erstbeurteilung als auch in der Verlaufskontrolle essentiell. Diese wären u.a. die Hypokomplementämie (bei ca. 10%), die Hypergammaglobulinämie (bei ca. 40%) und das Auftreten von Kryoglobulinen (bei ca. 10%). Daneben kommt es häufig zur Entstehung von Zytopenien, die eher die Folge der chronischen Entzündung bzw. der Nebenwirkungen von Medikamenten als eines Angriffs von Autoantikörpern sind. (6,19,26,27,41,42,47,48)

Extraglanduläre Manifestationen werden sowohl im Rahmen der Erstbeurteilung als auch bei weiteren Evaluierungen des Krankheitsverlaufs gescreent. Hier steht primär das Auftreten eines Lymphom (Laborparameter, Schwellung der Parotis), die Lunge (siehe Kapitel 1.2.3) und die Niere (mittels Laborparameter) im Vordergrund. (33)

1.1.5 Therapie

Eine kausale Therapie zur Behandlung des pSS ist derzeit nicht verfügbar. Die Strategie beruht einerseits auf Lokalmaßnahmen, die die Lebensqualität der Patient:innen verbessern sollen und andererseits auf der Verwendung von Glukokortikoiden, Immunsuppressiva und Biologika, sollten relevante systemische Komplikationen auftreten. Die EULAR veröffentlichte kürzlich eine Empfehlung zur Behandlung von pSS – Patient:innen, die die Therapie der Patient:innen in der Praxis vereinheitlichen soll. Im veröffentlichten Paper wird deutlich, dass es zwar Konsens unter den Expert:innen zum Einsatz diverser Medikamente gibt, die Evidenzlage beim Großteil der Behandlungen allerdings sehr gering ist.

Zur Linderung der Xerostomie wurde in der veröffentlichten Empfehlung ein Algorithmus zusammengestellt, der, je nach Ergebnis der stimulierten und unstimulierten Speichelflussmessung, zwischen einer leichten, mittleren oder schweren glandulären Dysfunktion unterscheidet. Besteht ein stimulierter Speichelfluss von $>0,7$ ml/min (normal bis leicht eingeschränkte Funktion) sollen vorwiegend nicht-pharmakologische Methoden, wie gustatorische oder mechanische Stimulanzen zum Einsatz kommen. Liegt eine mittlere Dysfunktion vor (Speichelfluss $0,1-0,7$ mL/min), werden Muskarin – Rezeptor-Agonisten (z.B. Pilocarpin und Cevimeline) zur direkten Stimulation der Speicheldrüsen verwendet. Besteht keine Restfunktion der Speicheldrüsen, wird künstlich hergestellter Speichel in Form von Gels, Sprays oder Spülungen und als Rescue – Therapie die Elektrostimulation empfohlen.



Abbildung 2: Algorithmus zur Behandlung der Xerostomie². Mit freundlicher Genehmigung von *Annals of Rheumatic Diseases* (49)

Die Behandlung der Keratokonjunktivitis sicca (KS) beruht auf einem ähnlichen Konzept, sieht aber aggressivere therapeutische Eingriffe vor. Sowohl bei milder als auch schwerer okulärer Trockenheit sollen Augentropfen, artifizielle Tränen und Salben angewandt werden. Bei schwerer KS besteht die Möglichkeit zusätzlich topische Glucokortikoide, topisches Ciclosporin A oder allogene bzw. autologe Serum-Augentropfen zu verwenden. Als letzte Option dienen orale Muskarin-Agonisten sowie den Einsatz eines Plugs zur Verhinderung des Abflusses der Tränenflüssigkeit. Orale Immunsuppressiva etc. führen zu keiner Verbesserung der Trockenheitssymptomatik.

Zur Behandlung der systemischen Komplikationen werden, je nach betroffenem Organ und der Ausprägung der Symptomatik, verschiedene medikamentöse Strategien empfohlen. Als First – Line – Therapie werden mehrheitlich Glucokortikoide empfohlen, bei dermatologischen oder Gelenksmanifestationen zusätzlich Hydroxychloroquin. Als Second – und Third – Line Therapie schlägt die Task Force der EULAR verschiedene Immunsuppressiva wie Rituximab und Cyclophosphamid sowie als letzte Instanz Plasma –

² UWSF: unstimulierter Speichelfluss; SWSF: stimulierter Speichelfluss

Austausch Transfusionen vor. Durch fehlende große, randomisierte Studien wird empfohlen, die Dosierung als auch das jeweilige Medikament fallabhängig zu entscheiden. Vor allem bei schweren systemischen Verläufen kann eine gezielte B-Zell-Depletion mit Rituximab oder Belimumab erfolgen. (49)

1.2 Pulmonale Manifestation

Die pulmonale Manifestation des Sjögren – Syndrom tritt bei bis zu einem Fünftel der pSS – Patient:innen auf und ist damit eine der häufigsten extraglandulären Manifestationen, wobei die Daten hierfür stark variieren. Als pulmonale Beteiligung wird von der EULAR entweder das Auftreten von Symptomen oder ein radiologischer Nachweis (milde Aktivität) bzw. ein gemeinsames Auftreten, das einen höheren Aktivitätsindex zur Folge hat. (50) Die am häufigsten beobachteten Erkrankungen sind Xerotrachea (Trockenheit der Luftröhre), Small Airway Disease sowie die interstitielle Pneumonitis, die sowohl mit einer erhöhten Mortalität als auch verminderter Lebensqualität einhergeht; im Weiteren wird speziell auf die interstitielle Pneumonitis eingegangen. Seltener Manifestationen sind lymphoproliferative Erkrankungen wie das Lymphom (als BALT) oder der arterielle pulmonale Hochdruck. Die Patient:innen klagen zum Großteil über (trockenen) Husten, Dyspnoe, speziell bei Anstrengung, sowie einem Druckgefühl auf der Brust. (6,8,19,26,41,51)

1.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Trotz einiger Studien bezüglich der Risikofaktoren für die Entwicklung einer pulmonalen Beteiligung konnten kaum einheitliche Indikatoren gefunden werden. Einen Risikofaktor stellt erhöhtes Alter dar, unabhängig, ob bei Krankheitsbeginn oder durch die Länge der Krankheit bedingt. (19,52,53) *Gao et al.* und *Yazisiz et al.* zeigten, ähnlich der Rheumatoiden Arthritis, dass erhöhte RF auch beim pSS einen relevanten Risikofaktor in der Entstehung der pulmonalen Manifestation darstellen, dies wurde allerdings in wenigen anderen bekannten Studien bestätigt. (52,53) Kontroversiell sind außerdem die Ergebnisse bezüglich anti-SSA und anti-SSB: Es konnte noch nicht einheitlich festgestellt werden, ob negative anti-SSA - Titer (53) oder positive anti-SSB – Titer (8) einen Prädiktor darstellen. Weiters scheint das Raynaud Phänomen sowie eine gastrointestinale Beteiligung mit einem erhöhten Risiko weiterer systemsicher Manifestationen assoziiert zu sein. (8,54–56)

Das durchschnittliche Alter bei Diagnose einer Lungenbeteiligung beträgt 58,4 Jahre mit einer deutlichen weiblichen Prädominanz. (33) Auch die Studien zum Auftreten einer pulmonalen Komplikation zeigen divergierende Ergebnisse. Gründe dafür sind einerseits die variierenden Klassifikationskriterien des pSS selbst und den verschiedenen Definitionen einer Lungenbeteiligung geschuldet. In der Studie von *Li et al.* wird

beispielsweise der Prozentsatz der chinesischen Patient:innen mit einer interstitiellen Pneumonitis (ILD) mit 20,9% angegeben, während andere Studien wie von *Ramos et al.* die pulmonale Beteiligung bei spanischen Patient:innen in allen Ausprägungsformen mit lediglich 15% angeben. (19,26) Die Prävalenz der ILD liegt für pSS – Patient:innen grundsätzlich bei ungefähr 8%, wobei ein beachtlicher Teil (25-60%) die Diagnose der interstitiellen Lungenerkrankung vor der Diagnose des pSS gestellt bekommt. (56,57)

1.2.2 Klinisches Bild und Prognose

Die interstitielle Fibrose tritt üblicherweise mit Beschwerden wie trockenem Husten und Dyspnoe auf; dies beklagen 50 – 90% aller Patient:innen mit einer ILD. (55,58) Weiters ist die pulmonale Mitbeteiligung mit Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit und damit Verringerung der Lebensqualität verbunden. (8,56) In der klinischen Untersuchung können Tachypnoe, Knisterrasseln sowie, bei starker Ausprägung, eine Zyanose auftreten. (8,54,58) Die Lebenserwartung betroffener Patient:innen ist eingeschränkt: In verschiedenen Studien wird von einer 5 – Jahres Überlebensrat von 60- 80% gesprochen. (2,58,59) Die Mortalität ist bis um das 4 – fache im Vergleich zu Patient:innen ohne Lungenbeteiligung erhöht. (8)

1.2.3 Diagnostik

Die Diagnostik der ILD basiert aktuell einerseits auf der Evaluierung bei Erstdiagnose des pSS und andererseits auf entsprechende Screeningverfahren, sollten Symptome wie Husten oder Dyspnoe auftreten. Der Goldstandard High – Resolution Computertomographie hat das konventionelle Röntgen hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität abgelöst; als weitere nicht-strahlenbelastende Tools wird der Lungenfunktionstest mit DLCO oder bronchoalveoläre Lavage (BAL) eingesetzt. Zum Ausschluss eines lymphoproliferativen Geschehens bzw. nicht eindeutiger Diagnose mittels HRCT wird die chirurgische oder transbronchiale Biopsie zur Histologiebestimmung verwendet. Als Screeningverfahren zur Detektion einer Lungenbeteiligung ohne klinisch manifeste Symptomatik wurde vor allem bei anderen Kollagenosen der Ultraschall (US) publiziert; im Zuge dieser Studie soll der Ultraschall als Screeningtool auch beim pSS evaluiert werden. (54,60)

1.2.3.1 Computertomographie

Die High-Resolution-Computertomographie (HRCT) ist derzeit der Goldstandard in der Detektion einer interstitiellen Lungenerkrankung und wird daher auch beim pSS primär als Diagnostiktool verwendet. Mittels HRCT kann nicht nur festgestellt werden, ob eine Lungenbeteiligung vorliegt, sondern auch der Subtyp bestimmt werden.

Die beim pSS am häufigsten beobachteten pulmonalen Veränderungen sind Milchglas – Trübungen (49%), Verdickung interlobulärer Septen (23%) sowie Zysten (22%).

Honigwaben – Bildung (13%) tritt seltener auf. Vielfach sind allerdings Zeichen einer Atemwegs – Erkrankung wie Bronchiektasien und Veränderungen an den Bronchiolen (50%) simultan neben den Anzeichen einer ILD zu finden. (33) Hinsichtlich einer ILD zeigen die Patient:innen ebenfalls an häufigsten Milchglas - Trübungen und eine retikuläre Zeichnung (beide ca. 90%), Verdickung der Gefäßbündel (82%), Pleuraergüsse (62%) und Konsolidierungen (34,5%). Bis zu 99% aller ILD -Patient:innen hatten bilaterale Infiltrate, vergleichsweise seltener detektiert man ein Honigwabenmuster. (54,61) Die Veränderungen manifestieren sich vorwiegend in den unteren Lappen und subpleural, hilusnahe Ausbreitungen werden ebenfalls, aber weniger häufig beobachtet. (52,54,61) Zur Bestimmung des Ausmaßes der Lungenbeteiligung in der CT wird der Warrick – Score verwendet. Er stellt ein semiquantitatives Scoring – System dar, dass unter anderem Milchglas – Trübungen, subpleurale Zysten und Honigwabenmuster miteinbezieht. Ab ≥ 7 Punkten kann von einer ILD ausgegangen werden. (62)

1.2.3.2 Lungenfunktionstest

Neben dem HRCT wird auch der Lungenfunktionstest (LFT) zur Evaluierung einer möglichen Lungenbeteiligung bei Symptomatik bzw. zur Verlaufskontrolle einer manifesten Erkrankung herangezogen. Für die Detektion einer subklinischen Lungenbeteiligung wird dem LFT eine zu geringe Sensitivität zugeschrieben. (9,54,63) Grundsätzlich zeigt der LFT bei einer ILD eine restriktive Ventilationsstörung mit pathologischen Werten der Kohlenmonoxid – Diffusionskapazität (DLCO). (54,57,61) Eine retrospektive Auswertung von *Dong et al.* ergab außerdem Veränderungen der forcierten Vitalkapazität und der Totalkapazität der Lunge. (61)

1.2.3.3 Ultraschall

Während der Ultraschall (US) in der Inneren Medizin, speziell in der Rheumatologie, schon in vielen Bereichen Einzug gehalten hat, wurde die Examination der Lunge mittels US relativ spät entdeckt. Der Lungensultraschall (LUS) fand vor allem Verwendung in der Detektion und Punktion von Pleuraergüssen, während dem Interstitium und der Lunge selbst, bedingt durch die entstehenden Artefakte, relativ wenig Beachtung geschenkt wurde. *Sperando et al.* publizierten allerdings den LUS als diagnostisches Tool zur Detektion einer pulmonalen Fibrose, später von anderen Autoren auch im Zusammenhang mit diversen Kollagenosen, die mit einer hohen Lungenbeteiligung wie Systemischem Lupus Erythematoses (SLE), Rheumatoider Arthritis (RA) und Systemischer Sklerose (SS) einhergehen. (16,60) *Vasco et al.* publizierten weiters eine Pilotstudie zum LUS beim Sjögren - Syndrom, verglichen mit dem HRCT und zeigten dessen hohe Sensitivität (100%) und Spezifität (89%) auf. (64)

Um einen ausreichenden Überblick über die Verhältnisse in der Lunge zu erhalten und dennoch effizient zu arbeiten, müssen die Zonen, in denen die Lunge mittels des Schallkopfes untersucht wird, genau festgelegt sein. Die Zonen entsprechen den jeweiligen ICRs. Im Notfallsetting können bereits 2-4 Zonen pro Seite der vorderen Thoraxwand der Patient:in ausreichend sein, bei chronisch Kranken und vor allem im Zuge von Screening – Untersuchungen sollte eine genauere Examination erfolgen. *Gargani und Volpicelli* publizierten in ihrem Review die Untersuchung von 72 Zonen, während sich die Expert:innenempfehlung auf eine verkürzte Untersuchung von 8 bzw. 28 Regionen beschränkt. (65,66) Die Meta – Analyse von *Xie et al.* empfiehlt wiederum die Untersuchung von 14 Regionen, da die Untersuchung von 72 Interkostalräumen (ICR) in der Praxis zu aufwendig ist, *Moazedi-Fürst et al.* sieht in ihren Studien ein 18 Regionen – Modell vor. (14,60,67) Grundsätzlich ist dennoch zu betonen, dass das Hauptaugenmerk auf posteriore, basale Regionen der Thoraxwand gelegt werden sollte, da sich die ILD in diesen Bereichen zuerst ausbreitet. (65)

Der Blick auf die Lunge wird durch einige anatomische und physikalische Gegebenheiten behindert: Der Brustkorb wirft durch Rippen und Sternum einen Schallschatten, hinter dem die Pleura nicht oder nur teilweise einsehbar ist. Weiters werden die Schallwellen des Ultraschall – Geräts durch den hohen Impedanzsprung zwischen Gewebe und belüfteter Lunge fast vollständig reflektiert. Diese Einschränkungen lassen es dennoch zu, ungefähr 70% der Lungenoberfläche zu untersuchen. Pathologien, die nicht an die Pleura

heranreichen, können daher nicht dargestellt werden. Am Ultraschallbild erkennt man, beginnend schallkopfnahe, die Haut, anschließend subkutane Strukturen, Muskulatur und die Fascia endothoracica sowie als Begrenzung der Lunge das extrapleurale Fettgewebe, die Pleura parietalis und Pleura visceralis. (68,69) Eine Erleichterung zur Orientierung stellt das sogenannte „*Bat – sign*“ dar: Die beiden Rippen, als Begrenzung des ICR, werden als Flügel, die Pleuralinie als Rücken der Fledermaus interpretiert. Das *Bat – Sign* ist nur bei longitudinaler Schallkopfhaltung erkennbar. (65) Die Pleura parietalis wird durch den hohen Impedanzsprung zwischen umgebendem Gewebe und dem Pleuraspalt bzw. subpleuraler Luft dargestellt. Sie ist kaum von der Fascia endothoracica mittels einer Doppelkontur abzugrenzen. Die Pleura visceralis ist eine hyperechogene, schmale Struktur, die auf dem Ultraschallbild zusammen mit der Totalreflexionslinie dargestellt wird. Ihre Darstellung beruht wiederum auf der nahezu vollständigen Reflexion der Schallwellen an der belüfteten Lunge. Die Pleura visceralis (=Pleuralinie) ist beim Gesunden glatt, ca. 2mm dick und verschiebt sich atemsynchron gegen die Pleura parietalis. Das atemsynchrone Gleiten wird „*lung-sliding*“ oder Pleuragleiten genannt und fehlt bei nicht entfalteter Lunge wie zum Beispiel im Falle eines Pneumothorax. (60,66,68,69)

Das Echo der Schallwellen an der subpleuralen Luft lassen Artefakte der Pleuralinie entstehen: Sogenannte A-Linien sind hyperechogene, schmale, horizontale Strukturen, die parallel zur Pleuralinie mit, je schallkopfferner, abnehmender Intensität abgebildet werden. Sie stehen im immer selben Abstand zueinander, der der Entfernung der Pleuralinie vom Schallkopf auf der Haut der Patientin entspricht. Das Auftreten von A-Linien ist physiologisch, das Fehlen spricht für einen Pneumothorax. (60,66,68,69)

Ein weiteres Artefakt mit großer diagnostischer Bedeutung für ILD stellen B-Linien dar: Sie werden beschrieben als laserartige, vertikale Totalreflexionsartefakte, die von der Pleuralinie ausgehen und sich mit gleichbleibender Intensität bis zum unteren Ende des Ultraschallbilds ausbreiten. Sie bewegen sich atemsynchron und erinnern in ihrer Form an Kometenschweife – „*comet-tails*“. Der Grund der Entstehung von B-Lines ist nicht eindeutig geklärt: Als Ursache werden Flüssigkeitsansammlungen oder Verdickungen interlobularer Septen der Lunge beschrieben, wodurch, im Vergleich zu einer gesunden Lunge, ein geringeres Alveolarvolumen besteht und es damit zu geringeren Impedanzsprüngen kommt. Singuläre B-Linien sind auch bei gesunden Probanden zu finden, multiple B-Linien sprechen für das Vorhandensein eines interstitiellen Syndroms. Der Begriff „interstitielles Syndrom“ umfasst sowohl Wasseransammlungen in der Lunge

aufgrund eines Ödems oder ähnlichem, ARDS als auch Verdickungen interlobularer Septen in Folge einer ILD, wodurch der Luftgehalt in den Alveolen limitiert ist. (66,68) Buda et al. publizierten in ihrer Studie ein weiteres Artefakt: Am-Linien. Sie beschrieben diese als horizontale, von der Pleura ausgehende Linien, die sich schallkopfferner verbreitern (ähnlich zu B-Linien) und im Unterschied zu A-Linien sehr eng und unregelmäßig aneinander liegen. Sie erinnern daher an eine Kombination aus A- und B-Linien.

Hinsichtlich des interstitiellen Syndroms, spezieller der ILD oder Lungenfibrose, spielen Veränderungen an der Pleura – Linie und B-Linien eine wichtige Rolle. Bereits 1998 wurde von *Lichtenstein et al.* erkannt, dass B-Linien bei einem Lungenödem vermehrt dargestellt werden, später wurden auch Veränderungen betreffend einer ILD beschrieben. (70,71) Immer weiter in den Vordergrund rücken nun auch Alternationen an der Pleuralinie, die ebenfalls hinweisend für die Präsenz einer ILD sein können. (16,72) Veränderungen an der Pleuralinie umfassen eine Verdickung (Dicke normal bis 3mm), subpleurale Knötchen, die vor allem bei der Rheumatoiden Arthritis vorkommen, Fragmentationen und Aufrauung der Pleura. Die Veränderungen an der Pleura kommen, äquivalent zu HRCT – Bildern und der Entstehung der Fibrose, vor allem in den dorsobasalen Teilen der Lunge vor. (60,73,74) Ein weiteres wichtiges Kriterium sind B-Linien, die multipel vorhanden sind. Wie eingangs beschrieben, sind wenige B-Linien als physiologisch anzusehen, multiple B-Linien (≥ 3 pro sonographierter Zone) werden „B-pattern“ genannt und sind typisches Zeichen eines interstitiellen Syndroms. (66) Die Anzahl der B-Linien korreliert außerdem mit der Ausprägung der pulmonalen Erkrankung. Sind mehr als zwei positive Zonen (=B-pattern) jeweils bilateral festzustellen, spricht man von einem interstitiellen Syndrom. (66) Bei einer großen Zahl von B-Linien, die ein hyperechogenes, nahezu weißes Bild ähnlich einer großen B-Linie ergeben, wird von einem „white-lung syndrome“ gesprochen. *Buda et al.* zeigten, dass diese Befunde mit Milchglas - Trübungen im HRCT korrelieren. Ähnlich den pleuralen Veränderungen sind B-Linien vorwiegend in dorsobasalen Abschnitten der Lunge zu finden; es zeigte sich zudem eine statistische Signifikanz zwischen dem Auftreten von *B-patterns* und Aufrauungen der Pleura. (74) *Buda et al.* beschrieben weiters in ihrer Publikation, dass AM-Linien vorwiegend in den Bereichen zu finden sind, in welchen im HRCT subpleurale Zysten, emphysematöse Bullae sowie Honigwaben – Strukturen nachzuweisen sind, außerdem zeigte sich eine statistische Signifikanz zwischen dem Vorhandensein von Am-

Linien und subpleuralen Zysten (p=0,00014) bzw. Honigwaben – Strukturen (p=0.002).
(74)

1.2.4 Histopathologische Subtypen der interstitiellen Lungenerkrankung

Die am häufigsten beim Sjögren – Syndrom vorkommenden Subtypen der ILD sind die unspezifische interstitielle Pneumonie (NSIP, nonspecific interstitial pneumonia), die gewöhnliche interstitielle Pneumonie (UIP; usual interstitial pneumonia), die lymphozytäre interstitielle Pneumonie (LIP) und die organisierende Pneumonie (OP). Häufig zeigt sich eine Überlappung mehrerer Subtypen. (33,54,61)

Während früher die LIP als häufigste Form der ILD in Kollagenosen, speziell beim pSS, vermutet wurde, geht man nun davon aus, dass die NSIP mit bis zu 45% den häufigsten Subtyp stellt. (33,61) Histologisch prominent ist die interstitielle Entzündung und das zeitlich uniforme Auftreten der Läsionen. Im HRCT ist die Lungenarchitektur meist erhalten, mit Abnormitäten wie Milchglas - Trübungen und retikulärer Zeichnung; Honigwabenbildung findet sich selten. Ähnlich zu anderen ILDs tritt die NSIP vorwiegend bilateral und in basalen Abschnitten der Lunge auf. Kommt es zu Fibrosierung, entstehen folgend Traktionsbronchiektasen, die ebenfalls im HRCT festgestellt werden können. (54,75) Die Merkmale der NSIP sind zudem vielfach mit denen einer organisierenden Pneumonie vermischt. (61) Das Outcome der NSIP ist schwierig vorherzusagen, sie kann sowohl stabil verbleiben oder regressiv sein als auch eine deutliche Progression hin zur Fibrose zeigen. (54)

Die gewöhnliche interstitielle Pneumonie ist die prognostisch ungünstigste Form der ILD, die im Zuge eines pSS auftreten kann. Histologisch manifestiert sich, im Gegensatz zur NSIP, nur „minimal Inflammation“, wohl aber fibroblastäre Umwandlungen, Foci (mit dichter lymphozytärer Infiltration) und Zysten, die sich im HRCT als Honigwaben kennzeichnen. Die Alveolarstruktur und damit die Architektur der Lunge ist daher größtenteils nicht mehr erhalten. Radiologisch findet sich ein inhomogenes Bild, aus herdförmigen Läsionen und gesundem Gewebe, wobei die Läsionen, in der Differentialdiagnose zur NSIP, unterschiedlichen Alters sind. Prädominant ist die Honigwabenstruktur. Hinsichtlich einer idiopathischen pulmonalen Fibrose unterscheidet sich die UIP bei pSS mit vermehrtem Vorkommen von Verdickungen der bronchialen Wände, vergrößerten mediastinalen Lymphknoten und Verdickungen der Pleura. Obwohl

die UIP im Vergleich zur idiopathischen Lungenfibrose milder verläuft, ist die Prognose, auf Grund fehlender wirksamer Therapieoptionen, schlecht. (54,75,76)

Für die lymphozytäre Pneumonie markant ist die diffuse Proliferation von Lymphozyten und Plasmazellen, die sich in Follikeln und Keimzentren organisieren – es kommt zu einer Aktivierung des bronchusassoziierten lymphatischen Systems (BALT). In der Bildgebung lassen sich verdickte bronchovaskuläre Strukturen, Milchglas - Trübungen, Knötchen und verdickte interlobuläre Septen sowie Zysten feststellen. Wichtig ist der bioptische Ausschluss eines MALT – Lymphoms; die LIP verläuft grundsätzlich benigne. (54,75)

Als vierter Subtyp ist die organisierende Pneumonie zu erwähnen, die in ungefähr 10% der Fälle von ILDs auftritt, allerdings häufig mit der NSIP vergesellschaftet ist. Histologisch lassen sich wiederum unscharf begrenzte Herde von Granulationsgewebe feststellen, die sich subpleural bzw. peribronchovaskulär und bilateral manifestieren. Im HRCT sind vorwiegend Zysten und Milchglas - Trübungen zu erkennen. (33,54,75)

1.2.5 Therapie

Die Behandlung der Lungenbeteiligung wurde durch eine kürzlich veröffentlichte Empfehlung der EULAR vereinheitlicht, dennoch fehlen große, randomisierte Studien zu Wirkung und Effekt der entsprechenden Therapien. Bei mittlerer Aktivität (ESSDAI ≥ 5) werden in erster Linie Glukokortikoide (GK) speziell bei LIP und OP verwendet, bei NSIP und UIP sollten aggressivere Therapien erfolgen. Diese umfassen einerseits eine höhere Dosis an Glukokortikoiden sowie diverse Immunsuppressiva, wobei Azathioprin am häufigsten verwendet wird. Als Drittlinien – Therapie werden Cyclophosphamid oder Biologika wie Rituximab empfohlen. In Studien zeigte sich allerdings, dass speziell bei UIP Immunsuppressiva kaum Wirkung zeigen und die Verwendung von Rituximab zu negativen Auswirkungen wie vermehrten respiratorischen Infekten und konsekutiv Exazerbationen führt. (49,50,54)

2 Methoden

2.1 Hypothese

Als Hauptfragestellung dieser Arbeit steht die Prävalenz der Lungenbeteiligung beim Sjögren – Syndrom im Mittelpunkt. Es wurde die These aufgestellt, dass pSS – Patient:innen im transthorakalen Lungenscans mehr Veränderungen aufweisen als das gesunde Kontrollkollektiv. Hierfür wurden die Scansergebnisse der gesunden Kontrollgruppe mit den Ergebnissen der Gruppe der Erkrankten hinsichtlich ihrer Veränderungen verglichen. Als Nebenpunkte wurden laborchemische Risikofaktoren für das Auftreten einer interstitiellen Fibrose, die Korrelation mit dem ESSDAI sowie der Zusammenhang zwischen Anzahl von B – Lines und dem Lebensalter erarbeitet.

2.2 Studiendesign

Die Studie wurde vorab von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt. Im Zuge eines prospektiven, monozentrischen Pilotprojekts wurde einerseits an 30 Patient:innen mit diagnostiziertem Sjögren – Syndrom ohne pulmonale Symptomatik und andererseits an 31 gesunden Proband:innen ein Lungenscan anhand des nachstehenden Protokolls durchgeführt. Die Rekrutierung der pSS – Patient:innen erfolgte an der Universitätsklinik für Innere Medizin, Abteilung für Rheumatologie und Immunologie. Sie mussten folgenden Kriterien genügen:

Einschlusskriterien Sjögren-Patient:innen:

1. Unterschriebene Einverständniserklärung
2. Alter > 18 Jahre
3. Sjögren Syndrom nach Kriterien ohne Atemwegssymptomatik

Ausschlusskriterien:

1. Schwere, akute Infektionen
2. Psychiatrische oder schwere psychische Erkrankungen
3. Hämatologische Erkrankung
4. Vorbestehende Tumorerkrankungen
5. Laufende Chemo- oder Strahlentherapie
6. respiratorische Infekte inklusive Tuberkulose

Gesunde Freiwillige wurden in der internistischen Notaufnahme der Universitätsklinik in die Studie aufgenommen. Alle eingeschlossenen Personen der Kontrollgruppe erhielten zuvor eine Computertomographie (CT) des Thorax. Um Bias zu vermeiden, wird der LUS vor Befundung der CT durchgeführt. Bei unauffälligem Befund wurde die:der Patient:in in die Studie eingeschlossen. Folgende Kriterien sind in der Kontrollgruppe zu erfüllen:

Einschlusskriterien:

1. Unterschriebene Einverständniserklärung
2. Alter > 18 Jahre
3. Thorax CT ohne pathologischen Befund

Ausschlusskriterien:

1. Schwere, akute Infektionen
2. Psychiatrische oder schwere psychische Erkrankungen
3. Hämatologische Erkrankung
4. Vorbestehende Tumorerkrankungen
5. Laufende Chemo- oder Strahlentherapie
6. respiratorische Infekte inklusive Tuberkulose

2.3 Datenerhebung

2.3.1 Medocs

Die Erhebung der Patientendaten erfolgte über das Medizin – Informations - System Medocs. In der Gruppe der Sjögren – Patient:innen wurde ein immunologisches Labor zum Zeitpunkt des Ultraschalls erhoben, weiters der aktuelle ESSDAI/ESSPRI sowie Größe, Gewicht und gegebenenfalls die aktuelle Therapie der Grunderkrankung. Weiters erfolgte, falls vorhanden, die Abfrage der Ergebnisse der Lungenfunktionsmessung, die Beurteilung der Computertomographie des Thorax sowie der Raucherstatus inkl. Packyears und der Body Mass Index.³

2.3.2 Ultraschall

Zur Messung der Pleura – Dicke wird ein linearer Schallkopf mit einer Tiefen – Einstellung von 5 cm verwendet. Für alle weiteren Untersuchungspunkte (B – Lines, subpleurale Knötchen, fehlendem Pleuragleiten, fragmentierte Pleura) kommt ein konvexe Schallkopf mit einer Tiefen – Einstellung von 10 cm zur Anwendung. Die Untersuchung der Lunge wird an 18 verschiedenen Zonen vorgenommen: Posterior (links und rechts) apikal, medial und basal, Lateral (links und rechts) apikal, medial und basal sowie Anterior (links und rechts) apikal, medial und basal, entsprechend der modifizierten Darstellung des Thorax. (77)

³ Body Mass Index: Körpergröße² in cm geteilt durch Körpergewicht in kg

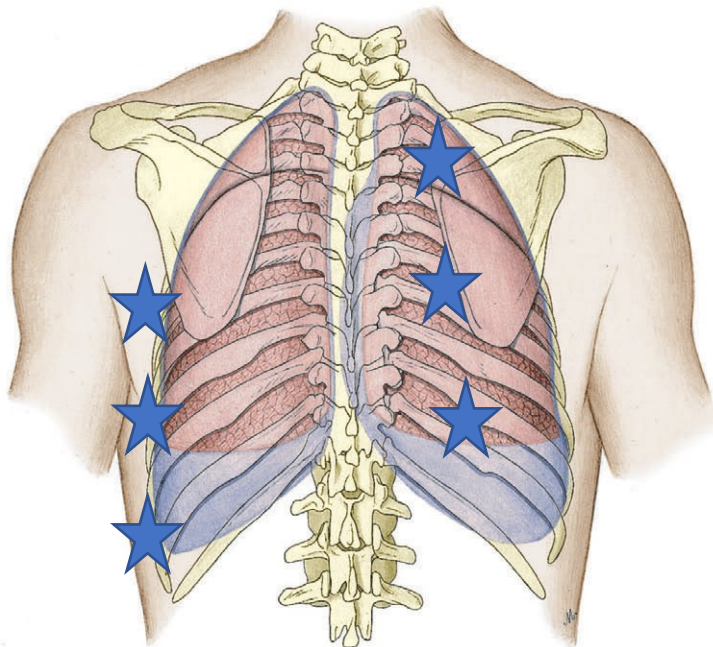
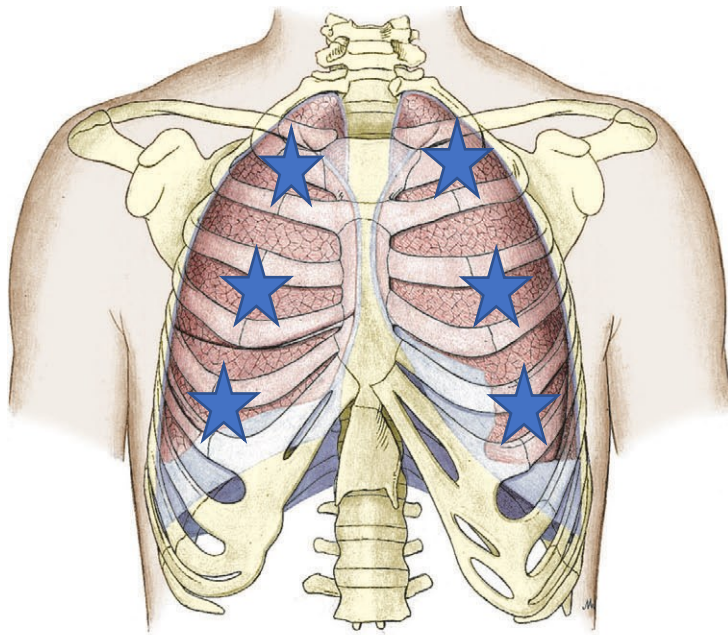


Abbildung 3: Ultraschall – Zonen ventral, lateral und dorsal. Modifiziert nach und mit freundlicher Genehmigung von Waldeyer – Anatomie des Menschen, De Gruyter Verlag (77)

Während des LUS sitzen die Patient:innen aufrecht, den Rücken der:m Untersucher:in zugewandt; während der Exploration der lateralen Zonen konnten die Proband:innen den entsprechenden Arm im 90° Winkel auf eine Unterstützung ablegen. Anhand eines vorgefertigten Formulars wurden folgende Merkmale in jeder Zone dokumentiert:

B - Lines: Mehr als 2 B – Lines pro Zone wurde als pathologisch gewertet; die Anzahl aller pathologischen Zonen wurde summiert und der „comet-score“ berechnet:

- 0 Punkte = keine positive Zone
- 1 Punkt = 1-5 positive Zonen
- 2 Punkte = mehr als 5 positive Zonen

Subpleurale Knötchen: Bei einem oder mehreren Knötchen wurde diese Zone als positiv gewertet und anschließend dasselbe Scoring System, wie oberhalb beschrieben, verwendet. Im Protokoll wurden zudem eine fragmentierte Pleura und fehlendes Lungengleiten vermerkt und dasselbe scoring – System verwendet.

Eine Pleura – Dicke von über 3mm gilt als abnormal – für diese Zonen wurden wiederum dasselbe System zur Berechnung verwendet und ausgewertet.

2.4 Statistische Analyse

Die statistische Aufarbeitung der Daten erfolgt mittels Microsoft Excel 365, SPSS Statistics sowie datatab.de. Zur Ermittlung von linearen Zusammenhängen wird der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Der Vergleich der Kontrollgruppe mit der Gruppe der Erkrankten hinsichtlich B – Lines und weiteren Veränderungen im LUS wird mittels t – Test bzw., bei fehlender Normalverteilung, der Mann – Whitney U Test berechnet.

3 Ergebnisse

30 Patient:innen konnten in die pSS – Gruppe und 31 Proband:innen in die gesunde Kontrollgruppe eingeschlossen werden.

Es befinden sich 27 Frauen und 3 Männer in der pSS – Gruppe; dies entspricht der weiblichen Prädominanz der Erkrankung. Das Verhältnis in der Kontrollgruppe beträgt 22 Frauen zu 9 Männern. Das Durchschnittsalter in der pSS – Gruppe liegt bei 62,2 Jahren [51,48 – 72,9] zu 51,7 [35,7 – 67,7] Jahren in der Kontrollgruppe. 33% der pSS – Patient:innen erhielten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine immunsuppressive Therapie.

| Daten | pSS | Gesund | p - Wert |
|----------------------------------|--------------|--------------|----------|
| Alter - in Jahren | 62,2 +- 10,7 | 51,7 +- 16,0 | p < 0,05 |
| weibliches Geschlecht - % | 90% | 70% | |
| Raucherstatus - ja % | 27% | 25% | |
| Krankheitsdauer - in Jahren | 7 +- 5,91 | | |
| BMI | 26,7 +- 5,5 | | |
| Immunsuppressive Therapie - % ja | 30% | | |
| BSG - mm | 14,6 +- 10,0 | | |
| CRP - mg/dl | 2,19 +- 2,49 | 5,25 +- 9,3 | p < 0,05 |
| ANA - pos % | 90% | | |
| RF - pos % | 56% | | |
| Ro - pos % | 87% | | |
| La - pos % | 63% | | |
| CENP - B AK - pos % | 4% | | |
| ESSDAI | 2,23 +- 2,23 | | |
| ESSPRI | 4,1 +- 2,2 | | |

Tabelle 1: Daten der Studienteilnehmer:innen.

3.1 Prävalenz

Ultraschall

Die Prävalenz der Lungenveränderungen in der pSS - Gruppe wurde anhand der Auffälligkeiten und errechneten Scores berechnet und anschließend sowohl mit den Ergebnissen der Kontrollgruppe als auch mit den vorhandenen CT – Befunden der Teilnehmer:innen verglichen.

| | pSS | Gesund |
|-------------------------------|-----------|---------|
| B Lines - Durchschnitt | 20 + - 12 | 9 + - 5 |
| Abnormale Zonen - n | 76 | 6 |
| comet score - median | 1 | 0 |
| Fragmentierung – Anzahl Zonen | 38 | 1 |

Tabelle 2: Gesamtdaten Lungensonographie

Hinsichtlich B -Lines bzw. comet – score hatten zwei Drittel aller pSS – Patient:innen zumindest eine auffällige Zone (= mehr als 2 B – Lines) und damit einen comet – score von mindestens einem Punkt. 17% dieser Gruppe hatten einen comet – score von zwei Punkten (mehr als 5 abnormale Zonen). Verglichen mit der Gruppe der Gesunden hatten 13% einen comet – score von einem Punkt, alle übrigen Proband:innen (87%) hatten keinerlei auffällige Interkostalräume.

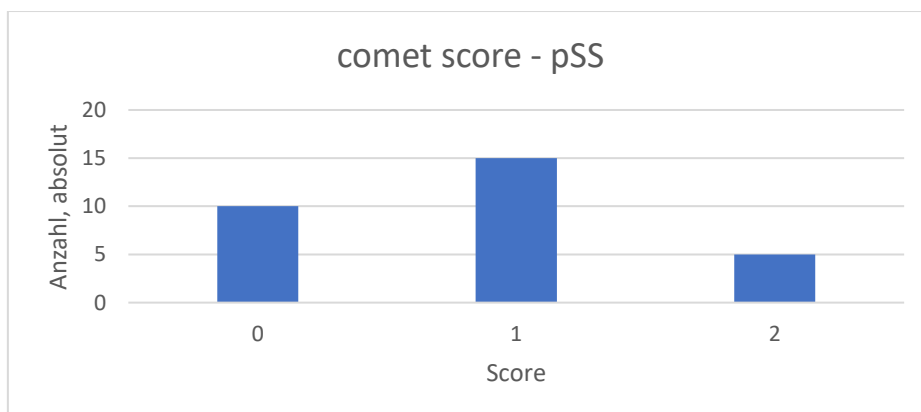


Abbildung 4: Comet Score pSS

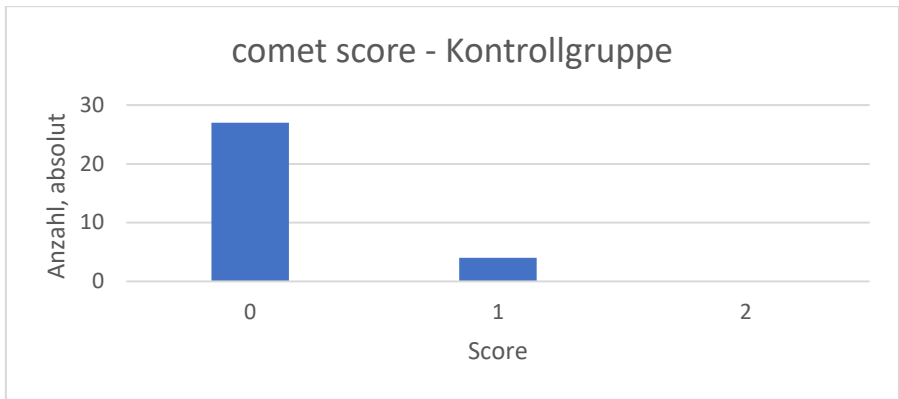


Abbildung 5: Comet Score - Kontrollgruppe

Der Mann – Whitney – U Test wurde berechnet, um signifikante Unterschiede hinsichtlich des comet scores zwischen den beiden Gruppen nachzuweisen. Dieser ergab $p < 0,001$. pSS – Patient:innen weisen somit einen signifikant höheren comet – score auf als die gesunde Kontrollpopulation.

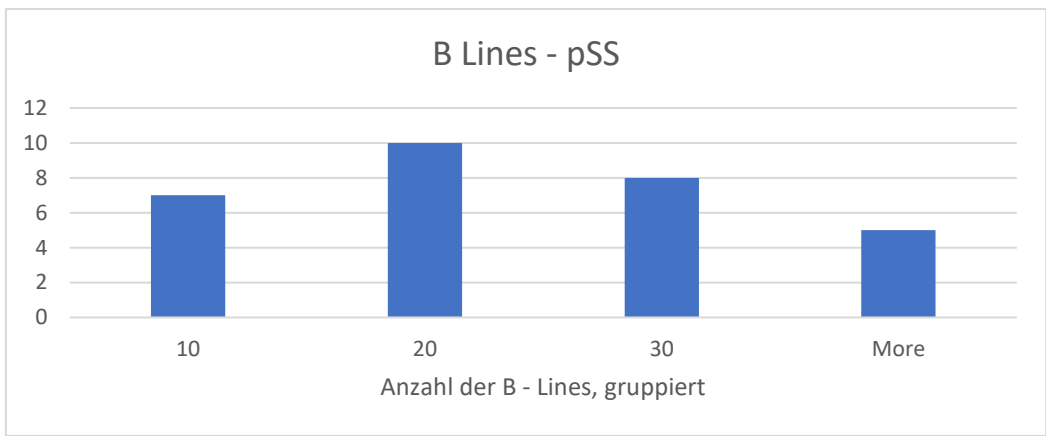


Abbildung 6: Anzahl der B - Lines im Ultraschall der pSS - Patient:innen

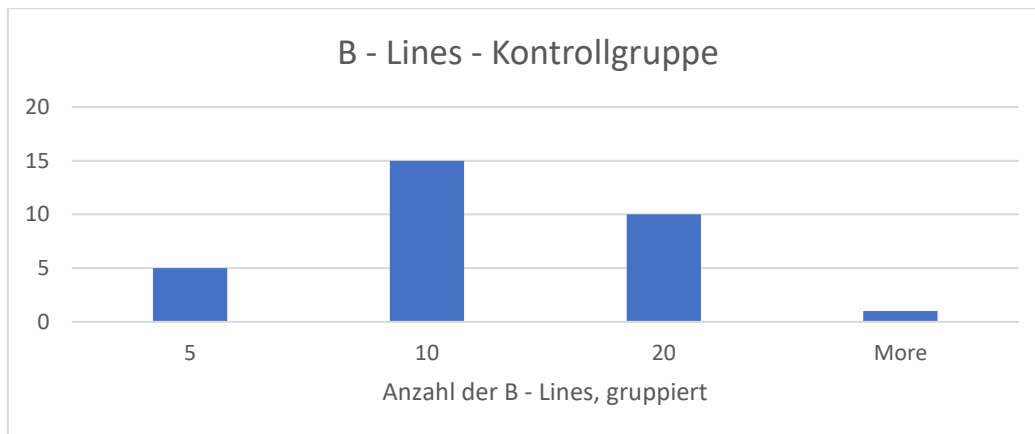


Abbildung 7: B - Lines im Ultraschall der gesunden Kontrolle

Der t – Test wurde zur Darstellung der Unterschiede hinsichtlich Anzahl der B – Lines zwischen den beiden Gruppen berechnet. Es ergab sich ein hochsignifikantes Ergebnis mit $p < 0,001$. Erwartungsgemäß weisen damit pSS – Patient:innen durchschnittlich mehr B – Lines als ihr gesundes Gegenüber.

Weiters wurden die Veränderungen an der Pleura selbst untersucht. Während die Dicke der Pleura bei allen Proband:innen unabhängig der Gruppezuordnung stets unter der Grenze von 3mm blieb, zeigten sich in der pSS - Gruppe bei 12 Patient:innen (=40%) zumindest in einem Interkostalraum eine Fragmentierung, bei 2 Patient:innen in mehr als 5 Zonen (2 Punkte). In der gesunden Kontrollgruppe konnte in lediglich einer Zone eine Fragmentierung nachgewiesen werden.

| Score | pSS | Kontrollgruppe |
|-------|-----|----------------|
| 0 | 18 | 30 |
| 1 | 10 | 1 |
| 2 | 2 | 0 |

Tabelle 3: Score Fragmentierungen

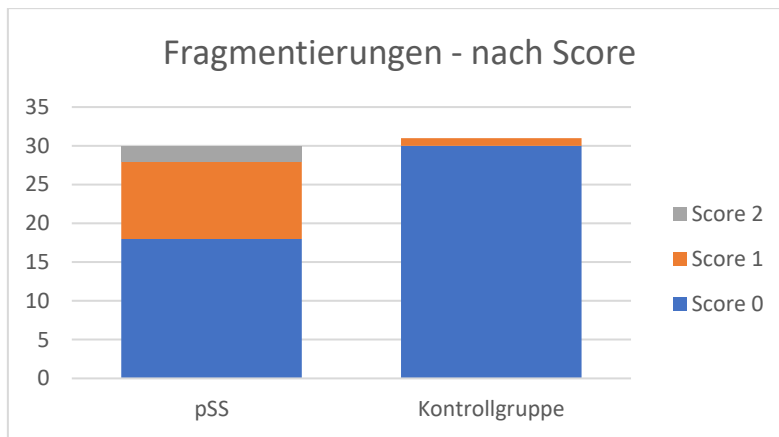


Abbildung 8: Häufigkeit der Scorepunkte nach Fragmentierung

Zum statistischen Vergleich der Gruppen wurde, bei fehlender Normalverteilung, ebenfalls der Mann – Whitney – U Test verwendet; dieser ergab $p < 0,001$. Auch hier zeigt sich somit ein signifikanter Unterschied zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der Gruppe der Erkrankten hinsichtlich Veränderung an der Pleura.

Computertomographie:

14 der am pSS erkrankten Personen erhielten eine Computertomographie des Thorax. Vier Personen wurde eine interstitielle Lungenerkrankung in der CT diagnostiziert, dies entspricht 28% aller mittels einer Computertomographie untersuchten pSS - Patient:innen. Zum Zeitpunkt der Diagnose waren die betroffenen Personen im Durchschnitt 59,8 [55,43 – 64,1] Jahre alt. Der t - Test wurde zum Vergleich der Anzahl von B – Lines zwischen Personen mit einer CT – bestätigten ILD und Personen ohne ILD in der CT berechnet und ergab: Patient:innen mit ILD im CT weisen signifikant ($p < 0,05$) mehr B – Lines im Lungensonographie auf als Proband:innen ohne ILD. ILD – Betroffene hatten einen durchschnittlichen comet – score von einem Punkt, lungengesunde Teilnehmer:innen 0 Punkte.

| B - Lines | mit ILD | ohne ILD |
|-------------|---------|----------|
| bis 5 | 0 | 5 |
| 5 - 10 | 0 | 17 |
| 10 - 20 | 1 | 13 |
| 20 - 30 | 1 | 5 |
| mehr als 30 | 2 | 1 |

Tabelle 4: prozentuale Anteile der B - Lines, gruppiert nach Auftreten einer ILD

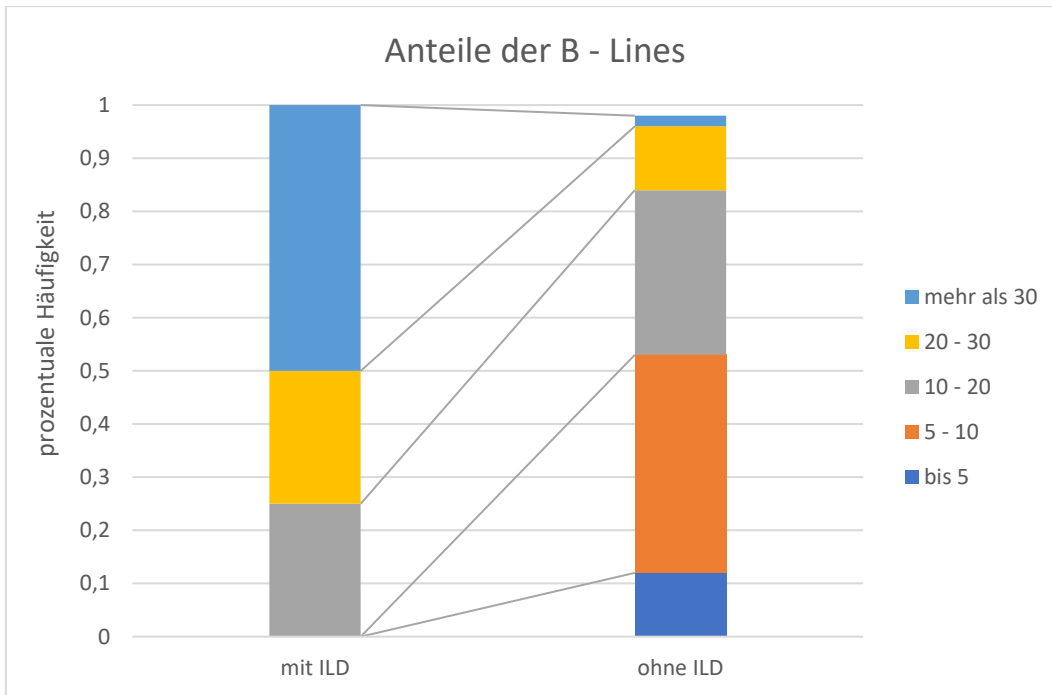


Abbildung 9: Anteile der B - Lines, gruppiert nach Auftreten einer ILD

Weiters weißt die Gruppe der ILD – Patient:innen im Durchschnitt um 20 B – Lines mehr auf als die gesunde Kontrollgruppe und um 8 B – Lines mehr als pSS – Patient:innen ohne ILD.

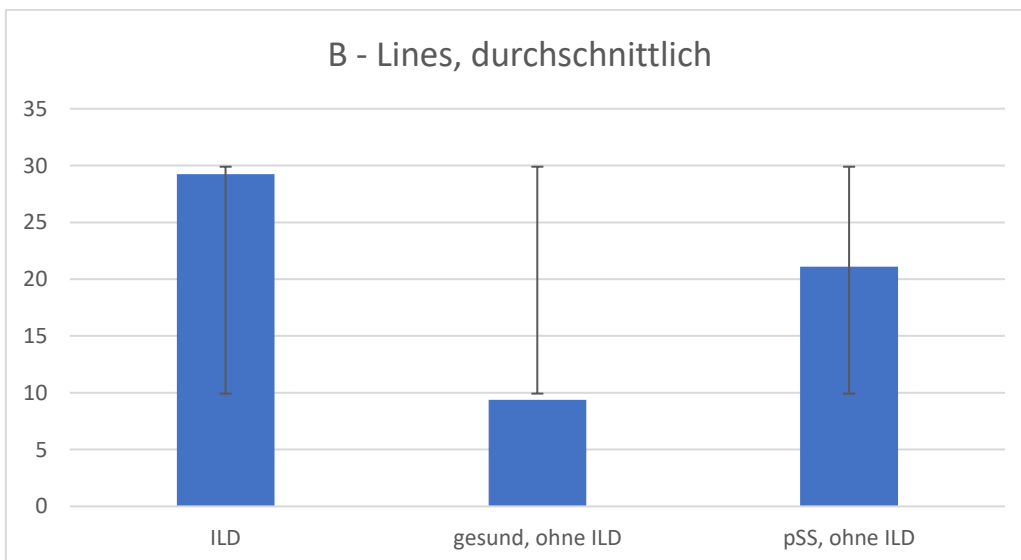


Abbildung 10: B - Lines, durchschnittlich pro Gruppe

3.2 ESSDAI, comet – score und B - Lines

Der ESSDAI soll in der klinischen Praxis helfen, die individuelle Krankheitsaktivität des:r Patient:in, unter Einbeziehung verschiedener Organsysteme, zu erfassen. Die pulmonologische Beurteilung erfolgt hierbei über eine radiologisch bestätigte ILD und/oder der damit verbundenen Symptomatik (trockener Husten, Dyspnoe).

Der Mittelwert des ESSDAI aller pSS – Patient:innen betrug 2,23 [0 – 4,46]. Die Gruppe der pSS – Patient:innen wurde in 2 Gruppen geteilt: ESSDAI < 5 bedeutet geringe Krankheitsaktivität, ESSDAI > 5 bedeutet eine aktive Erkrankung. Der Mann – Whitney U Test wurde berechnet, um einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des comet - scores zu erarbeiten: Dieser ergab kein signifikantes Ergebnis ($p > 0,05$). Die zwei Gruppen unterscheiden sich daher betreffend des comet – scores nicht signifikant.

Weiters wurde eine Korrelations – Analyse nach pearson zur Darstellung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Höhe des ESSDAI und der Anzahl der B - Lines durchgeführt. Es zeigte sich ein sehr schwacher linearer Zusammenhang. ($r = 0,14$).

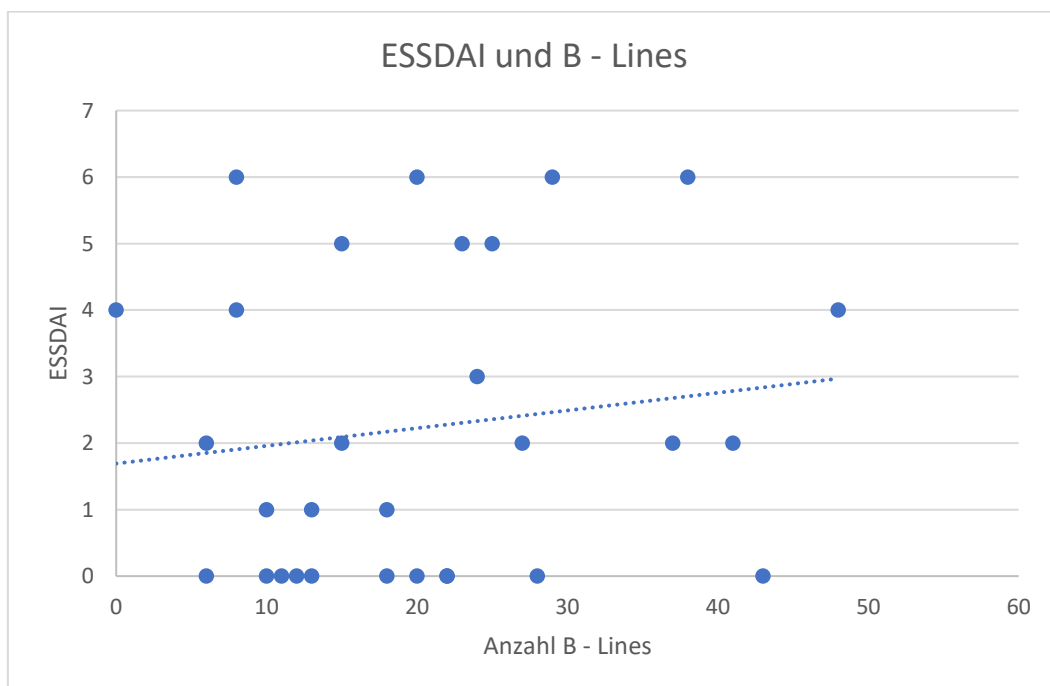


Abbildung 11: Zusammenhang zwischen Höhe des ESSDAI und B - Lines

3.3 Immunologisches Labor und Lungensonographie

Mittels Pearson – Korrelationskoeffizienten wurden etwaige bestehende lineare Zusammenhänge zwischen den ausgehobenen Laborparametern und den Ergebnissen des LUS berechnet. Weiters erfolgte der Vergleich der Laborparameter von pSS – Personen ohne auffälligem LUS – Befund mit pSS – Personen mit auffälligem LUS – Befund sowie Gruppenvergleiche abhängig der Laborparameter.

Hinsichtlich der Blutsenkungsgeschwindigkeit zeigte sich kein linearer Zusammenhang zwischen Anzahl der B – Lines und der Höhe der BSG ($r = 0,05$).

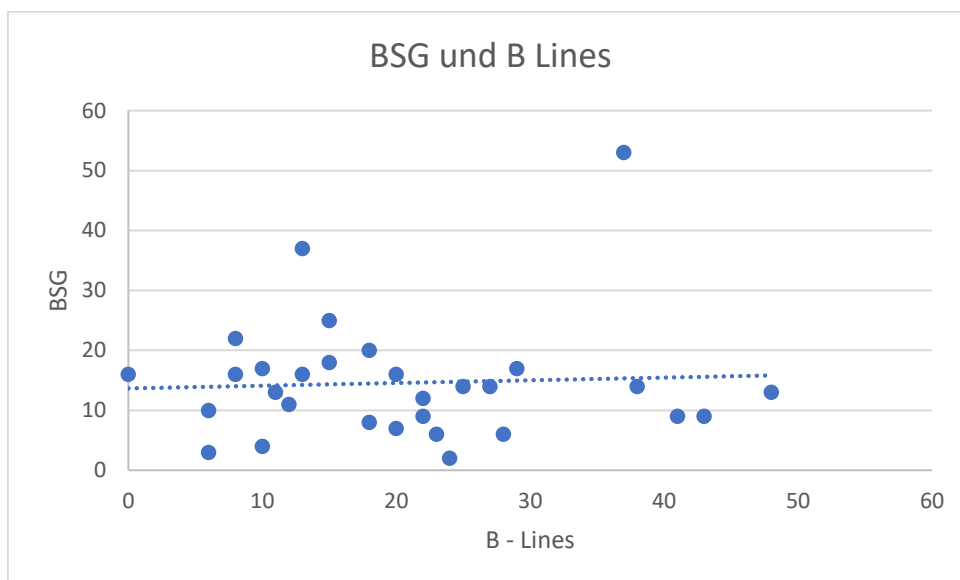


Abbildung 12: BSG und B - Lines

73% aller Sjögren – Patient:innen hatten einen Ro - Antikörpern > 240 ; eine positive lineare Korrelation zwischen Höhe der B - Lines und Ro – Antikörpern zeigte sich nicht ($r = -0,13$).

Weiters wurde ein Gruppenvergleich mittels t – Test zwischen Patient:innen mit positiven und negativen Ro – Werten hinsichtlich Anzahl der B - Lines durchgeführt. Ein signifikanter Unterschied zwischen Ro – Positivität und Ro – Negativität zeigte sich ebenfalls nicht ($p > 0,05$).

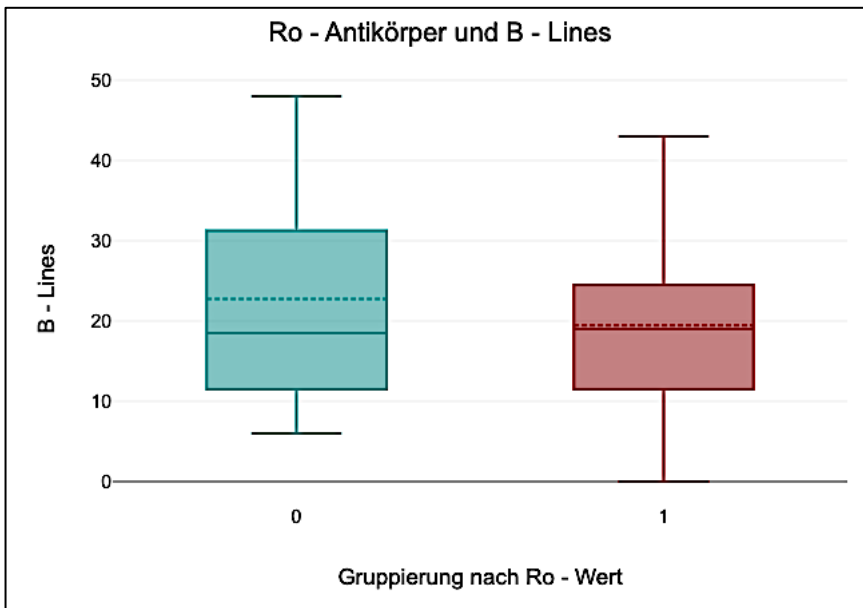


Abbildung 13: Vergleich Ro - Positivität und B - Lines

Es erfolgte außerdem ein Gruppenvergleich zwischen positivem und negativem Titer des Rheuma – Faktors. 16 Patient:innen wiesen Werte unterhalb des Grenzwertes (< 30 IU/ml) auf, 11 Personen hatten erhöhte Werte. Der t - Test wurde berechnet, um signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich Häufigkeit der B – Lines nachweisen zu können. Patient:innen mit positivem Rheuma Faktor konnten im Lungenscanning durchschnittlich mehr B – Lines nachgewiesen werden als ihrer Vergleichsgruppe mit negativem Titer. Dies Ergebnis war nicht signifikant ($p > 0,05$).

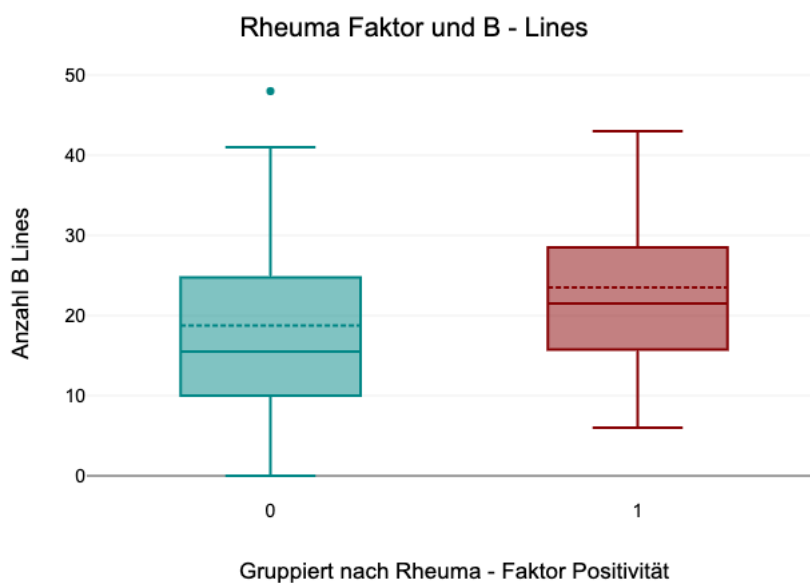


Abbildung 14: Gruppenvergleich Rheuma Faktor und Anzahl der B - Lines

Die pSS – Patient:innen wurden weiters in eine Gruppe mit einem comet - score von 0 (=Gruppe 0) und in eine zweite Gruppe mit comet - score größer 0 (=Gruppe 1) eingeteilt. Das Durchschnittsalter in der Gruppe 0 betrug 59,7 [49,7 – 69,7] Jahre zu 63,5 [52,6 – 74,3] Jahren in der Gruppe 1. Hinsichtlich der Veränderungen der Laborparameter zeigte sich, dass Patient:innen mit einem comet – score > 0 im Durchschnitt höhere Ro – Werte aufweisen, die BSG - Werte verhielten sich annähernd gleich.

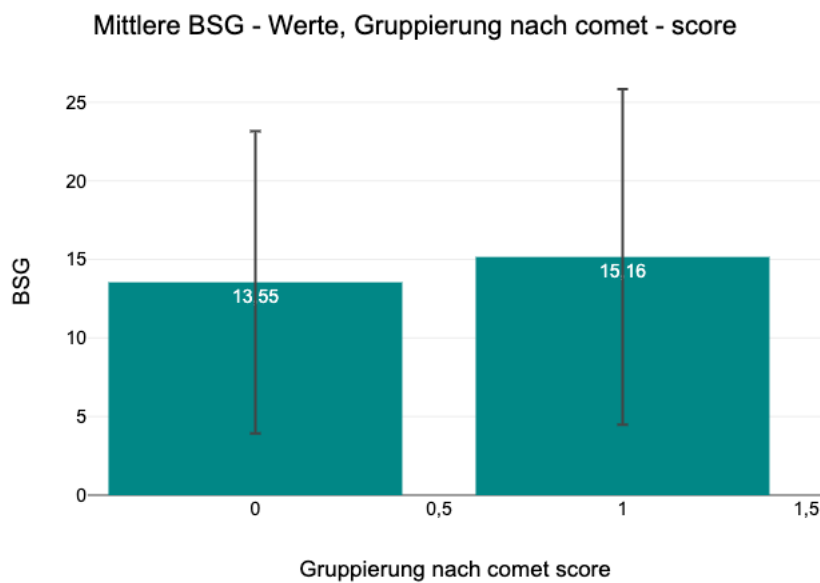


Abbildung 15: Mittlere BSG - Werte, gruppiert nach comet - score

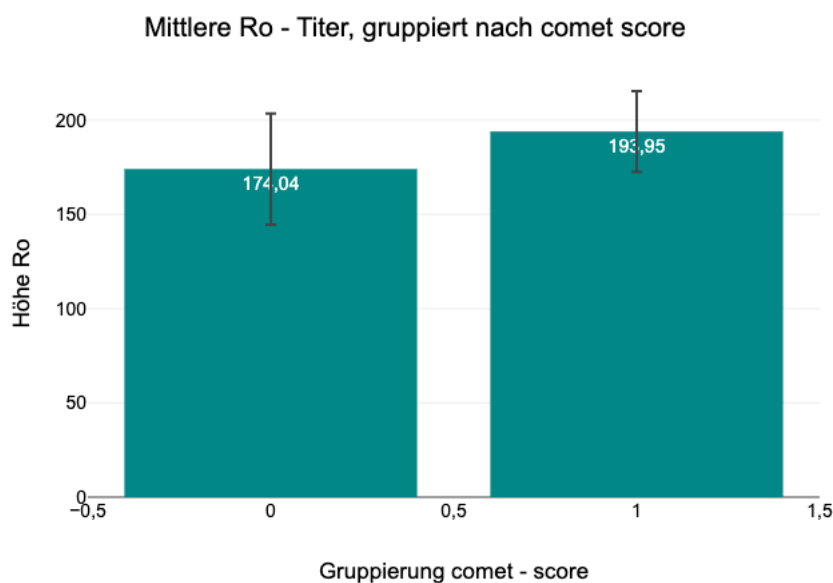


Abbildung 16: Mittlere Ro - Werte, gruppiert nach comet – score

3.4 Lebensalter und B - Lines

Weiters wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von B – Lines und dem Lebensalter gibt. Hierfür wurden beide Gruppen (gesund und am Sjögren - Syndrom erkrankt) zusammengefasst und anschließend der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Dieser ergab einen Wert von 0,15 bei $p=0,23$. Ein somit sehr schwacher linearer Zusammenhang bei fehlender statistischer Signifikanz.

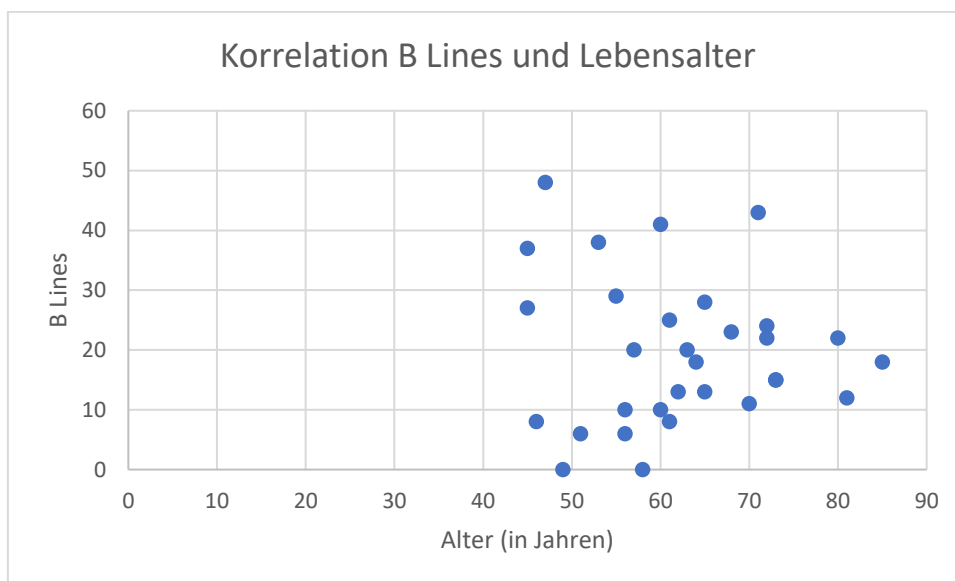


Abbildung 17: Korrelation zwischen B - Lines und Lebensalter

4 Diskussion

Ungefähr 0,1% aller Europäer:innen leiden am primären Sjögren Syndrom, in ca. 10% davon manifestiert sich die Erkrankung in Form einer interstitiellen Fibrose an der Lunge. Die Kollagenose bringt einen enormen Leidensdruck und eine starke Einschränkung der Lebensqualität der primär weiblichen Patient:innen mit sich; eine suffiziente Therapie zur Linderung der Sicca – Symptomatik fehlt. Die extraglanduläre Manifestation an der Lunge stellt eine gefürchtete, und mit ca. 10% eine relativ häufige Komplikation im Krankheitsverlauf des Sjögren – Syndroms dar. (siehe Kapitel 1.2.1) Die Betroffenen leiden unter progredientem trockenem Husten, Belastungsdyspnoe und zunehmend eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit. Im Vergleich zu Patient:innen ohne ILD ist die 10-Jahres Mortalität zudem deutlich erhöht.(8) Umso wichtiger ist es, eine inzipiente ILD möglichst früh erkennen und behandeln zu können. Der aktuelle Goldstandard zu Diagnose einer Lungenfibrose ist die HRCT, zusätzlich wird ein Lungenfunktionstest mit einer DLCO durchgeführt. Während bei anderen Kollagenosen, die, wie z.B. der Systemischen Sklerose, einen weit höheren Anteil an pulmonalen Fibrosen aufweisen, bereits bei Diagnosestellung eine HRCT empfohlen wird, wird beim Sjögren – Syndrom erst bei Auftreten von Symptomen (Husten, Dyspnoe) eine Computertomographie durchgeführt. (78) Bei hohen Kosten und einer beträchtlichen Strahlenbelastung ist die HRCT als Screeninginstrument zur Detektion einer ILD im Rahmen des Sjögren - Syndroms ungeeignet. Im vergangenen Jahrzehnt hat sich ein kostengünstiges, strahlungsfreies und unkompliziertes Tool hervorgetan: Lange glaubte man, das Lungenparenchym wäre aufgrund des hohen Impedanzsprungs nicht einsehbar und die entstandenen Artefakte wertlos. Nun erkannte man, dass sich die Artefakte je nach Pathologie verändern. B – Lines oder Kometenschweifartefakte werden an der Zahl mehr, wenn sich das Volumen zugunsten des Interstitiums verändert. Dies ist sowohl bei einem interstitiellen Ödem zum Beispiel im Rahmen einer kardialen Stauung, als auch bei einer interstitiellen Fibrose der Fall. (79) Weiters können eine Fragmentierung der Pleura als auch subpleurale Knötchen mittels Ultraschall detektiert werden. (60) *Moazedi et al.* zeigte bereits, dass der Lungenultraschall ein geeignetes Screeningtool zur Detektion einer möglichen pulmonalen Beteiligung anderer rheumatologischer Erkrankungen wie der Systemischen Sklerose, Rheumatoiden Arthritis und dem Systemischen Lupus Erythematoses ist. (60) *Vasco et. al* verglichen die Ergebnisse ihrer Ultraschall – Untersuchungen bei pSS – Patient:innen mit den Befunden des Goldstandards

HRCT und stellten dem LUS eine hohe Sensitivität und Spezifität aus. (64) Im Rahmen dieser Arbeit und der damit verbundenen Studie soll die Prävalenz der Lungenbeteiligung mittels LUS beim Sjögren Syndrom erarbeitet und mit den Ergebnissen einer gesunden Kontrollgruppe verglichen werden. Als Hypothese wurde aufgestellt, dass pSS – Patient:innen mehr Veränderungen im transthorakalen Lungensonogramm aufweisen als das gesunde Kontrollkollektiv. In der statistischen Auswertung hat sich gezeigt, dass 66% aller Teilnehmer:innen in der Sjögren – Gruppe zumindest einen comet – score von 1 Punkt, 17% einen comet – score von 2 Punkten hatten. Zusätzlich konnte bei 40% der Patient:innen in zumindest einem Interkostalraum eine Fragmentierung der Pleura erkannt werden. Bei jeweils $p < 0,001$ ist dies im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, in der lediglich 13% einen comet score von 1 Punkt aufwiesen, ein hochsignifikantes Ergebnis. Die Hypothese, dass pSS – Patient:innen mehr Abnormalitäten in der transthorakalen Sonographie aufweisen, kann damit angenommen werden. Die 4 Personen, die in der Kontrollgruppe einen comet score von 1 aufweisen, bei gleichzeitig negativer CT, sind als falsch positiv zu werten. Der Anteil von 66% Proband:innen mit einem comet score von mindestens einem Punkt erscheint damit ebenfalls, im Vergleich zur angenommenen Prävalenz von ca. 10 %, sehr hoch.(1) *Tardella et al.* publizierten für die ILD im Rahmen einer Systemischen Sklerose die Korrelation zwischen dem Warrick – Score (semiquantitatives Scoring System für die Beurteilung einer ILD in der CT) und dem Auftreten von B - Lines. Ein Warrick – Score von 7 Punkten gilt als Richtwert für eine interstitielle Lungenerkrankung. (80) 10 B – Lines pro Interkostalraum zeigten die stärkste Korrelation mit einem Warrick – Score von 7 Punkten. (81) Keiner der pSS – Patient:innen wies mehr als 10 B – Lines pro Interkostalraum auf. Daher ist anzunehmen, dass ein comet – score von einem Punkt eine hohe Sensitivität hinsichtlich Lungenveränderungen aufweisen dürfte, allerdings eine eher geringe Spezifität. Dies unterstreichen auch die publizierten Daten von *Tardella et al.*, in der 3 oder mehr B – Lines pro Interkostalraum zwar eine Sensitivität von 100% aber eine Spezifität von nur 46% ergaben. (81) Von 15 pSS – Patient:innen wurde außerdem eine CT des Thorax angefertigt; 4 davon hatten eine nachgewiesene pulmonale Beteiligung der rheumatischen Grunderkrankung. Dies entspricht, gesehen auf alle Sjögren – Patient:innen mit einer Computertomographie, einer Prävalenz von ca. 28%. Im t – Test zeigte sich, dass ILD – Patient:innen signifikant mehr B – Lines aufweisen als ihr gesundes Gegenüber.

In der Literatur finden sich divergierende Aussagen zu laborchemischen Risikofaktoren und dem Auftreten einer ILD. Dennoch ist davon auszugehen, dass erhöhte RF, ein

erhöhtes CRP und ANA - Positivität Risikofaktoren für das Auftreten einer ILD sind.

(53,82) In den vorliegenden Daten zeigte sich kein linearer Zusammenhang zwischen der BSG und der Anzahl von B - Lines. Dies ist möglicherweise der relativ geringen Zahl an Teilnehmer:innen geschuldet und könnte bei Fortsetzung der Studie und weiterem Patient:inneneinschluss erarbeitet werden. Patient:innen mit einem comet – score von 1 oder mehr wiesen durchschnittlich höhere Ro – Werte auf als Patient:innen mit einem comet – score von 0.

Zwischen dem ESSDAI und der Anzahl an B – Lines zeigte sich ebenfalls ein sehr geringer linearer Zusammenhang. *Roca et al.* stellten bereits fest, dass eine systemische Manifestation, vor allem aber eine gastrointestinale Manifestation sowie das Raynaud - Phänomen einen Risikofaktor für das Auftreten einer interstitiellen Fibrose darstellen kann. (56) Während die gastrointestinale Manifestation im ESSDAI nicht abgebildet wird, werden andere extraglanduläre Manifestationen, wie die der Niere oder des Nervensystems, sehrwohl erfasst. Ob und welche systemische Manifestation bei den teilnehmenden pSS – Patient:Innen vorgelegen hat, wurde im Rahmen dieser Studie nicht erfasst. Dies könnte aber Ausgangspunkt für nachfolgende Studien sein, die weitere Risikofaktoren für das Auftreten einer interstitiellen Fibrose erarbeitet.

Der LUS stellt ein kostengünstiges, unkompliziertes und vor allem strahlungsfreies Tool im klinischen Alltag dar, das während Routinekontrollen eingesetzt werden kann. In der vorliegenden Studie wurde der Ultraschall an 18 verschiedenen Zonen mit jeweils einem konvexen und einem linearen Schallkopf durchgeführt. *Vasco et al.* führten den Ultraschall an 8 Zonen durch, in einer anderen Metaanalyse wurden 14 Zonen als die Anzahl mit dem höchsten diagnostischen Wert ermittelt. (9,67) Andere Autor:innen hingegen führten den Ultraschall an weit mehr Zonen durch. (83) Vor allem während Verlaufskontrollen in Ambulanzen fehlen oftmals Zeit und Ressourcen, um umfangreichere Untersuchungen durchzuführen. *Gutierrez et al.* zeigten bereits, dass der LUS auch an nur 14 Zonen im Vergleich zu 50 Zonen eine adäquate Alternative darstellt. (84) Es wäre daher in Zukunft zu untersuchen, ob man den LUS mit noch weniger zeitlichem Aufwand durchführen könnte.

Entsprechend der hohen Sensitivität des Ultraschalls eignet sich dieser hervorragend zum Einsatz als Screening – Instrument. (81) Es fehlt jedoch ein definierter Cut – off Wert für die Anzahl von B – Lines bzw. insgesamt der Lungenveränderungen als eindeutiger Hinweis auf eine ILD im Rahmen des Sjögren – Syndroms. Die Anzahl der B - Lines kann

sich nicht nur bei Vorliegen einer interstitiellen Lungenfibrose erhöhen, sondern auch beispielsweise beim Lungenödem. (85) Die Pleura ist möglicherweise durch eine Pneumonie oder Pleuritis verdickt. (86) Es ist daher zu überlegen, ob der comet – score in einen Gesamtscore für die Wahrscheinlichkeit einer pulmonalen Beteiligung des primären Sjögren – Syndrom eingebettet werden sollte. Dieser Score könnte sowohl klinische Risikofaktoren (Dyspnoe, trockener Husten), laborchemische Risikofaktoren (positive Rheumafaktor, erhöhte Entzündungsparameter), Höhe des ESSDAI, Ergebnisse des Lungenfunktionstests sowie die Scores des LUS beinhalten.

4.1 Limitationen

Während alle Patient:innen der Kontrollgruppe eine Computertomographie des Thorax, aus anderen medizinischen Indikationen, erhalten haben und eine ILD sowie weitere Pathologien der Lunge ausgeschlossen wurden, wurde die Untersuchung nur bei knapp der Hälfte aller pSS – Patient:innen durchgeführt. Die Empfehlung der EULAR lautet, dass eine Indikation zum HRCT im Rahmen eines pSS nur bei Auftreten von typischen Symptomen durchgeführt werden sollte. (10) Eine vorzeitige und nicht indizierte Computertomographie hätte damit eine unnötige Strahlenbelastung dargestellt, die medizinethischen Prinzipien nicht Genüge getan hätte.

Eine höhere Fallzahl, speziell die Sjögren – Gruppe betreffend, hätte es ermöglicht, weitere Aussagen zu laborchemischen Risikofaktoren für das Auftreten einer ILD zu treffen.

4.2 Conclusio

Mittels Lungensonographie konnte gezeigt werden, dass 66% aller Sjögren – Patient:innen, und damit deutlich mehr, Veränderungen an der Lunge aufweisen, als das gesunde Kontrollkollektiv. Mit einer erwarteten Lungenbeteiligung von 10% im Rahmen der Grunderkrankung ist dies ein sehr hoher Wert, weshalb weitere Untersuchungen zur Definition eines Cut – Off Wertes notwendig sind.

5 Literatur

1. Plešivčnik Novljan M, Rozman B, Hočevar A, Grmek M, Kveder T, Tomšič M. Incidence of primary Sjögren's syndrome in Slovenia. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(7):874–6.
2. Nannini C, Jebakumar AJ, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Primary Sjögren's syndrome 1976-2005 and associated interstitial lung disease: A population-based study of incidence and mortality. *BMJ Open*. 2013;3(11):1–7.
3. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari P V., Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology*. 2006;45(2):187–91.
4. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(11):1983–9.
5. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X. Primary Sjögren syndrome. *BMJ*. 2012 Sep 1;345(7872).
6. Vivino F, Bunya VY, Massaro-Giordano G, Johr CR, Giattino SL, Schorpion A, et al. Sjogren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clin Immunol [Internet]*. 2019;203(April):81–121. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.04.009>
7. Roca F, Dominique S, Schmidt J, Smail A, Duhaut P, Lévesque H, et al. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev [Internet]*. 2017;16(1):48–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.017>
8. Palm Ø, Garen T, Enger TB, Jensen JL, Lund MB, AalØkken TM, et al. Clinical pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome: Prevalence, quality of life and mortality - A retrospective study based on registry data. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2013;52(1):173–9.
9. Guisado-Vasco P, Silva M, Duarte-Millán MA, Sambataro G, Bertolazzi C, Pavone M, et al. Quantitative assessment of interstitial lung disease in Sjögren's syndrome. *PLoS One*. 2019;14(11):1–13.
10. Lee AS, Scofield RH, Hammitt KM, Gupta N, Thomas DE, Moua T, et al. Consensus Guidelines for Evaluation and Management of Pulmonary Disease in Sjögren's. *Chest*. 2021;159(2):683–98.
11. Gehmacher O, Mathis G, Kopf A, Scheier M. Ultrasound imaging of pneumonia. *Ultrasound Med Biol*. 1995;21(9):1119–22.
12. Lichtenstein DA. Ultrasound in the management of thoracic disease. *Crit Care Med*. 2007;35(5 Suppl):S250-61.
13. Ferro F, Delle Sedie A. The use of ultrasound for assessing interstitial lung involvement in connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(12):S165–70.
14. Moazedi-Fuerst F, Kielhauser SM, Scheidl S, Tripolt NJ, Lutfi A, Yazdani-Biuki B, et al. Ultrasound screening for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;
15. Moazedi-Fuerst FC, Zechner PM, Tripolt NJ, Kielhauser SM, Brickmann K, Scheidl S, et al. Pulmonary echography in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2012;31:1621–5.
16. Sperandeo M, Varriale A, Sperandeo G, Filabozzi P, Piattelli ML, Carnevale V, et al. Transthoracic ultrasound in the evaluation of pulmonary fibrosis: our experience. *Ultrasound Med Biol*. 2009;35(5):723–9.
17. Alani H, Henty JR, Thompson NL, Jury E, Ciurtin C. Systematic review and meta-

- analysis of the epidemiology of polyautoimmunity in Sjögren's syndrome (secondary Sjögren's syndrome) focusing on autoimmune rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2018;47(2):141–54. Available from: <https://doi.org/10.1080/03009742.2017.1324909>
18. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Zeher M, Rasmussen A, Seror R, Theander E, et al. Influence of geolocation and ethnicity on the phenotypic expression of primary Sjögren's syndrome at diagnosis in 8310 patients: A cross-sectional study from the Big Data Sjögren Project Consortium. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1042–50.
 19. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: Clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Jul;87(4):210–9.
 20. Singh AG, Singh S, Matteson EL. Rate, risk factors and causes of mortality in patients with sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2016;55(3):450–60.
 21. Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(9):544–56.
 22. Mathews S a, Kurien BT. CRITICAL REVIEWS IN ORAL BIOLOGY & MEDICINE Oral Manifestations of Sjögren ' s Syndrome. *J Dent Res*. 2007;87(4):308–18.
 23. Belafsky PC, Postma GN. The laryngeal and esophageal manifestations of Sjögren's syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2003;5(4):297–303.
 24. Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimmura S, Tsubota K. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology*. 1998;
 25. Van Nimwegen JF, Arends S, Van Zuiden GS, Vissink A, Kroese FGM, Bootsma H. The impact of primary Sjögren's syndrome on female sexual function. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2015 Jul 1;54(7):1286–93.
 26. Li X, Xu B, Ma Y, Li X, Cheng Q, Wang X, et al. Clinical and laboratory profiles of primary Sjogren's syndrome in a Chinese population: A retrospective analysis of 315 patients. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(4):439–46.
 27. Malladi AS, Sack KE, Shiboski SC, Shiboski CH, Baer AN, Banushree R, et al. Primary Sjögren's syndrome as a systemic disease: A study of participants enrolled in an international Sjögren's syndrome registry. *Arthritis Care Res*. 2012 Jun;64(6):911–8.
 28. Mengshoel AM, Norheim KB, Omdal R. Primary Sjögren's syndrome: Fatigue is an ever-present, fluctuating, and uncontrollable lack of energy. *Arthritis Care Res*. 2014;66(8):1227–32.
 29. Koçer B, Tezcan ME, Batur HZ, Haznedaroğlu Ş, Göker B, İrkeç C, et al. Cognition, depression, fatigue, and quality of life in primary Sjögren's syndrome: correlations. *Brain Behav*. 2016;6(12):1–11.
 30. Bårdsen K, Nilsen MM, Kvaløy JT, Norheim KB, Jonsson G, Omdal R. Heat shock proteins and chronic fatigue in primary Sjögren's syndrome. *Innate Immun*. 2016;22(3):162–7.
 31. Bårdsen K, Brede C, Kvivik I, Kvaløy JT, Jonsdottir K, Tjensvoll AB, et al. Interleukin-1-related activity and hypocretin-1 in cerebrospinal fluid contribute to fatigue in primary Sjögren's syndrome. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):1–9.
 32. Karageorgas T, Fragioudaki S, Nezos A, Karaiskos D, Moutsopoulos HM, Mavragani CP. Fatigue in Primary Sjögren's Syndrome: Clinical, Laboratory, Psychometric, and Biologic Associations. *Arthritis Care Res*. 2016;68(1):123–31.
 33. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, et al. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS

- Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2015;54(12):2230–8.
34. Espitia-Thibault A, Masseur A, Néel A, Espitia O, Toquet C, Mussini JM, et al. Sjögren's syndrome-associated myositis with germinal centre-like structures. *Autoimmun Rev [Internet]*. 2017;16(2):154–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.12.006>
 35. Fauchais AL, Ouattara B, Gondran G, Lalloué F, Petit D, Ly K, et al. Articular manifestations in primary Sjögren's syndrome: Clinical significance and prognosis of 188 patients. *Rheumatology*. 2010;49(6):1164–72.
 36. Mirouse A, Seror R, Vicaut E, Mariette X, Dougados M, Fauchais AL, et al. Arthritis in primary Sjögren's syndrome: Characteristics, outcome and treatment from French multicenter retrospective study. Vol. 18, *Autoimmunity Reviews*. 2019. p. 9–14.
 37. Jhorar P, Torre K, Lu J. Cutaneous features and diagnosis of primary Sjögren syndrome: An update and review. Vol. 79, *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018. p. 736–45.
 38. García-Carrasco M, Sisó A, Ramos-Casals M, Rosas J, De la Red G, Gil V, et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol*. 2002;29(4):726–30.
 39. Retamozo S, Gheitasi H, Quartuccio L, Kostov B, Corazza L, Bové A, et al. Cryoglobulinaemic vasculitis at diagnosis predicts mortality in primary Sjögren syndrome: Analysis of 515 patients. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2016;55(8):1443–51.
 40. Nocturne G, Mariette X. B cells in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol [Internet]*. 2018;14(3):133–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2018.1>
 41. Zhao Y, Li Y, Wang L, Li XF, Huang CB, Wang GC, et al. Primary Sjögren syndrome in Han Chinese: Clinical and immunological characteristics of 483 patients. *Med (United States)*. 2015 Apr 6;94(16).
 42. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary sjögren syndrome: Clinical and pathophysiologic aspects. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(5):284–93.
 43. Zhou JG, Qing YF, Jiang L, Yang Q Bin, Luo WF. Clinical analysis of primary Sjögren's syndrome complicating anemia. *Clin Rheumatol*. 2010;29(5):525–9.
 44. Nocturne G, Mariette X. Sjögren Syndrome-associated lymphomas: An update on pathogenesis and management. *Br J Haematol*. 2015;168(3):317–27.
 45. 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 Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):9–16.
 46. Baldini C, Zabotti A, Filipovic N, Vukicevic A, Luciano N, Ferro F, et al. Imaging in primary Sjögren's syndrome: The “obsolete and the new.” *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36:S215–21.
 47. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JPA, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;
 48. Zhang W, Wang F, Wang H, Hua B, Feng X, Sun L. Severe thrombocytopenia in connective tissue diseases: a single-center review of 131 cases. *Clin Rheumatol*.

- 2018;37(12):3337–44.
49. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren’s syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):3–18.
 50. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjögren’s syndrome disease activity index (ESSDAI): A user guide. *RMD Open*. 2015;1(1):1–9.
 51. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Solans R, Camps MT, Casanovas A, Sopeña B, et al. Systemic involvement in primary Sjögren’s syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: Analysis of 921 spanish patients (GEAS-SS registry). *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;53(2):321–31.
 52. Yazisiz V, Arslan G, Ozbudak IH, Turker S, Erbasan F, Avci AB, et al. Lung involvement in patients with primary Sjögren’s syndrome: What are the predictors? *Rheumatol Int*. 2010 Aug;30(10):1317–24.
 53. Gao H, Zhang XW, He J, Zhang J, An Y, Sun Y, et al. Prevalence, risk factors, and prognosis of interstitial lung disease in a large cohort of Chinese primary Sjögren syndrome patients: A case-control study. *Med (United States)*. 2018;97(24).
 54. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjögren’s syndrome. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2016;25(140):110–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0011-2016>
 55. Kampolis CF, Fragkioudaki S, Mavragani CP, Zormpala A, Samakovli A, Moutsopoulos HM. Prevalence and spectrum of symptomatic pulmonary involvement in primary Sjögren’s syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(10):S94–101.
 56. Roca F, Dominique S, Schmidt J, Smail A, Duhaut P, Lévesque H, et al. Interstitial lung disease in primary Sjögren’s syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 2017.
 57. Reina D, Roig Vilaseca D, Torrente-Segarra V, Cerdà D, Castellví I, Díaz Torné C, et al. Sjögren’s syndrome-associated interstitial lung disease: A multicenter study. *Reumatol Clínica (English Ed)*. 2016;12(4):201–5.
 58. Manfredi A, Sebastiani M, Cerri S, Cassone G, Bellini P, Casa G Della, et al. Prevalence and characterization of non-sicca onset primary Sjögren syndrome with interstitial lung involvement. *Clin Rheumatol*. 2017;36(6):1261–8.
 59. Gao H, Sun Y, Zhang XY, Xie L, Zhang XW, Zhong YC, et al. Characteristics and mortality in primary Sjögren syndrome-related interstitial lung disease. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(35):e26777.
 60. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser S, Brickmann K, Tripolt N, Meilinger M, Lutfi A, et al. Sonographic assessment of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis, systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33.
 61. Dong X, Zhou J, Guo X, Li Y, Xu Y, Fu Q, et al. A retrospective analysis of distinguishing features of chest HRCT and clinical manifestation in primary Sjögren’s syndrome-related interstitial lung disease in a Chinese population. *Clin Rheumatol*. 2018;37(11):2981–8.
 62. Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, Silver RM. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol* [Internet]. 1991;18(10):1520–8. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/1765976>
 63. Davidson BKS, Kelly CA, Griffiths ID. Ten year follow up of pulmonary function in patients with primary Sjogren’s syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(9):709–12.
 64. Vasco PG, de Luna Cardenal G, Garrido IM, Pinilla JML, Rodríguez GF, Mateo

- JJN, et al. Assessment of interstitial lung disease in Sjögren's syndrome by lung ultrasound: a pilot study of correlation with high-resolution chest tomography. *Intern Emerg Med*. 2017;12(3):327–31.
65. Gargani L, Volpicelli G. How i do it: Lung ultrasound. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12(1):1–10.
 66. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012 Apr;38(4):577–91.
 67. Xie HQ, Zhang WW, Sun DS, Chen XM, Yuan SF, Gong ZH, et al. A simplified lung ultrasound for the diagnosis of interstitial lung disease in connective tissue disease: A meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1).
 68. Mathis G. *Bildatlas der Lungensonographie*. 6th ed. Rankweil; 2016.
 69. Sperandio M, Rotondo A, Guglielmi G, Catalano D, Feragalli B, Trovato GM. Transthoracic ultrasound in the assessment of pleural and pulmonary diseases: Use and limitations. *Radiol Medica*. 2014;119(10):729–40.
 70. Lichtenstein D, Meziere G. A lung ultrasound sign allowing bedside distinction between pulmonary edema and COPD: the comet-tail artifact. *Intensive Care Med*. 1998;24(12):1331–4.
 71. Reissig A, Kroegel C. Transthoracic sonography of diffuse parenchymal lung disease: the role of comet tail artifacts. *J Ultrasound Med*. 2003 Feb;22(2):173–80.
 72. Pinal-Fernandez I, Pallisa-Nuñez E, Selva-O'Callaghan A, Castella-Fierro E, Simeon-Aznar CP, Fonollosa-Pla V, et al. Pleural irregularity, a new ultrasound sign for the study of interstitial lung disease in systemic sclerosis and antisynthetase syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:136–41.
 73. Gutierrez M, Gomez-Quiroz LE, Clavijo-Cornejo D, Lozada CA, Lozada-Navarro AC, Labra RUM, et al. Ultrasound in the interstitial pulmonary fibrosis. Can it facilitate a best routine assessment in rheumatic disorders? *Clin Rheumatol* [Internet]. 2016;35(10):2387–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-016-3329-3>
 74. Buda N, Piskunowicz M, Porzezińska M, Kosiak W, Zdrojewski Z. Lung Ultrasonography in the Evaluation of Interstitial Lung Disease in Systemic Connective Tissue Diseases: Criteria and Severity of Pulmonary Fibrosis - Analysis of 52 Patients. *Ultraschall Med* [Internet]. 2015 Dec 29 [cited 2016 May 5]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26713499>
 75. Böcker W, Denk H, Heitz P, Höfler G, Kreipe H, Moch H. *Pathologie*. 5. München; 2012. 501–502 p.
 76. Enomoto Y, Takemura T, Hagiwara E, Iwasawa T, Okudela K, Yanagawa N, et al. Features of usual interstitial pneumonia in patients with primary Sjögren's syndrome compared with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig* [Internet]. 2014;52(4):227–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2014.02.003>
 77. Waldeyer - *Anatomie des Menschen*. 19th ed. Berlin: Anderhuber, Friedrich; Pera, Franz; Streicher, Johannes; 2012.
 78. Hoffmann-Vold A-M, Maher TM, Philpot EE, Ashrafzadeh A, Distler O, Kreuter M. Evidence-based consensus recommendations for the identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Eur Respir J* [Internet]. 2019 Sep 28;54(suppl 63):PA5195. Available from: http://erj.ersjournals.com/content/54/suppl_63/PA5195.abstract
 79. Soldati G, Copetti R, Sher S. Sonographic interstitial syndrome the sound of lung water. *J Ultrasound Med*. 2009;28(2):163–74.
 80. Diot E, Boissinot E, Asquier E, Guilmot JL, Lemarié E, Valat C, et al. Relationship

- between Abnormalities on High-Resolution CT and Pulmonary Function in Systemic Sclerosis. *Chest*. 1998;114(6):1623–9.
81. Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, Filippucci E, Grassi W, Salaffi F. Ultrasound B-lines in the evaluation of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis. *Med (United States)*. 2018;97(18):1–7.
 82. Wang Y, Hou Z, Qiu M, Ye Q. Risk factors for primary Sjögren syndrome-associated interstitial lung disease. *J Thorac Dis*. 2018;10(4):2108–17.
 83. TARDELLA M, GUTIERREZ M, SALAFFI F, CAROTTI M, ARIANI A, BERTOLAZZI C, et al. Ultrasound in the Assessment of Pulmonary Fibrosis in Connective Tissue Disorders: Correlation with High-Resolution Computed Tomography. *J Rheumatol [Internet]*. 2012 Aug 1;39(8):1641 LP – 1647. Available from: <http://www.jrheum.org/content/39/8/1641.abstract>
 84. Gutierrez M, Salaffi F, Carotti M, Tardella M, Pineda C, Bertolazzi C, et al. Utility of a simplified ultrasound assessment to assess interstitial pulmonary fibrosis in connective tissue disorders--preliminary results. *Arthritis Res Ther*. 2011 Aug 18;13(4):R134.
 85. Agricola E, Bove T, Oppizzi M, Marino G, Zangrillo A, Margonato A, et al. Ultrasound Comet-Tail Images: A Marker Of Pulmonary Edema: A Comparative Study With Wedge Pressure And Extravascular Lung Water. *Chest [Internet]*. 2005 May 1;127(5):1690–5. Available from: <https://doi.org/10.1378/chest.127.5.1690>
 86. Alzahrani SA, Al-Salamah MA, Al-Madani WH, Elbarbary MA. Systematic review and meta-analysis for the use of ultrasound versus radiology in diagnosing of pneumonia. *Crit Ultrasound J*. 2017;9(1).