

**Diplomarbeit**

**Relevanz des Speicheldrüsenultraschalls  
beim Sjögren-Syndrom**

eingereicht von

**Sophie Katharina Koppler**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin**

Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie

unter der Anleitung von

Dr.med.univ. Philipp Bosch

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

Graz, am 15.6.2023

*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 15.6.2023*

*Sophie Koppler eh.*

## **Danksagungen**

Zu Beginn dieser Arbeit möchte ich meinen großen Dank all jenen ausdrücken, die mich während des Studiums unterstützt, motiviert und begleitet haben.

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Betreuer, Herrn Dr.med.univ. Philipp Bosch bedanken, von dem ich immer mit Engagement, Motivation und hilfreichen Tipps, nicht nur für die Diplomarbeit sondern fürs Leben unterstützt wurde. Ohne die zahlreichen Gespräche und Hilfestellungen wäre die Erstellung dieser Thesis nicht möglich gewesen.

Weiters möchte ich mich bei Assoz.Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Martin Helmut Stradner bedanken, der mich an das Thema Autoimmunerkrankung herangeführt und eine Begeisterung für die Rheumatologie geweckt hat. Besonders möchte ich mich auch für die Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit bedanken.

In diesem Sinne möchte ich mich beim gesamten Team der Rheumatologischen Abteilung der Medizinischen Universität Graz bedanken, die mich freundlich aufgenommen haben und immer ein offenes Ohr für mich hatten.

Ein spezieller Dank geht an meine StudienkollegInnen, die meine Studienzeit in Graz unvergesslich gemacht haben. Bei meinem Freund, Alexander, möchte ich mich für seine Zeit, Geduld und Unterstützung während meines gesamten Studiums und insbesondere der Diplomarbeit bedanken.

Schlussendlich möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir die Verwirklichung meiner Ziele und Wünsche stets ermöglicht und mich tatkräftig unterstützt haben. Besonders bedanken möchte ich mich darüber hinaus bei meinen Großeltern, Helga und Karl, die nicht nur während des Studiums, sondern schon lange davor eine meiner größten Unterstützer waren.

Danke.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagungen</b> .....	<b>1</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abkürzungen und deren Erklärung</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>8</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>10</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>12</b>
1.1 Definition.....	12
1.2 Epidemiologie.....	12
1.3 Ätiologie und Pathogenese.....	13
1.3.1 Genetische und epigenetische Faktoren.....	13
1.3.2 Nicht-genetische Faktoren .....	14
1.4 Klinische Symptome .....	15
1.4.1 Glanduläre Manifestation .....	15
1.4.2 Extraglanduläre Manifestation.....	16
1.5 Klassifikationskriterien und Diagnostik.....	19
1.5.1 Serologie.....	21
1.5.2 Klinische Speichelsrüsentests .....	22
1.5.3 Speicheldrüsenbiopsie .....	22
1.5.4 Messung der Krankheitsaktivität .....	23
1.5.5 Bildgebung beim Sjögren-Syndrom .....	24
1.6 Prognose & Mortalität.....	25
1.7 Therapie .....	25
1.7.1 Sicca Therapie .....	26
1.7.2 Systemische Therapie des Sjögren-Syndroms .....	27
1.8 Speicheldrüsenultraschall .....	28
1.8.1 Anatomie der Speicheldrüsen .....	28
1.8.2 Allgemeines zum Ultraschall.....	29
1.8.3 Speicheldrüsenultraschall beim Sjögren-Syndrom .....	30
1.8.4 Ultraschallscores.....	33
1.9 Zielsetzung der Arbeit .....	36
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>37</b>
2.1 Studienpopulation.....	37
2.2 Klinische und Labordaten .....	39
2.3 Statistik.....	39
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>40</b>
3.1 Studienpopulation der PatientInnen der rheumatologischen Abteilung.....	40

3.2	<i>OMERACT Score und klinisch – laborchemische Variablen</i> .....	42
3.2.1	Zusammenhang der Krankheitsaktivität und OMERACT-Score .....	42
3.2.2	Zusammenhang der Lebensqualität und OMERACT- Score.....	44
3.2.3	Zusammenhang Leichtketten mit OMERACT - Score.....	45
3.2.4	Zusammenhang Ro/La-AK mit OMERACT – Score.....	46
3.2.5	Zusammenhang Entzündungsparameter mit OMERACT – Score .....	46
3.3	<i>Modifizierter DeVita – Score und klinisch – laborchemische Variablen</i> .....	46
3.3.2	Zusammenhang der Lebensqualität und modifizierter DeVita- Score.....	48
3.3.3	Zusammenhang Leichtketten und modifizierter DeVita - Score .....	49
3.3.4	Zusammenhang Ro/La-AK und modifizierter DeVita–Score.....	49
3.3.5	Zusammenhang Entzündungsparameter und modifizierter DeVita–Score .....	49
3.4	<i>Zusammenhang Hocevar – Score und klinisch – laborchemische Variablen</i> .....	49
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>51</b>
4.1	<i>Konklusion</i> .....	53
<b>Anhang</b>	.....	<b>54</b>
	<i>Formulare ULTRASCHALLUNTERSUCHUNG</i> .....	54
	<i>Speicheldrüsen: B-Bild; Bewertung nach Hocevar</i> .....	54
	<i>Bewertung nach DeVita- und OMERACT-Score</i> .....	54
	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>55</b>

## Abkürzungen und deren Erklärung

Abkürzung	Erklärung
ACR	American College of Rheumatology
ANA	Antinukleärer Antikörper
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
BAFF	B-Zell Aktivierungsfaktor
BALT	bronchusassoziierten lymphatischen Gewebes
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CD86	Cluster of differentiation 86
CI	Konfidenzintervall
CRP	Capsel-reaktives Protein
DMARD	Disease-modifying anti-rheumatic drugs
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
ENA	Extrahierbare nukleäre Antikörper
ESSDAI	EULAR SS Disease Activity Index
ESSPRI	EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index
EULAR	European League Against Rheumatism
EULAR/ACR	Zusammenschluss beider Arbeitsgruppen
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HCQ	Hydroxychloroquin

Abkürzung	Erklärung
NMO	Neuromyelitis optica
NW	Nebenwirkungen
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
PASS	patient acceptable symptom state
PG	Parotid Gland (Parotis), Ohrspeicheldrüse
PNS	Peripheres Nervensystem
pSS	Primäres Sjögren-Syndrom
PSS-Qol	Primary Sjögren's Syndrome Quality of Life Questionnaire
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
RNS	Ribonukleinsäure
RTA	renal tubuläre Azidose
SGEC	Salivary gland epithelial cells
SGUS	Salivary Gland ultrasonography
SLE	Systemischer Lupus Erythematosus
SLG	Glandula Sublingualis, Unterzungspeicheldrüse
SMG	Glandula Submandibularis, Unterkieferspeicheldrüse
SS	Sjögren-Syndrom
SS-A/ Ro-Antikörper	SS-A: Sjögren-Syndrom Antigen A

HLA	Human leucocyte antigen
HRQL	Health-related Quality of life
IL2	Interleukin 2
ILD	Interstitielle Pneumonie
MHC	Major histocompatibility complex
MHC1	Major histocompatibility complex 1
MHC2	Major histocompatibility complex 2
MPGN	Membranoproliferative Glomerulonephritis
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
NHL	Non-Hodgkin Lymphom

SS-B/La-Antiopera	Sjögren-Syndrom Antigen B
sSS	Sekundäres Sjögren-Syndrom
TNFalpha	Tumor-Nekrosefaktor alpha
ZNS	Zentrales Nervensystem
$\rho$	Pearson-Korrelationskoeffizient

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Parotis mit hypoechogenen Arealen.....	32
Abbildung 2: fibrotische Veränderungen der Parotis .....	32
Abbildung 3: A. Parotis longitudinal, B. Parotis transversal, C. Ultraschallgerät, D. Schallkopf.....	38
Abbildung 4: Zusammenhang zwischen ESSDAI und Geschlecht.....	40
Abbildung 5:Zusammenhang ESSDAI und OMERACT-Score .....	43
Abbildung 6: Zusammenhang ESSPRI und OMERACT-Score .....	43
Abbildung 7: Zusammenhang PSSQoL und OMERACT-Score .....	44
Abbildung 8: Zusammenhang Angst vor Nebenwirkungen und OMERACT-Score.....	45
Abbildung 9: ESSDAI vs. modifizierter DeVita Score.....	47
Abbildung 10: ESSPRI vs. modifizierter DeVita Score.....	48
Abbildung 11: Streudiagramm Hocevar-Score vs. ESSDAI mit Regressionslinie.....	50

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Klassifikationskriterien, nach: (35) .....	20
Tabelle 2: Hocevar-Score, nach:(73).....	33
Tabelle 3:Modifizierter DeVita-Score, nach:(80) .....	34
Tabelle 4: OMERACT-Score, nach:(81).....	36
Tabelle 5: Patientencharakteristika .....	41

# **Zusammenfassung**

## **Einleitung**

Das primäre Sjögren-Syndrom (pSS) ist eine Autoimmunerkrankung aus dem Formenkreis der Kollagenosen.

Auf der Suche nach zusätzlichen Methoden zur Feststellung der Krankheitsaktivität stellt die Speicheldrüsenultraschalluntersuchung eine vielversprechende Option dar.

Das Ziel dieser prospektiven Studie ist die Betrachtung des Zusammenhangs zwischen den Ergebnissen der Speicheldrüsenultraschalluntersuchung und objektiven (i.e.L. EULAR Sjögren Syndrome Disease Activity Index, ESSDAI) und subjektiven Parametern der Krankheitsaktivität sowie der Lebensqualität.

## **Methoden**

An 43 PatientInnen mit pSS wurden bilateral Ultraschallmessungen an Glandula Parotis und Glandula Submandibularis durchgeführt. Anschließend erfolgte, unter Verwendung des Hocevar-, modifizierten DeVita- und Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT-) Ultraschallscores, eine Graduierung der so dargestellten Drüsen. Demographische und Laborparameter, sowie ESSDAI, EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI) und Primary Sjögren's Syndrome Quality of Life Questionnaire (PSSQoL) wurden erhoben. Unterschiede zwischen diesen Variablen und den Ultraschallscores wurden mittels ANOVA bzw. Korrelationsanalyse festgestellt.

## **Ergebnisse**

Es konnte ein positiver Zusammenhang zwischen dem ESSDAI (Krankheitsaktivität) und allen verwendeten Ultraschallscores festgestellt werden. So zeigte sich, dass PatientInnen mit einem OMERACT - Score von 1 niedrigere ESSDAI Werte ( $0,85 \pm 1,345$ ,  $p < ,001$ ) als PatientInnen mit einem OMERACT - Score von 2 ( $3,48 \pm 3,383$ ,  $p = 0,178$ ) bzw. 3 ( $3,85 \pm 1,464$ ,  $p = 0,002$ ) haben. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass PatientInnen mit einem modifizierten DeVita - Score von 3 höhere ESSDAI Werte ( $4,5 \pm 3,53$ ) hatten als PatientInnen mit einem modifizierten DeVita - Score von 1 ( $1,1 \pm 1,66$ ),  $p = 0,04$ ). Mit dem Hocevar Score konnte eine moderate Korrelation zum ESSDAI ( $\rho = ,241$ ;  $p < ,001$ ) gefunden werden.

Subjektive Variablen (ESSPRI, PSSQoL), sowie Laborparameter (CRP, BSG, freie Leichtketten, Ro/La Antikörper) zeigten hingegen keine einheitlichen Assoziationen mit den Ergebnissen der Speicheldrüsenultraschalluntersuchung.

### **Konklusion**

Es konnte gezeigt werden, dass alle drei untersuchten Scores zur sonographischen Evaluierung der Speicheldrüsen bei pSS mit der Krankheitsaktivität gemessen anhand ESSDAI assoziiert sind. Die Diskrepanz der Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung mit der subjektiven Einschätzung spiegelt die Erkenntnis früherer Studien wider, dass objektivierbare Krankheitsaktivität und subjektive Einschätzung der PatientInnen oftmals divergieren.

## **Abstract**

### **Introduction**

Primary Sjögren's syndrome (pSS) is an autoimmune disease belonging to the group of connective tissue diseases. In the search for additional methods to evaluate disease activity, salivary gland ultrasonography is a promising option. The aim of this prospective study is to look at the relationship between salivary gland ultrasonography results and objective (i.e.L. EULAR Sjogren Syndrome Disease Activity Index, ESSDAI) and subjective parameters of disease activity including quality of life.

### **Methods**

Bilateral ultrasound measurements of the parotid gland and submandibular gland were performed in 43 patients with pSS. Subsequently the glands were graded using the Hocevar, modified DeVita, and Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) ultrasound score. Demographic and laboratory parameters, as well as ESSDAI, EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI), and Primary Sjögren's Syndrome Quality of Life Questionnaire (PSSQoL) were collected. Differences between these variables and ultrasound scores were determined by ANOVA and correlation analysis, respectively.

### **Results**

A positive association between ESSDAI (disease activity) and all ultrasound scores was found. Thus, patients with an OMERACT - score of 1 were shown to have lower ESSDAI values ( $0.85 \pm 1.345$ ,  $p < .001$ ) than patients with an OMERACT - score of 2 ( $3.48 \pm 3.383$ ),  $p = 0.178$ ) and 3 ( $3.85 \pm 1.464$ ,  $p = 0.002$ ), respectively. Furthermore, it was found that patients with a modified DeVita - Score of 3 had higher ESSDAI values ( $4.5 \pm 3.53$ ) than patients with a modified DeVita - Score of 1 ( $1.1 \pm 1.66$ ),  $p = 0.04$ ). A moderate correlation with the Hocevar score was found with ESSDAI ( $\rho = .241$ ;  $p < .001$ ).

In contrast, subjective variables (ESSPRI, PSSQoL), as well as laboratory parameters (CRP, ESR, free light chains, Ro/La antibodies) did not show consistent associations with salivary gland ultrasound results.

### **Conclusion**

It was shown that all three investigated scores for sonographic evaluation of the salivary glands in pSS are associated with disease activity measured by ESSDAI. The discrepancy

between the results of ultrasonography and subjective assessment reflects the finding of previous studies that objectifiable disease activity and subjective assessment of patients often diverge.

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition

Das Sjögren–Syndrom ist eine erstmals 1933 beschriebene Autoimmunkrankheit, die sich vor allem durch eine lymphozytäre Infiltration exokriner glandulärer Strukturen auszeichnet. Klinisch präsentiert sich diese rheumatologische Systemkrankheit typischerweise durch eine Sicca–Symptomatik mit Xerostomie und Xerophthalmie. Die Symptome betroffener PatientInnen variieren jedoch stark und reichen von einer limitierten Exokrinopathie bis hin zu Symptomen die den gesamten Körper betreffen (1).

Diese sehr heterogene Erkrankung mit progredientem Verlauf tritt überwiegend isoliert als primäres Sjögren–Syndrom (pSS) auf. In ca. 10% der Fälle kommt es zur Ausprägung eines sekundären Sjögren–Syndroms (sSS) im Rahmen von anderen Autoimmunkrankheiten. So tritt das sSS häufig in Kombination mit dem systemischen Lupus erythematosus (SLE) oder als extraartikuläre Manifestation der Rheumatoiden Arthritis (RA) in Erscheinung. Darüber hinausgehend sind Sicca-Symptome bei der Systemischen Sklerose weitverbreitet (2, 3).

Das Sjögren-Syndrom kann in den Formenkreis der Kollagenosen eingeordnet werden. Diese Krankheitsbilder umfassen neben dem pSS das Antiphospholipid-Syndrom, SLE, Sklerodermie, Dermatomyositis/Polymyositis als auch die Mischkollagenose (mixed connective tissue disease) (1).

## 1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz des primären Sjögren–Syndroms kann mit 0,5–1% in Mitteleuropa nur geschätzt werden. Genaue Angaben erweisen sich als schwierig, da es, verursacht durch die starke Variabilität der Ausprägungen, in vielen Fällen zu keiner Diagnosestellung kommt (4, 5).

Die geschätzte Inzidenz des pSS beträgt 3,9/100.000 (95% CI 1,1-10,2) mit einem Verhältnis von 9:1 zwischen Frauen und Männern (6).

Prinzipiell ist eine Erstmanifestation in jedem Lebensalter möglich, tritt jedoch am häufigsten in der 4. bis 5. Dekade auf. (7).

## 1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ursache der Entstehung des pSS ist bis heute ungeklärt, jedoch gibt es Hinweise auf einflussnehmende Faktoren (9).

Generell ist das Sjögren-Syndrom durch die Infiltration der exokrinen Drüsen mit Lymphozyten geprägt. Auch die Hyperreaktivität der B-Lymphozyten, die sich durch Hypergammaglobulinämie und zirkulierende Autoantikörper bemerkbar macht, ist ein charakteristisches Merkmal des SS (1, 10).

### 1.3.1 Genetische und epigenetische Faktoren

Genetische Faktoren scheinen eine wichtige Rolle in der Entstehung eines Sjögren-Syndroms zu spielen. So zeigen Studien, dass bei etwa 30 % der PatientInnen ein familiärer Zusammenhang mit anderen Kollagenosen besteht (11).

Assoziationen zwischen dem Auftreten des pSS und den drei HLA-Varianten HLA-DRB1\*03:01, -DQA1\*05:01 und -DQB1\*02:01 wurden nachgewiesen (12, 13). Dieses „Human leucocyte antigen (HLA)“ ist jenes Zellmembranprotein, welches von „Major histocompatibility complex (MHC)“ Genen codiert wird. In der Immunantwort spielt der MHC eine entscheidende Rolle, da durch ihn eine Reihe von zellulären Oberflächenmolekülen gebildet werden. Diese können in die Klassen MHC1 und MHC2 weiter unterteilt werden.

Im Rahmen der Antigenpräsentation wird nun eine Verbindung zwischen angeborenen und erworbenen Immunsystem durch die Bindung mit Zellen des erworbenen Immunsystems hergestellt (12).

Die MHC-Moleküle besitzen eine „molekulare Tasche“, in der sie Peptide binden. Bei Autoimmunkrankheiten wird vermutet, dass Autoantigene, die die Ziele der Angriffe pathogener Lymphozyten (T-Zellen) darstellen, an HLA-Moleküle, die die Suszeptibilität für die jeweilige autoimmune Erkrankung vermitteln, in ebendiesen präsentiert werden. Nach erfolgter Aktivierung der T-Zellen kommt es zur klonalen Expansion dieser. Auch kommt es zu einer Stimulierung der B-Lymphozyten (1).

Die Folge dieses Vorgangs ist die Produktion von Autoantikörpern. Auf diese wird im Kapitel 1.5.1 Serologie näher eingegangen.

Weiters brachten genomweite Assoziationsstudien hervor, dass bei PatientInnen mit Sjögren-Syndrom eine erhöhte Prävalenz an Einzelnukleotidpolymorphismen in den für die Typ 1-Interferon codierenden Genen vorherrscht (13). Interferone, insbesondere Typ 1, sind

beteiligt an der Regulation des Immunsystems und wirken protektiv bei Infektionen und neoplastischen Erkrankungen. (1)

Die Rolle von epigenetischen Faktoren in der Krankheitsentstehung ist noch nicht schlussendlich geklärt. Es wird jedoch angenommen, dass DNA-Methylierungen, die Epithelzellen der Speicheldrüsen beeinflussen und somit Einfluss auf die Krankheitsentstehung haben (14).

### **1.3.2 Nicht-genetische Faktoren**

Die Pathogenese des pSS scheint ein Mosaik einer Vielzahl möglicher Elemente zu sein und nicht alleinig auf genetischen Ursachen zu beruhen (1).

#### **1.3.2.1 Infektiöse Faktoren**

Eine Infektion mit dem weitverbreiteten Epstein-Barr-Virus (EBV) scheint beim Sjögren-Syndrom ein potentieller Trigger für die Manifestation der Erkrankung darzustellen. So kann dieses Virus eine verlängerte Aktivität von Antikörper-bildenden B-Zellen auslösen und somit zu einer abnormalen Aktivierung eben dieser führen. (14, 15).

#### **1.3.2.2 Epithelzellen**

Eine weitere potentielle Erklärung des Krankheitsursprungs wird in der Beteiligung der duktaalen und azinären Epithelzellen gesehen. Mittlerweile wird daher auch schon von einer „Autoimmun-Epithelitis“ im Zusammenhang mit dem Sjögren-Syndrom gesprochen.

Die Zellen des Epithels sind nicht nur das Ziel des autoimmunen Prozesses, sondern sind ebenfalls Teil der Aktivierung des Immunsystems (16). Ein Aspekt ist die Expression von intrazellulären Ribonucleotid Komplexen (Ro/SSA und La/SSB) auf der Oberfläche der Epithelzellen der Speicheldrüsen (SGEC), die als Antigene für die Autoantikörper fungieren. Neben diesen werden auch kostimulatorische Moleküle (CD86) auf den Oberflächen exprimiert (1, 14).

Durch das Zusammenspiel dieser beiden Faktoren können Signale zur Aktivierung an Lymphozyten übermittelt werden. Proinflammatorische Cytokine (IL2, BAFF) und lymphotaktische Chemokine werden als Signalstoffe verwendet. Diese sind wiederum für das Fortbestehen der autoimmunen Reaktion von essenzieller Bedeutung und tragen einen nicht unerheblichen Teil zur Entstehung eines Lymphoms als Spätfolge des Sjögren-Syndroms bei (1, 17, 18).

### **1.3.2.3 Endokrine Faktoren**

Wie im Kapitel 1.2 Epidemiologie beschrieben, sind Frauen mit einer deutlichen Mehrheit von 9:1 häufiger vom pSS betroffen als Männer. Da die Symptomatik oft erst nach dem Eintritt der Menopause beginnt, wird angenommen, dass der eintretende Östrogenmangel eine Rolle in der Entstehung der Erkrankung spielt. So veranlasst die entstehende Aromatasedefizienz M1-Makrophagen zur Produktion von proinflammatorischen Cytokinen im Fettgewebe und den glandulären Zielgeweben mit dem Ergebnis des Auftretens der für das Sjögren–Syndrom typischen Symptomatik (19).

## **1.4 Klinische Symptome**

Da das Sjögren-Syndrom eine systemische Autoimmunerkrankung ist, finden sich bei ihr sowohl glanduläre als auch systemische, nicht glanduläre Symptome.

### **1.4.1 Glanduläre Manifestation**

Im Zentrum der Beschwerden der Betroffenen des Sjögren-Syndroms steht die Sicca-Symptomatik, die sich durch Mund- und Augentrockenheit bemerkbar macht. 98% aller PatientInnen geben an, unter Trockenheit dieser beiden Organsysteme zu leiden (1).

Dysphagie, eine reduzierte Geschmackswahrnehmung als auch Schmerzen und brennende Empfindungen im Bereich des Oropharynx werden als Folge der Xerostomie geschildert.

Durch die verminderte Speichelproduktion treten häufig Infektionen im Mundraum auf. Hier anzuführen ist vor allem ein *Candida albicans* Befall und die Cheilitis angularis (Mundwinkelentzündung). Weitere Komplikationen im Mundraum sind das deutlich vermehrte Auftreten von Karies und der Periodontitis. Die beiden letztgenannten sind häufig ursächlich für den, beim Sjögren–Syndrom oft vorzeitigen Zahnverlust der PatientInnen.

Klinisch zeigt sich eine erythematöse und ausgeprägt trockene Mundschleimhaut und Zunge. Die auf dem Zungenrücken vorkommenden filiformen Papillen präsentieren sich atroph. Beim pSS kommt in 2/3 der Fälle eine Schwellung der Glandula parotis oder der Glandula submandibularis vor. Häufig beginnt diese unilateral und tritt im Verlauf bilateral auf (1, 14).

Die zweite Hauptmanifestation stellt die okuläre Beteiligung dar. Durch die Zerstörung der Tränendrüsen sinkt die Produktion von Tränenflüssigkeit stark ab. Als Folge ergeben sich

eine breite Palette an Zeichen und Symptomen, die unter dem „dry eye syndrome“ oder auch Keratokonjunktivitis Sicca zusammengefasst werden können.

Charakteristisch dafür ist das Auftreten von Photosensibilität, Juckreiz und Rötung. Auch ein reibendes, sandartiges Fremdkörpergefühl im Auge ist Ausdruck dieser Trockenheitssymptomatik. Neben diesen im Alltag störenden Symptomen, können jedoch auch ernsthafte okuläre Manifestationen auftreten und von Sehverlust bis hin zu Blindheit führen. PatientInnen mit SS entwickeln häufig Entzündungen am Auge, wie eine chronische Konjunktivitis, Uveitis oder Scleritis (14, 20).

Auch ist eine Beteiligung anderer exokriner Drüsen möglich. So kann die Zerstörung von glandulären Strukturen des Gastrointestinaltrakts zum Auftreten einer atrophischen Gastritis und ösophagealer Schleimhautatrophie führen. Die pankreatische Dysfunktion ist eine weitere Komplikation, die sich aus der verminderten Sekretion ergibt.

Auch eine reduzierte Schleimsekretion der Atemwege mit folgender Trockenheit von Nase und Rachen kann vorkommen. Diese äußert sich durch Heiserkeit und nicht-produktiven Husten. Eine Folge der verminderten Sekretion im Genitalbereich ist das Auftreten von Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) (14, 21).

#### **1.4.2 Extraglanduläre Manifestation**

Bei in etwa 30% der Betroffenen äußert sich das SS zusätzlich durch eine Reihe von nicht-glandulären Ausprägungen (1).

##### **Renale Beteiligung**

Einen weiteren Manifestationsort des Sjögren-Syndroms stellt die Niere dar. Am häufigsten tritt beim Sjögren-Syndrom die interstitielle Nephritis auf, welche durch eine Akkumulation periepithelialer Lymphozyten ausgelöst wird und in eine renal tubuläre Azidose (RTA) fortschreiten kann. Bei der RTA handelt es sich um eine Gruppe von Störungen mit veränderter Ausscheidung von Wasserstoffionen oder der gestörten Reabsorption von gefiltertem Bicarbonat. Bei PatientInnen mit dem Sjögren – Syndrom tritt zumeist eine distal-renal-tubuläre Azidose (Typ 1) auf, die sich durch eine Hypokaliämie sowie erhöhte Kreatininwerte auszeichnet. Die niedrigen Kaliumwerte äußern sich klinisch durch Muskelschwäche bis hin zur Paralyse (22). Die RTA kann sich in weiterer Folge auch im Sinne einer Nephrokalzinose oder Nephrolithiasis präsentieren und final zum Nierenversagen führen. Durch die verminderte H<sup>+</sup>-Ionen Elimination ist auch das Auftreten

einer metabolischen Azidose mit deren Folgen eine Komplikation der renalen Ausprägung des SS (23, 24).

Neben dieser interstitiellen Verlaufsform kann beim SS auch selten eine Mesangioproliferative-Glomerulonephritis (MPGN) entstehen. Diese wird durch die Ablagerung von zirkulierenden Immunkomplexen, beim Sjögren-Syndrom häufig Cryoglobuline, ausgelöst.

Die Immunkomplexe binden an Epithelzellen der Niere, aktivieren das Immunsystem und eine Kleingefäßvaskulitis bildet sich. Die MPGN ergibt sich erst später im Krankheitsverlauf als die interstitielle Verlaufsform und ist mit der Lymphomentstehung assoziiert. Klinisch treten Hämaturie, Proteinurie, ein Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) als auch Hypertension auf (24).

### **Pulmonale Beteiligung**

Neben der Niere ist auch der Respirationstrakt ein häufiges vom Sjögren-Syndrom befallenes Organsystem. Immerhin gehen Studien davon aus, dass bis zu 24% der Erkrankten von einer Beteiligung der Lunge betroffen sind (24).

Charakterisiert durch Husten und Dyspnoe ist die interstitielle Pneumonie (ILD) eine Ausprägung dieser Autoimmunopathie. Diese kommt durch lymphozytäre Infiltration des Lungengewebes zustande (25).

Die ILD ist jedoch nur ein Überbegriff für eine Vielzahl von fibrosierenden Lungenerkrankungen. Die Krankheitsbilder sind sehr heterogen, zeichnen sich aber durch eine Schädigung des Lungeninterstitiums aus, welche durch narbige Umwandlung zu einer restriktiven Ventilationsstörung führt (1).

Sowohl ein langer Krankheitsverlauf als auch ein später Krankheitsbeginn erhöhen das Risiko einer Lungenbeteiligung stark. Auch das männliche Geschlecht und Nikotinabusus stellen einen nicht zu vernachlässigenden Risikofaktor dar (26).

Neben der ILD zeigt sich das Sjögren-Syndrom in vielen Fällen als follikuläre Bronchiolitis. Hierbei handelt es sich um eine polyklonale B-Zell-Hyperplasie im Bereich des bronchusassoziierten lymphatischen Gewebes (BALT) (27).

### **Nervale Beteiligung**

Beim pSS leiden in etwa 20% der Betroffenen an einer nervalen Krankheitsbeteiligung, die der Sicca-Symptomatik vorausgehen und als erstes Symptom augenscheinlich werden kann.

Sowohl das zentrale Nervensystem (ZNS) als auch das periphere Nervensystem (PNS) können betroffen sein. Überwiegend kommt es jedoch zu Ausprägungen im PNS.

Im peripheren Nervensystem zeigt sich eine breite Palette verschiedener Manifestationen des Sjögren-Syndroms. Am häufigsten sind hier sowohl die Small-Fiber- als auch die sensorisch-ataktische Neuropathie anzuführen.

Die Small-Fiber Neuropathie zeichnet sich durch symmetrische distal-betonte Dysästhesien mit Parästhesien aus. Neben Allodynien und Hyperalgesien ist eine unauffällige elektrophysiologische Messung zu beobachten (28)

Die sensorisch-ataktische Neuropathie hingegen kommt durch eine T-Zell-Infiltration des Spinalganglions mit dem Verlust von Nervenzellstrukturen als Folge zustande. Die PatientInnen erleiden Verluste in der Propriozeption (Tiefensensibilität). Die entstehende Einschränkung der Kinästhesie (Körperbewegungen wahrnehmen und steuern) resultiert in einer Ataxie, Schwierigkeiten in der Feinmotorik und in reduzierten bis hin zu völlig fehlenden Reflexen (28, 29).

Prinzipiell können alle Strukturen des ZNS vom Sjögren-Syndrom erfasst werden. Eine Beteiligung des ZNS ist zwar seltener, führt aber zu schwererer Behinderung. Die Neuromyelitis optica (NMO) ist neben der transversen Myelitis nur ein Beispiel für eine große Varietät von Manifestationen (28).

### **Hämatologische Beteiligung**

Eine der wohl schwersten Komplikationen des pSS stellt das Auftreten eines Lymphoms dar, welches bei 5% der PatientInnen entsteht.

Meist entwickelt sich ein low-grade B-Zell Non-Hodgkin Lymphom (NHL). Dieses tritt vorwiegend in Organen mit starker Krankheitsaktivität auf. So sind die Speicheldrüsen die am häufigsten betroffenen Regionen (30).

Die entstehenden NHL weisen meist einen indolenten Krankheitsverlauf, ohne das Auftreten einer B-Symptomatik, auf. Nur in etwa 10% der Lymphome dedifferenzieren weiter in ein High Grade Lymphom und erleben einen aggressiven Verlauf. Generell ist das Auftreten eines NHL bei pSS-PatientInnen mit einer guten Prognose assoziiert. So wird das 3-Jahres-Gesamtüberleben mit 97% angegeben (31).

Als Risiko für die Entstehung kann sowohl eine persistierende Schwellung der Speicheldrüsen, Lymphadenopathien als auch die palpable Purpura gesehen werden. Auch eine Leukopenie, Kryoglobulinämie sowie ein erniedrigter C4-Komplementspiegel erhöhen

die Wahrscheinlichkeit der Lymphomentstehung. Der Nachweis von ektope Keimzentren in der Speicheldrüsenbiopsie ist ebenfalls ein Prädiktor (31).

### **Muskuloskelettale Beteiligung**

Der Großteil der PatientInnen mit Sjögren-Syndrom wird von muskuloskelettaler Beteiligung erfasst. So ist sowohl eine Arthralgie, Myalgie als auch die, für rheumatologische Erkrankungen typische Morgensteifigkeit ein häufiges Begleitmerkmal des SS. Eine Arthritis kommt in diesem Zusammenhang seltener vor. Entsteht jedoch eine Gelenkentzündung, ist diese meist symmetrisch und mono- oder oligoartikulär. Der Großteil der pSS-assoziierten Arthritiden betrifft sowohl die proximalen interphalangealen als auch die metacarpophalangealen Gelenke und wirkt dort nicht erosiv (32).

Neben den Gelenken kann auch das muskuläre System mitbetroffen sein. So sind Myalgien und generelle Muskelschwäche eine weitere häufige extraglanduläre Manifestation (33).

Neben den oben angeführten Manifestationen des Sjögren-Syndroms sind sowohl gastrointestinale und kardiale als auch dermatologische Beteiligungen möglich (14).

## **1.5 Klassifikationskriterien und Diagnostik**

In der Klassifikation des Sjögren-Syndroms herrschte lange Zeit Uneinigkeit. So wurden zeitweise bis zu elf verschiedene Klassifikationskriterien verwendet. Seit 2016 gibt es nun international verwendete und validierte Klassifikationskriterien. Diese wurden in einem Zusammenschluss der „European League Against Rheumatism (EULAR)“ und des „American College of Rheumatology (ACR)“ erarbeitet (34). Der Algorithmus basiert auf der Summation von fünf Bestandteilen. Grundvoraussetzung für die Anwendbarkeit ist die positive Beantwortung einer der drei Fragestellungen bezüglich der okulären oder oralen Symptome (14, 34). Individuen mit einem totalen Score  $\geq 4$  erfüllen die Kriterien und qualifizieren sich für die Klassifikation ihrer Erkrankung als primäres Sjögren-Syndrom (vgl. Tabelle 1). Weiters ist die Erfüllung von Kriterium vier oder sechs obligat.

PatientInnen, die keinerlei Sicca-Symptomatik aufweisen, können dennoch die Kriterien erfüllen, wenn drei von vier der objektiven Kriterien (III-VI) nachgewiesen werden.

Tabelle 1: Klassifikationskriterien, nach: (35)

<b>I. Okuläre Symptome: eine positive Antwort auf mindestens eine von drei validierten Fragen:</b>
1. Haben Sie länger als 3 Monate täglich eine andauernde, beeinträchtigende Augentrockenheit?
2. Haben Sie öfter das Gefühl, Sand oder Grieß im Auge zu haben?
3. Benutzen Sie mehr als dreimal täglich Tränenersatzmittel
<b>II. Orale Symptome: eine positive Antwort auf mindestens eine von drei validierten Fragen:</b>
1. Haben Sie länger als 3 Monate täglich das Gefühl von Mundtrockenheit?
2. Haben Sie im Erwachsenenalter wiederkehrend oder andauernd geschwollene Speicheldrüsen gehabt?
3. Trinken Sie häufig Flüssigkeit, um das Schlucken trockener Speisen zu erleichtern?
<b>III. Okuläre Zeichen: objektive Sicherung okulärer Beteiligung definiert als positives Ergebnis mindestens eines der beiden folgenden Tests:</b>
1. Schirmer-I-Test, ohne Lokalanästhetikum durchgeführt ( $\leq 5$ mm in 5 min)
2. Bengalrosa-Färbung oder Fluorescein-Färbung ( $\geq 4$ gemäß van Bijstervelds Punktesystem)
<b>IV. Histopathologie: fokale lymphozytäre Sialoadenitis in den kleinen Speicheldrüsen mit einem Fokus-Score <math>\geq 1</math></b>
<b>V. Speicheldrüsenbeteiligung: objektive Sicherung einer Speicheldrüsenbeteiligung, definiert als positives Ergebnis mindestens eines der folgenden diagnostischen Tests:</b>
1. Messung des unstimulierten gesamten Speichelflusses ( $\leq 1,5$ ml in 15 min)
2. Parotissialografie (diffuse Sialektasien ohne Okklusion des Hauptgangs)
3. Speicheldrüsenzintigrafie (verzögerte Aufnahme, verminderte Konzentration und/oder verzögerter Abstrom des Nuklids)
<b>VI. Nachweis von Antikörpern gegen Ro/SSA und/oder La/SSB</b>

Ausgeschlossen von diesem Algorithmus sind PatientInnen mit vorangegangener Bestrahlung von Kopf- und Halsregion, Hepatitis-C-Infektion, einem Lymphom in der Vorgeschichte, Sarkoidose, AIDS, Graft-versus-host-Erkrankung sowie bei der regelmäßigen Anwendung anticholinergischer Substanzen (35).

Auf die einzelnen Bestandteile der Klassifikation wird im folgenden Kapitel näher eingegangen.

### 1.5.1 Serologie

Die Klassifikationskriterien 2016 involvieren zwei Antikörper: Ro/SSA und La/SSB. Neben diesen beiden Antikörpern sind bei PatientInnen, die am pSS leiden typischerweise auch die Konzentrationen von Antinukleären Antikörpern (ANA) und von Rheumafaktoren (RF) erhöht. Wegen ihrer zu niedrigen Spezifität werden sowohl die ANAs als auch die RF aus den EULAR/ACR Klassifikationskriterien exkludiert (36).

Grundsätzlich gehören die Ro- und La-Antikörper zur Gruppe der Antikörper gegen „extrahierbare nukleäre Antigene“ (ENA). Der Name dieser Autoantikörper leitet sich jeweils von den ersten Buchstaben der Vornamen derjenigen PatientInnen ab, bei denen diese Proteine erstmals nachgewiesen werden konnten (1).

Der SS-A/Ro- Antikörper (Sjögren-Syndrom Antigen A) ist aus zwei Polypeptidketten (52 und 60 kDa) in Kombination mit zytoplasmatischer RNS (Ribonukleinsäure) aufgebaut. Das SS-B/La- Protein (Sjögren-Syndrom Antigen B) hingegen ist mit RNS-III-Polymerase Transkripten verbunden. Beide Antikörper lassen sich beim Sjögren-Syndrom teilweise auch schon vor dem Erkrankungsbeginn nachweisen und es besteht eine Assoziation sowohl mit früherem Krankheitsbeginn, extraglandulärer Manifestation als auch mit intensiverer lymphozytärer Infiltration des glandulären Gewebes (3, 37).

Betont werden muss, dass ein alleiniger Nachweis von Ro/SSA und La/SSB Antikörpern keine sofortige Diagnosestellung erlaubt. Sowohl bei völlig gesunden Individuen als auch bei anderen Immunerkrankungen wie SLE können diese erhöht sein (38).

Im Rahmen der serologischen Untersuchung der PatientInnen werden ebenfalls die freien Leichtketten beurteilt. Diese sind Bestandteile von Immunglobulinen (Antikörpern) und werden gleich wie diese von Plasmazellen produziert und sezerniert. Es treten zwei Isotypen, welche als Kappa ( $\kappa$ ) bzw. Lambda ( $\lambda$ ) bezeichnet werden auf. Die freie Leichtkette  $\kappa$  tritt als Monomer auf, während die freie Leichtkette  $\lambda$  überwiegend ein Dimer bildet.

Neben der Bindung in Immunglobulinen liegt eine geringe Menge an freien leichten Ketten ungebunden im Blut vor, die bei gewissen Erkrankungen wie dem Sjögren-Syndrom und generell Autoimmunerkrankungen oder dem Multiplen Myelom, chronischen Infektionen und Lebererkrankungen erhöht sein können.

Dies kann zur Schädigung von Nieren und anderen Organen führen. Daher werden freie Leichtketten als Biomarker für die Diagnose und Verlaufskontrolle von Erkrankungen eingesetzt, bei denen eine gesteigerte Produktion von Antikörpern vorliegt (39).

### **1.5.2 Klinische Speichelsrüentests**

Einen fundamentalen Bestandteil in der Diagnostik des Sjögren-Syndroms stellen die Tests zur Abklärung der Sicca-Symptomatik dar. Diese werden in den folgenden Kapiteln näher beschrieben.

#### **1.5.2.1 Saxon Test**

Durch den Saxon-Test ist eine Quantifizierung der Trockenheitssymptome möglich. Die PatientInnen kauen für exakt zwei Minuten auf einem davor abgewogenen, sterilen Gaze-Tupfer. Der Tupfer wird anschließend erneut gewogen und die Differenz der beiden Werte kann als Maß für die im Mund vorhandene Speichelmenge angesehen werden. Als pathologisch sind Werte  $<2,75$  g/2min anzusehen (40).

#### **1.5.2.2 Schirmer Test**

Neben dem Saxon-Test ist der Schirmer-Test eine weitere Option in der Diagnostik und Verlaufskontrolle des Sjögren-Syndroms.

Ein steriler Streifen Papier wird im lateralen Drittel des unteren Lides beider Augen platziert. Der Streifen wird für fünf Minuten im Auge belassen. Anschließend findet eine Längenmessung des, durch die Tränenflüssigkeit angefeuchteten Anteils statt. Werden Werte  $< 5$  mm/5min bei einem oder beiden Augen abgelesen, ist der durchgeführte Test als positiv zu werten (34).

Weitere Tests zur Quantifizierung der Trockenheit stellen die Messung des unstimulierten, gesamten Speichelflusses und die Speicheldrüsenzintigraphie dar (41).

### **1.5.3 Speicheldrüsenbiopsie**

Um die Diagnose eines pSS abzusichern, bietet sich die Möglichkeit der Durchführung einer Speicheldrüsenbiopsie. Auch für die Abgrenzung eines primären Sjögren-Syndroms gegenüber anderen mit einer Sicca-Symptomatik einhergehenden Pathologien (Sarkoidose, IgG4-assoziierte Erkrankung), sowie gegenüber dem sekundären Sjögren-Syndrom kann die Speicheldrüsenbiopsie verwendet werden (34, 42).

Der ambulant durchgeführte Eingriff wird an der Unterlippe vorgenommen und erlaubt eine Bestimmung des Fokus-Scores nach Chisholm und Mason. Liegt der Fokus-Score  $\geq 1$  so kann mit einer Spezifität von 82% und einer Sensitivität von 100% von einem Sjögren-Syndrom ausgegangen werden (35, 43).

#### **1.5.4 Messung der Krankheitsaktivität**

In der Diagnostik und Verlaufskontrolle des Sjögren- verschiedene Tests zur Messung der subjektiven und objektiven Krankheitsaktivität verwendet. Die bekanntesten und am verbreitetsten sind der „EULAR SS Disease Activity Index (ESSDAI)“ und der „EULAR Sjögren’s Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI)“.

Der ESSDAI Score wurde 2009 entwickelt und kombiniert 12 Domänen. Nach Organsystemen wird bewertet: Respirationstrakt, Niere, Haut, peripheres und zentrales Nervensystem, Gelenke, Muskulatur, Drüsen, Konstitution, Lymphadenopathie sowie Hämatologie und eine sogenannte biologische Domäne. Je nach Aktivität wird jeder dieser Unterpunkte in drei bis vier Levels unterteilt und bepunktet. Der ESSDAI errechnet sich durch die Multiplikation der Aktivitätslevels mit den spezifischen Gewichtungen der vorliegenden Domänen. Der maximal erreichbare Wert ist hierbei 123 (minimal 0). Ein ESSDAI  $< 5$  ist per definitionem eine niedrige Krankheitsaktivität, ein ESSDAI  $\geq 5$  wird bereits als moderate Krankheitsaktivität angesehen. Ziel der Einführung des ESSDAI war die Etablierung eines standardisierten Instruments für die Evaluation der systemischen Krankheitsaktivität sowohl für die tägliche Praxis als auch in klinischen Studien (44).

Im Gegenzug dazu setzt sich der ESSPRI aus drei subjektiven zu beantwortenden Fragen bezüglich der Trockenheit, Fatigue und Schmerz zusammen. Diese werden von den PatientInnen jeweils auf einer Skala von 0-10 angegeben und schlussendlich addiert (minimal 0 bis maximal 30 Punkte). Der „patient acceptable symptom state (PASS)“ wird als ein ESSPRI  $< 5$  definiert und gibt jenen Zustand, den PatientInnen als akzeptabel betrachten an (45).

Der ESSPRI quantifiziert somit die subjektiven Symptome des Sjögren-Syndroms benutzerfreundlich und ist niederschwellig anwendbar (46).

Sowohl für den ESSDAI als auch den ESSPRI konnte eine hohe Reproduzierbarkeit und hohe Validität nachgewiesen werden (47).

Weitere Scores, wie der “Primary Sjögren's Syndrome Quality of Life Questionnaire (PSSQoL)“ wurden entworfen, um die in den anderen Indices zu kurz kommende health-related quality of life (HRQL) zu berechnen. Die HRQL ist aufgrund ihrer multidimensionalen Natur schwierig zu bestimmen. Die krankheitsbedingte Belastung der PatientInnen ergibt sich beim Sjögren-Syndrom vor allem aus einer Kombination von Trockenheit, chronischen Schmerzen, Fatigue, neuropsychiatrischen Symptomen sowie durch glanduläre und extraglanduläre Manifestationen.

Es geben immerhin 70-80% der PatientInnen an, von derartigen Anzeichen betroffen zu sein. Die Trias Trockenheit, Fatigue und Schmerz tritt dabei sehr häufig auf und hat einen stark negativen Einfluss auf die Lebensqualität (14).

Durch den PSSQoL kann eine Bewertung des HRQL vorgenommen werden. Der PSSQoL besteht aus 25 Unterkategorien. Dabei handelt es sich im näheren um: die Stärke der angegebenen Schmerzen; Schmerzen in Gelenken; wiederkehrende, wandernde Schmerzen; dem Auftreten von Verdauungsproblemen (Verstopfung &/oder Magen/Bauchschmerzen); Trockenheit im Mund sowie zusätzlicher oraler Symptomatik; Trockenheit in den Augen sowie zusätzlicher okulärer Symptomatik; Trockenheit der Haut sowie zusätzlicher dermatologischer Symptomatik; Trockenheit im Nasenbereich sowie zusätzlicher Symptomatik; Scheidentrockenheit sowie zusätzlicher gynäkologischer Symptomatik als auch Unterkategorien zur subjektiven Einschätzung der Lebensqualität und Alltagsaktivität. Es können Werte zwischen 0 und 97 angenommen werden, wobei höhere Werte größere Einschränkungen der Lebensqualität bedeuten (48, 49).

### **1.5.5 Bildgebung beim Sjögren-Syndrom**

Die Magnetresonanztomographie (MRT) stellt in der Diagnostik und Verlaufskontrolle des Sjögren-Syndroms nur eine untergeordnete Rolle dar. Zwar können vor allem in T2-gewichteten Aufnahmen Veränderungen an den Speicheldrüsen detektiert werden, diese haben jedoch im klinischen Alltag aufgrund des hohen Aufwands und der Kosten des MRTs im Vergleich zu einer Ultraschalluntersuchung wenig Relevanz. Einzig bei Staging-Untersuchungen oder in der Abklärung tief-gelegener Sjögren-Syndrom assoziierter Lymphome kommt die Magnetresonanztomographie zum Einsatz (50, 51).

Speicheldrüsenszintigraphie und -sialographie sind in der Diagnostik des SS mittlerweile überholt. In Studien konnte eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von nur etwa 50%

nachgewiesen werden. Die niedrige Spezifität ergibt sich vor allem durch die Problematik, dass eine ätiologische Unterscheidung bei glandulärer Funktionseinschränkung schwer vorgenommen werden kann (50).

Eine genaue Beschreibung der Rolle des Ultraschalls beim Sjögren-Syndrom, findet sich im Kapitel 1.8 Speicheldrüsenultraschall.

## **1.6 Prognose & Mortalität**

Die Langzeitprognose für PatientInnen mit pSS ist bis heute nicht klar. Das erwartete fünf und zehn Jahresüberleben nach Erhalt einer pSS Diagnose beläuft sich auf 95% und 90% (52).

Generell konnte gezeigt werden, dass das Sjögren-Syndrom zu keiner erhöhten Mortalität führt. Einzig PatientInnen mit extraglandulärer Beteiligung, Vaskulitis, niedrigen Komplementfaktorkonzentrationen sowie mit einer Kryoglobulinämie scheinen ein etwas höheres Sterberisiko im Vergleich zur gesunden Bevölkerung aufzuweisen und benötigen daher ein engmaschiges Follow-up. Neben diesen stellt auch ein höheres Alter bei Diagnosestellung einen Risikofaktor für erhöhte Mortalität dar (53).

Allgemein sind für die erhöhte Mortalität vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen, Infektionen und Malignome verantwortlich(54).

## **1.7 Therapie**

Die moderne Behandlung des Sjögren-Syndroms konzentriert sich auf die symptomatische Kontrolle der Exokrinopathie und der extraglandulären Manifestationen. Primär sollte laut der EULAR SS Taskforce die Therapie der Trias-Trockenheit, Fatigue und Schmerz im Fokus stehen. Eine kurative Therapiemöglichkeit gibt es beim Sjögren-Syndrom nicht (55).

Die Betreuung Betroffener gestaltet sich als sehr vielschichtig und benötigt daher einen interdisziplinären Ansatz. Die Zusammenarbeit verschiedenster Fachrichtungen (Rheumatologie, Zahnheilkunde, Allgemeinmedizin, Ophthalmologie) ist gefordert, um eine optimale Versorgung zu gewährleisten und die Lebensqualität hochzuhalten (14).

### 1.7.1 Sicca Therapie

Einen wichtigen Teil in der Behandlung des SS stellt die ausreichende Versorgung der von Trockenheit betroffenen Körperregionen dar. Obwohl keine der Behandlungsoptionen die glanduläre Funktion wiederherstellen kann, ergibt sich durch eine suffiziente Therapie der Sicca-Symptome eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität ohne signifikante Nebenwirkungen (55, 56). Hierbei wird in erster Linie auf eine Präservation, Substitution und Stimulation der glandulären Sekretion bei gleichzeitiger Reduktion der lokalen Entzündung gesetzt (14).

Karies und Parodontitis sind häufige Begleitsymptome des SS, weshalb eine gründliche Mundhygiene, regelmäßige zahnärztliche Kontrollen und eine prophylaktische Verwendung antimikrobieller Mundspülungen wie Chlorhexidin einen erheblichen Beitrag zum Erhalt des Gebisses haben können (57). Maßnahmen zur Stimulation des Speichelflusses, wie Kaugummi kauen oder genügende Wasserzufuhr tragen weiter einen Teil dazu bei. Reicht dies nicht mehr aus, können Muskarinrezeptoragonisten wie Pilocarpin verwendet werden, um die Restfunktion der Speicheldrüsen zu nutzen. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Verwendung artifizieller Speichelsubstitute (58, 59). Generell sollte auf Tabakrauchen, Alkohol sowie auf Medikamente mit xerogenen Nebenwirkungen (Diuretika, Antihypertensiva etc.) verzichtet werden, um die Situation nicht weiter zu verschlimmern (59).

Die häufig auftretende Augentrockenheit kann durch die Verwendung von Augentropfen oder Salben gelindert werden. Studien haben gezeigt, dass eine regelmäßige Anwendung bessere Resultate erzielt als eine sporadische (60).

Die PatientInnen sollen weiters windige und sehr trockene Umgebungen meiden und nach Möglichkeit Schutzbrillen tragen (60).

Neben diesen allgemeinen Maßnahmen spielt die Verwendung von oral eingenommenen Muskarinrezeptoragonisten wie Pilocarpin und Cevimeline auch für die Behandlung der Trockenheit der Augen eine Rolle (55, 61).

Eine Keratokonjunktivitis sicca ist charakterisiert durch Inflammation der okulären Oberfläche und kann demnach mit topischen Steroiden gut behandelt werden (60).

Für die Sicca-Symptome der Vaginalschleimhaut hat sich die Verwendung einer Lokalthherapie mit Östrogencremen bewährt (58).

### **1.7.2 Systemische Therapie des Sjögren-Syndroms**

Bis heute sind die Therapieempfehlungen für systemische Ausprägungen des Sjögren-Syndroms hauptsächlich empirisch und basieren auf Managementstrategien für andere Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis, wie der Rheumatoiden Arthritis oder dem SLE (14).

#### **Methotrexat und synthetische DMARDs**

DMARDs (Disease-modifying anti-rheumatic drugs) werden als erste Therapie bei systemischen Manifestationen verabreicht. Hier hat sich vor allem Hydroxychloroquin (HCQ) als first-line Therapie für muskuloskeletale Beschwerden herauskristallisiert. Ist das Ansprechen auf HCQ allein nicht ausreichend, ist die Kombinationstherapie mit dem günstigen und gut erforschten Methotrexat (MTX) eine Behandlungsmöglichkeit, die vor allem bei PatientInnen mit starker Arthritis zum Einsatz kommt.

Azathioprin und Mycophenolat sind Mittel, die vor allem bei Lungen- und Nierenbeteiligung eingesetzt werden (55, 58).

#### **Glukocorticoide**

Glukocorticoide spielen in der Behandlung des Sjögren-Syndroms nur eine untergeordnete Rolle und sind für unkomplizierte Verlaufsformen der Erkrankung nicht indiziert. Verwendung finden niedrig-dosierte Glukocorticoide einzig bei Therapieversagen anderer DMARDs oder bei besonders schwerwiegenden Fällen extraglandulärer Manifestation (55, 58). Eine langfristige Verwendung dieser Medikamentenklasse führt allerdings zu systemischen Nebenwirkungen, weshalb sie nur kurze Zeit angewendet werden sollten (62).

#### **Biologika (biologische DMARDs)**

Biologika sind Medikamente, die bei Wirkungslosigkeit konventioneller Therapien eingesetzt werden. Die Entwicklung dieser Medikamentenklasse beruht auf bekannten pathogenetischen Konzepten des Sjögren-Syndroms, wodurch sie primär gegen B-Lymphozyten gerichtet sind (55). Sowohl hohe Kosten, parenterale Gabe als einzige

Applikationsform sowie das erhöhte Risiko von Infektionskrankheiten durch Immunsuppression sind Nachteile der Biologika (63).

Rituximab, ein Anti-CD20-Antikörper, und Belimumab, ein BAFF- Inhibitor (B-Zell Aktivierungsfaktor) sind die zwei am häufigsten eingesetzten Substanzen. TNFalpha-Inhibitoren (Infliximab, Etanercept) werden in der Behandlung des Sjögren-Syndroms nicht angewandt, außer beim Vorliegen eines Overlap-Syndroms in Kombination mit einer Rheumatoiden Arthritis (58).

## **1.8 Speicheldrüsenultraschall**

Die Ultraschalluntersuchung ist eine kostengünstige, nicht-invasive und schnell durchführbare diagnostische Methode, die in der Medizin breite Anwendung findet. Daher wird die Ultraschalluntersuchung auch häufig in der Rheumatologie verwendet.

### **1.8.1 Anatomie der Speicheldrüsen**

Der Mensch besitzt drei paarig angeordnete Speicheldrüsen, die gemeinsam in etwa 90% des Speichels produzieren. Gereiht nach Größe handelt es sich hier um die Glandula Parotis (PG, Ohrspeicheldrüse), die Glandula Submandibularis (SMG, Unterkieferspeicheldrüse) und die Glandula Sublingualis (SLG, Unterzungenspeicheldrüse). Neben diesen finden sich eingelassen in die Mukosa in fast allen Bereichen der Mundhöhle weitere kleine Speicheldrüsen (64, 65).

Architektonisch sind alle drei Hauptdrüsen aus baumartig-verzweigten Drüsenausführungsgängen gebaut und münden in die Mundhöhle. Die Speichelproduktion obliegt den sekretorischen Endstücken (Acini) (65).

Der Hauptausführungsgang der Parotis wird als Stensen Gang (Ductus parotideus) bezeichnet. Nach dem Austritt am oberen Pol der PG verläuft er über den Musculus Masseter und erreicht nahe des zweiten maxillären Molaren die Mundhöhle. Aufgrund der anatomischen Nähe des Stensen-Ganges zum Nervus facialis stellt eine periphere Facialisparesie eine gefürchtete Komplikation von Eingriffen an der Parotis dar (66).

Die Unterkieferspeicheldrüse mündet direkt unter der Zunge in der sublingualen Caruncula. Der Hauptausführungsgang der SMG wird Wharton-Gang genannt.

Im Gegenzug dazu besitzt die Glandula Sublingualis mehrere kleine Ausführungsgänge, die als Rivinus-Gänge bezeichnet werden (67).

Um eine optimale Sekretionsleistung zu erbringen, sind die Speicheldrüsen stark vaskularisiert und innerviert. Sowohl das parasympathische Nervensystem als auch das sympathische Nervensystem tragen zu der Regulierung der Speichelproduktion bei. Während durch sympathische Fasern ein proteinreicher und zäher Speichel gebildet wird, regen parasympathische Fasern die Herstellung von wässrigem Speichel an. Durch sympathische Innervation wird die Sekretion darüber hinaus reduziert (68).

Durch die Vielzahl an Funktionen unterstützt der produzierte Speichel nicht nur den Schluckakt durch mechanische Prozessierung der Nahrung, sondern bewirkt darüber hinaus eine verbesserte Gleitfähigkeit des Nahrungsbreis. Neben diesen Aufgaben sind im Speichel antimikrobielle Bestandteile enthalten, die die orale Homöostase aufrecht erhalten und für die Remineralisation der Zähne ein zentraler Bestandteil sind (67).

### **1.8.2 Allgemeines zum Ultraschall**

Die Sonographie ist ein Schnittbildverfahren, das mit Hilfe von Ultraschallwellen (Echo) die Morphologie eines Gewebes oder Organs darstellen kann. Generell sind Ultraschallwellen, erzeugt durch den piezoelektrischen Effekt im Schallkopf, im hochfrequenten Spektrum angesiedelt.

Physikalisches Grundprinzip ist die Ausbreitung einer Ultraschallwelle in einem Gewebe, wobei es beim Durchtritt zu Schwächungen und Ablenkungen kommt. Das Ultraschallgerät misst diese Abschwächung und erlaubt dadurch einen Blick ins Innere des Gewebes. Die Schwächung ist umso größer, je dichter das zu durchdringende Gewebe oder je schlechter die Komprimierbarkeit des Gewebes ist. Durch diese Abschwächung bzw. Absorption der Schallwellen wird ihre kinetische Energie in Wärme umgewandelt, wobei es allerdings zu keiner nennenswerten Hitzeentwicklung im Gewebe selbst kommt.

Die Schallwellen werden darüber hinaus von Brechung und Reflexion beeinflusst. So treten diese an Grenzflächen verschiedener Gewebe auf und stehen in Abhängigkeit von der Differenz der Impedanzen. Handelt es sich um sehr starke Unterschiede, ist auch eine komplette Reflexion der Schallwelle möglich. Folglich findet dorsal dieses Gewebes eine Schallauslöschung statt, die als dorsaler Schallschatten bezeichnet wird.

Treffen Schallwellen auf Strukturen kleiner als ihre Wellenlänge, werden sie in alle Richtungen abgelenkt. Diese sogenannte Streuung lässt Kontrast und Detailerkennung sinken.

Als Divergenz wird das Phänomen bezeichnet, dass mit wachsender Entfernung Schallwellen auseinanderlaufen. Die Form bzw. Krümmung des Schallkopfes ist hierfür mitentscheidend.

Schließlich werden die reflektierten Ultraschallwellen anhand ihres zeitlichen Eintreffens am Schallkopf und ihrer Amplituden ausgewertet und ein Bild entsteht (69, 70).

Beim Muskel- und Gelenksultraschall sind vor allem die Modi B-Mode und der Colour/Power-Doppler in Verwendung. Während beim B-mode die Amplitude des zurückgeworfenen Echos als Grauwert (grey scale) dargestellt wird, wird beim Colour/Power-Doppler-Methode die Perfusion des Gewebes sichtbar (71).

Eine entscheidende Rolle in der Ultraschalldiagnostik spielt die richtige Auswahl der verwendeten Schallköpfe. Für oberflächliche Strukturen, werden bevorzugt höher-frequente Schallköpfe verwendet. Für tiefer gelegene Strukturen bieten sich niedrig-Frequenz Schallköpfe (3.5–5 MHz) an, da wie oben beschrieben niedrig frequente Schallwellen bei der Durchdringung von Gewebe eine geringe Abschwächung erfahren und somit tiefer eindringen können. Diese werden vor allem bei der Untersuchung von großen Gelenken wie der Schulter oder der Hüfte verwendet (71, 72).

### **1.8.3 Speicheldrüsenultraschall beim Sjögren-Syndrom**

Über die Wertigkeit von Ultraschalluntersuchungen in der Diagnostik des Sjögren-Syndroms wurde und wird bis heute viel diskutiert. Aufgrund fehlender einheitlicher Scoring-Systeme waren in vergangener Zeit Ultraschallmessungen zentrumsübergreifend schwer vergleichbar und die Entstehung von aussagekräftigen Studien wurde dadurch stark beeinträchtigt. Zu geringe Patientenzahlen und die Verwendung unterschiedlicher Ultraschallgeräte und -schallköpfe erschwerte darüber hinaus die Interpretation und Generalisierung der erlangten Ergebnisse. Wegen dieser Umstände hat der Speicheldrüsenultraschall (SGUS) auch bei Herausgabe der neuen EULAR/ACR-Klassifikationskriterien für das pSS im Jahr 2016 keinen Einzug gehalten (73).

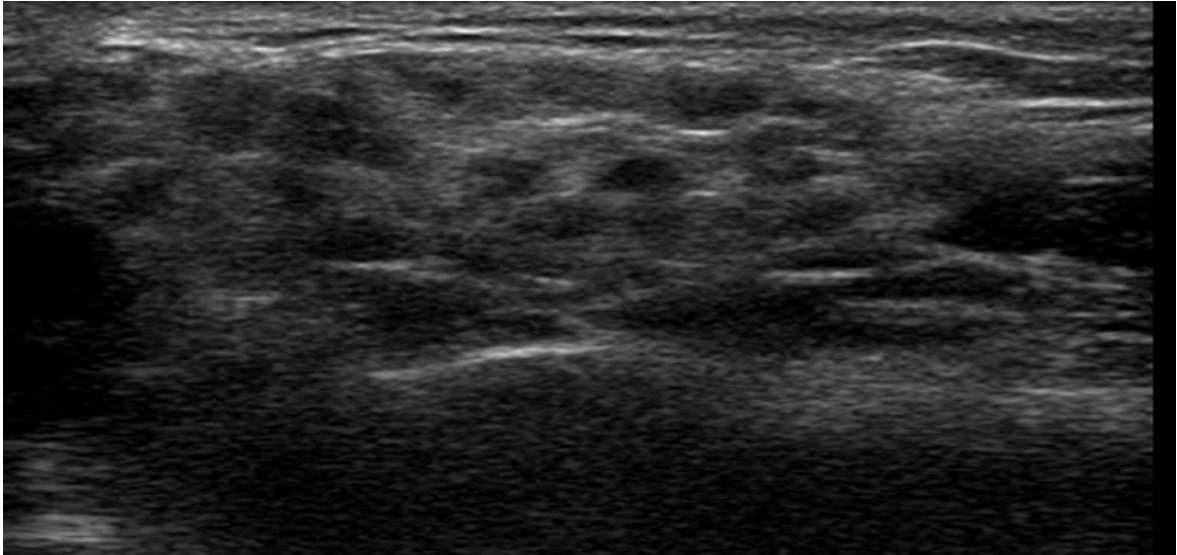
Neuere Studien wie die von LeGoff et al. demonstrieren jedoch, dass durch eine Integration des SGUS in den Diagnoseprozess eine erhöhte Sensitivität im Gegenzug zur

herkömmlichen Befundung erreicht werden kann. So steigert sich die Sensitivität einer Diagnosestellung von 87,4% ohne Verwendung einer Speicheldrüsenultraschalluntersuchung hin zu 91,1% unter Zuhilfenahme der SGUS (74). Generell konnte dem Speicheldrüsenultraschall eine hohe Spezifität und eine gute Sensitivität attestiert werden (75).

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine Assoziation zwischen der Histologie der Speicheldrüsen und dem Score der Ultraschalluntersuchung besteht. So zeigten PatientInnen mit stärkeren Veränderungen im Ultraschall auch deutlich mehr Auffälligkeiten in der histologischen Beurteilung von Biopsaten der Speicheldrüsen (76). Neben diesen Aspekten bewies der SGUS eine ähnliche diagnostische Genauigkeit im Vergleich zu anderen Verfahren wie der Sialographie und Sialoszintigraphie, jedoch mit dem Vorteil geringerer Invasivität und einer Kostenersparnis (50).

Gesunde Speicheldrüsen weisen im Ultraschall ein homogenes und echoreiches Bild, das gut zu umgebender Muskulatur abgrenzbar ist, auf. Aufgrund ähnlicher sonographischer Morphologie ist ein Vergleich der Speicheldrüsen mit der Schilddrüse möglich. Dies ist vor allem sinnvoll, um etwaige Veränderungen der Morphologie der Speicheldrüsen leichter erkennen zu können und einen Vergleich zu gesundem Gewebe erheben zu können (77).

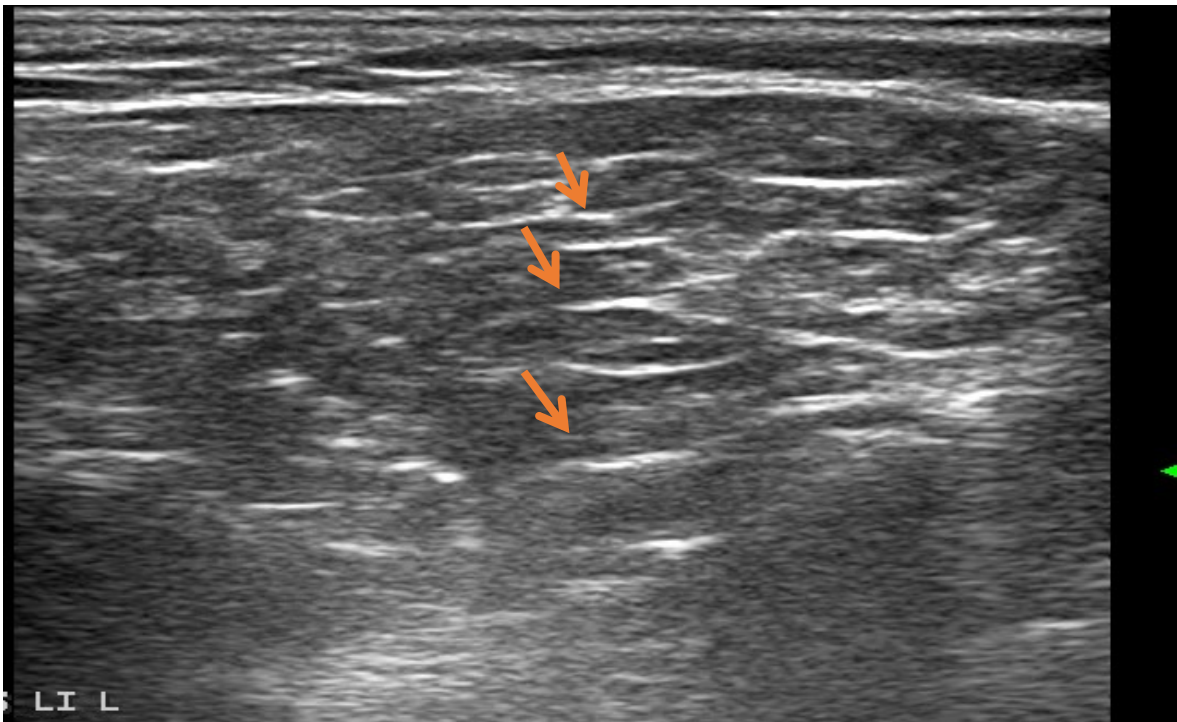
Als wichtigstes sonographisches Element des Sjögren-Syndroms wird die Inhomogenität des glandulären Parenchyms betrachtet. Hier wird vor allem die Anzahl der hypoechogenen oder komplett echofreien Areale gewertet. Wie in Abbildung 1 erkennbar, können diese die gesamte Oberfläche der Drüse einnehmen. So stellen die hypoechogenen Zonen einen optimalen Marker für das Ausmaß der Beeinträchtigung der glandulären Strukturen dar und dienen als verlässlichstes Charakteristikum zur Unterscheidung von anderen sonographisch ähnlich wirkenden pathologischen Konditionen, wie sie akute Entzündungen oder daraus resultierende Abszesse darstellen (73, 78).



*Abbildung 1: Parotis mit hypoechogenen Arealen*

Als Folge der autoimmun-vermittelten Schädigung tritt eine Fibrosierung der Speicheldrüsen auf. Diese ist im Ultraschall anhand hyperechogener Bänder (“streaks”) darstellbar (vgl. Pfeile in Abbildung 2). Durch diese Ablagerung von fibrösem Material kommt es in weiterer Folge zu einer Reduktion der glandulären Größe (75).

Darüber hinaus kann der SGUS zur Detektion von SS-assoziierten Lymphomen beitragen (79).



*Abbildung 2: fibrotische Veränderungen der Parotis*

#### 1.8.4 Ultraschallscores

Um eine einheitliche und validierte Bewertungsgrundlage für die Speicheldrüsen-sonographie in der Rheumatologie zu schaffen, wurde schon Mitte der 1990er Jahre begonnen, Ultraschallscores in der Diagnostik und der Verlaufskontrolle des Sjögren-Syndroms zu entwickeln. Auf Basis dieser Gedanken wurden in den folgenden Jahren eine Vielzahl verschiedener Scoring-Systeme geschaffen, wobei die bekanntesten und am breitesten verwendeten Ultraschall-Scores im folgenden Kapitel behandelt werden.

#### Hocevar-Score

Der Hocevar-Score ist ein 2005 von Hocevar et al. entwickeltes semiquantitatives Scoringssystem für die Bewertung der Veränderungen der Speicheldrüsen durch das Sjögren-Syndrom. In die Studie von Hocevar et al. wurden 218 PatientInnen mit klinisch begründetem Verdacht auf ein primäres Sjögren – Syndrom eingeschlossen.

Es werden, wie aus Tabelle 2 entnommen werden kann, für die beiden Parotiden und Submandibularen jeweils fünf Aspekte beurteilt. Somit ergibt sich nach Addition ein möglicher Wertebereich von 0 bis 48 Punkten. Beim Unterpunkt Hyperechogene Reflexionen werden für die Parotiden jeweils Werte zwischen 0 und 3 vergeben, während für die Submandibularen nur 0 oder 1 möglich ist (siehe Tabelle 2: Hocevar-Score, nach:(73).

Der „Cut-Off“-Wert für die Diagnosestellung wurde bei 17 gesetzt, da für Punktwerte  $\geq 17$  höhere Spezifität (98,7%) im Vergleich zu Werten von 0-16 erreicht werden konnte. Die Sensitivität für das Verfahren beträgt 58,8%. (73).

Tabelle 2: Hocevar-Score, nach:(73)

	Score	Definition
<b>Parenchymale Echogenität</b>	0	Ähnliche Echogenität wie Glandula Thyreoidea
	1	Veränderte Echogenität im Vergleich zur Glandula Thyreoidea
<b>Homogenität</b>	0	Homogene Drüse
	1	Milde Inhomogenität
	2	Deutliche Inhomogenität
	3	Stark inhomogene Drüse
	0	nicht vorhanden

<b>Hyperechogene Reflexionen: Glandula Parotis</b>	1	vereinzelt
	2	mehrere
	3	unzählige
<b>Hyperechogene Reflexionen: Glandula Submandibularis</b>	0	nicht vorhanden
	1	vorhanden
<b>Abgrenzbarkeit der Speicheldrüsen</b>	0	Klare, regulär definierte Grenzen
	1	Teilweise definierte Grenzen
	2	Schwer erkennbare Begrenzung
	3	Grenzen nicht erkennbar
<b>Auftreten hypoechogener Areale</b>	0	nicht vorhanden
	1	vereinzelt
	2	mehrere
	3	unzählige
<b>Ergebnisse (0-48)</b>	<b>Summe 0–16</b>	<b>→ Kein pSS</b>
	<b>Summe ≥ 17</b>	<b>→ pSS</b>

### Modifizierter DeVita-Score

Der 1992 von De Vita *et al.* entwickelte semiquantitative Score war lange Zeit der am weitesten verbreitete Ultraschallscore. Hier wird die Schwere der parenchymalen Inhomogenität mit 0 (normal) bis 3 (größte Veränderungen) bewertet (vgl. Tabelle 3). Dies wird für jede der vier großen Speicheldrüsen durchgeführt und anschließend addiert. So ergeben sich Werte zwischen 0 und 12.

Etabliert wurde der Score durch die Untersuchung einer Studienpopulation von 80 Personen mit bekanntem Sjögren – Syndrom. Verglichen wurden die so erlangten Werte mit denen einer gesunden Kontrollgruppe (n=90). Mit dieser Methode wird eine Sensitivität von 75,3% und eine Spezifität von 83,5% für die Detektion eines pSS erreicht (80).

Tabelle 3: Modifizierter DeVita-Score, nach: (80)

Score	Definitionen
<b>Grad 0</b>	Normales Parenchym
<b>Grad 1</b>	Milde Inhomogenität mit isolierten und kleinen hypoechogenen oder echofreien Arealen, keine hyperechogenen Bändern („streaks“)

<b>Grad 2</b>	Moderate Inhomogenität mit multipel verteilten hypoechogenen oder echofreien Arealen und/oder hyperechogenen Bändern („streaks“)
<b>Grad 3</b>	Starke Inhomogenität mit großen, konfluierenden hypoechogenen und echofreien Arealen und/oder diffus verteilten hyperechogenen Bändern („streaks“)

## **OMERACT-Score**

Zur Standardisierung der Bewertung des Ultraschallbildes beim Sjögren-Syndrom hat die „Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) ultrasound working group“ einen semiquantitativen Score entwickelt, der die Vergleichbarkeit von Ultraschalluntersuchungen sicherstellen soll. Weiters wurde in den OMERACT – Score erstmalig die Fibrosierung der Speicheldrüsen (Grad 3) integriert. Erst 2016 veröffentlicht, handelt es sich beim OMERACT-Score um den neuesten Ultraschallscore in der Diagnostik des Sjögren-Syndroms (81).

Wie in Tabelle 4 erkennbar ist, setzt sich der OMERACT-Score aus Werten zwischen 0 Punkten (normal) und 3 Punkten (starke Veränderungen) zusammen. Als „Cut-Off“-Wert für pSS wurde ein Score von  $>2$  in mehr als einer Speicheldrüse festgelegt. Dadurch ergibt sich eine Sensitivität von 72% und eine Spezifität von 91% für die Diagnose eines primären Sjögren-Syndroms (82).

Es wurden im Vorfeld bereits Studien durchgeführt, die den OMERACT-Score mit klinischen Parametern verglichen haben. Hier kann eine Studie von Schmidt et al. herangezogen werden, bei der der Zusammenhang zwischen Veränderungen der Speicheldrüsen im Ultraschall und serologischen Markern, Autoantikörpern und dem ESSDAI und ESSPRI anhand von 49 PatientInnen dargestellt wurde. In dieser dänischen Studie konnte gezeigt werden, dass abnorme SGUS mit erhöhten Ro- und La- Antikörper Werten einhergingen. Es konnte jedoch in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen dem OMERACT-Score und dem ESSPRI als auch ESSDAI hergestellt werden (83). Weiters kann die Studie von La Paglia et al. betrachtet werden, in der ebenso ein Speicheldrüsenultraschall durchgeführt und anschließend mit klinischen und laborchemischen Parametern (Schirmer Test, Ro-/La-AK und eine Evaluierung der Sicca-Symptomatik) verglichen wurde. In dieser 2020 publizierten Arbeit war ein Verhältnis

zwischen dem erhöhten Auftreten von Ro- und La-Antikörpern und signifikant schlechteren Ergebnissen des Speicheldrüsenultraschalls erhebbar (84).

*Tabelle 4: OMERACT-Score, nach:(81)*

<b>Score</b>	<b>Definitionen</b>
<b>Grad 0</b>	Normales Parenchym
<b>Grad 1</b>	Minimale Veränderung/Inhomogenität, keine hypoechogenen oder echofreien Areale
<b>Grad 2</b>	Moderate Veränderung/Inhomogenität mit fokalen hypoechogenen oder echofreien Arealen
<b>Grad 3</b>	Starke Veränderungen: diffuse Inhomogenität mit hypoechogenen oder echofreien Arealen über die gesamte Drüse verteilt oder Vorliegen einer fibrösen Drüse

## **1.9 Zielsetzung der Arbeit**

Hauptziel der Studie war die Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem OMERACT Ultraschall Score mit der Krankheitsaktivität gemessen am ESSDAI. Ein weiteres Ziel war die Beleuchtung des Zusammenhangs zwischen dem modifizierten DeVita – Score und dem ESSDAI als auch dem Verhältnis zwischen dem Hocevar - Score und dem ESSDAI.

Darüber hinaus war die Intention der durchgeführten Studie, die Beziehung zwischen den verschiedenen Ultraschallscores und dem ESSPRI, dem PSSQoL, den Subtypen des PSSQoL, den freien Leichtketten, den Ro/La AK, CRP als auch BSG zu zeigen.

## **2 Material und Methoden**

Vor Start der Studie wurde ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz zur Durchführung der Ultraschalluntersuchung der Kopfspeicheldrüsen erhalten, welches unter der Votumsnummer EK 30-101 ex 17/18 zu finden ist.

### **2.1 Studienpopulation**

PatientInnen des Sjögren Syndrom Registers der rheumatologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Graz wurden prospektiv von 12.11.2021 bis 10.5.2022 in diese Querschnittsstudie eingeschlossen. Einschlusskriterien in das Register sind eine gesicherte Diagnose eines primären Sjögren Syndroms (EULAR/ACR2016 Kriterien), ein Patientenalter > 18 Jahre, eine schriftliche Einverständniserklärung und Zustimmung zur Aufbewahrung von Probenmaterial in der Biobank der Medizinischen Universität Graz. Ausschlusskriterium für diese Studie war die Ablehnung der Ultraschalluntersuchung der Speicheldrüsen bei der Studienvisite.

### **Ultraschalluntersuchung**

Alle Ultraschalluntersuchung wurden von einer Medizinstudentin (SKK) nach einer zuvor durchgeführten Einschulung durchgeführt. Die PatientInnen wurden zur Durchführung der Untersuchung gebeten, sich auf den Rücken zu legen und den Kopf zu überstrecken, um eine gute Schallposition zu erreichen.

Um subjektive Vergleichswerte bezüglich Homogenität und Echogenität zu generieren, wurde zu Beginn die Schilddrüse geschallt. Anschließend wurde eine Ultraschalluntersuchung der Glandula parotis und Glandula Submandibularis beidseits durchgeführt. Die Parotiden wurden bilateral sowohl im Transversal- als auch Longitudinalschnitt durchmustert. Die Submandibularen werden hingegen nur im Logitudinalschnitt betrachtet (vgl. Abbildung 3) (50).

Abschließend wurden die dargestellten Speicheldrüsen anhand des OMERACT-, modifizierten DeVita- und Hocevar-Scores (siehe Details in Kapitel 1.8.4) bewertet und die Ergebnisse in ein Formular (siehe Anhang) übertragen. Der DeVita Score wurde für diese Arbeit angepasst. Zur leichteren Durchführbarkeit wurde ein Gesamtscore zwischen 0 und 3 vergeben, anstatt für jede der vier betrachteten Speicheldrüsen den Score einzeln zu bestimmen. Dabei war die schwerste beobachtete Veränderung ausschlaggebend für die

Höhe des vergebenen Scores. Bei der Berechnung des OMERACT-Scores wurde ebenso vorgegangen.

Somit ergeben sich bei den Untersuchungen in dieser Arbeit festgestellte Werte zwischen minimal 0 und maximal 3, anstatt einer Range von 0 bis 12 möglichen Punkten (80).

Für die Darstellung der Speicheldrüsen wurde das „MyLab™ Twice“ Ultraschallgerät der Firma „Esaote“ mit dem 6-18MHz Linearschallkopf (oberflächliche Strukturen) verwendet (vgl. Abbildung 3: A. Parotis longitudinal, B. Parotis transversal, C. Ultraschallgerät, D. Schallkopf).

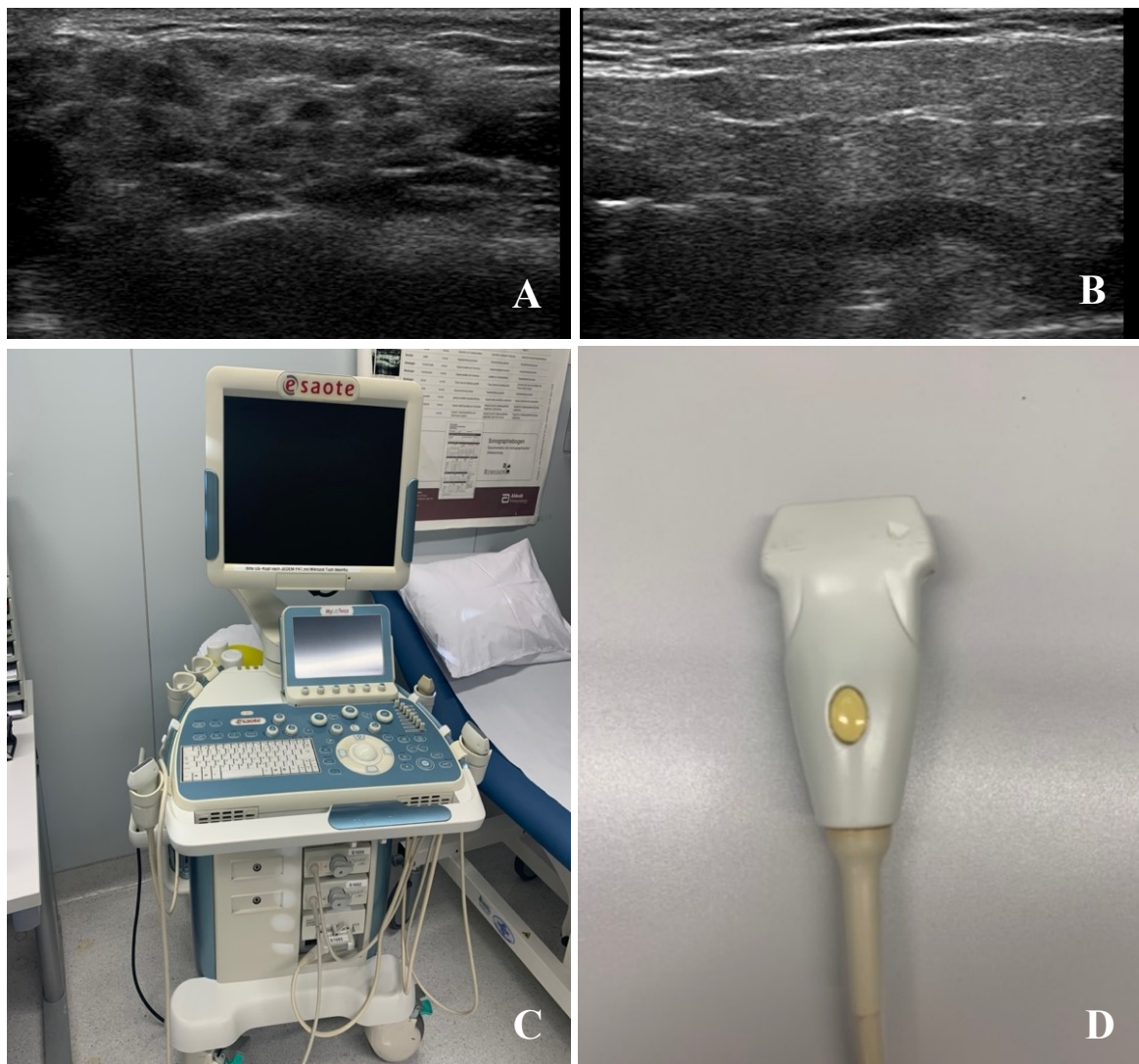


Abbildung 3: A. Parotis longitudinal, B. Parotis transversal, C. Ultraschallgerät, D. Schallkopf

## **2.2 Klinische und Labordaten**

Im Rahmen der routinemäßigen Untersuchungen von PatientInnen des Sjögren Registers wurden folgende, für unsere Studie relevante Werte zum Zeitpunkt der Studienvisite erfasst: Demographische Daten (i.e.L Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer), Lebensqualität mittels PSSQoL und Unterkategorien, Laborparameter (BSG, CRP), Saxon- und Schirmer-Test sowie die Krankheitsaktivitätsscores ESSDAI und ESSPRI (48). Ro-AK, La-AK, Lambda-freie Leichtketten und Kappa-freie Leichtketten wurden, wenn nicht zum Zeitpunkt der Studienvisite vorhanden, aus der elektronischen Datenbank MEDOCS/RCQM erfasst, wenn diese Daten nicht älter als 12 Monate waren.

## **2.3 Statistik**

Die statistischen Analysen wurden mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 29 durchgeführt. Zur Zusammenfassung und ersten Aufarbeitung der Daten wurde eine deskriptive Analyse erstellt. Quantitative Daten wurden hinsichtlich einer Normalverteilung mittels Histogrammen, QQ-Plots und Shapiro-Wilk Test untersucht. Für normalverteilte Daten werden Mittelwert  $\pm$ Standardabweichung angegeben, für nicht normalverteilte Werte der Median (Minimum-Maximum). Als Signifikanzniveau für statistische Tests wurde ein Alpha von 0,05 gewählt.

Unterschiede in numerischen Variablen (i.e. ESSDAI, PSSQol und seine Bestandteile, der Kappa Freien Leichtketten als auch der Lambda Freien Leichtketten) zwischen den verschiedenen Scorestufen des OMERACT, beziehungsweise modifizierten DeVita Scores wurden je nach Verteilung mit ANOVA oder Kruskal-Wallis Test getestet. Weiters wurde ein Post hoc Test berechnet, um Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen darzustellen. Für ANOVA wurden entweder Tukeys Test (bei Varianzhomogenität) oder Games Howell Test (bei fehlender Varianzhomogenität) verwendet. Als post hoc Analyse für den Kruskal-Wallis Test kam der Mann-Whitney U Test zur Anwendung.

Bei Analyse des OMERACT-Scores wurde der Score 0 nur deskriptiv dargestellt und nicht statistisch analysiert, da nur bei einem PatientInnen dieser Score vergeben wurde.

Je nach Verteilung der Daten wurde für die Zusammenhänge zwischen Hocevar-Score mit klinischen und Laborparametern der Pearson oder Spearman Korrelationskoeffizient berechnet

Die Einteilung der Korrelation wurde nach Cohen durchgeführt: Geringe Korrelation wurde von 0,1-0,29; moderate von 0,3 – 0,49 und eine starke Korrelation ab 0,5 angenommen (85).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Studienpopulation der PatientInnen der rheumatologischen Abteilung

Fünf-und-vierzig PatientInnen wurden in die Studie eingeschlossen. Ein Patient wurde im exkludiert, da die pSS-Diagnose im Nachhinein revidiert wurde. Demographische-, Laborchemische- und Ultraschalldaten, sowie die Anzahl der vorhandenen retro- und prospektiv erhobenen Variablen für die Kohorte sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Das durchschnittliche Alter der StudienteilnehmerInnen war 60,93 Jahre (SD: 11,47), mit nahezu 91% weiblichen StudienteilnehmerInnen.

Männer hatten insgesamt höhere ESSDAI Werte ( $3,75 \pm 2,63$ ) als Frauen ( $2,64 \pm 2,92$ ).

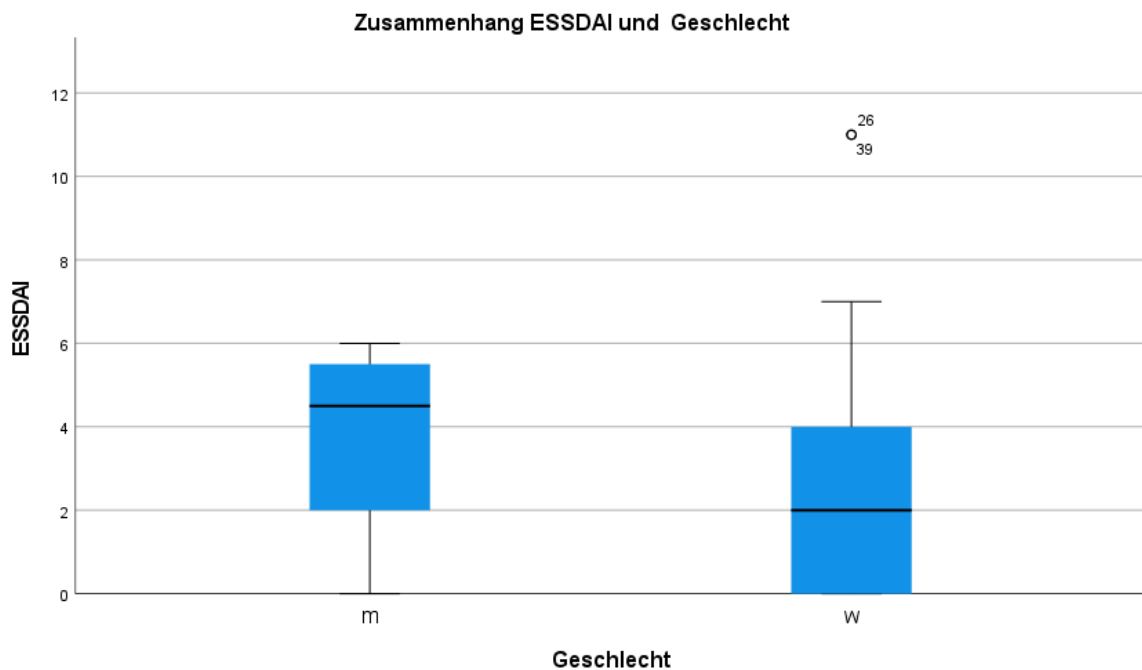


Abbildung 4: Zusammenhang zwischen ESSDAI und Geschlecht

Tabelle 5: Patientencharakteristika

<b>Deskriptive Statistik</b>		
	Mittelwert $\pm$ SD <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>
Alter, Jahre	60,93 $\pm$ 11,47	44 (100%)
Weibliches Geschlecht	-	40 (90,9%)
Allgemeine Krankheitsdauer	8,28 $\pm$ 4,915	43 (97,7%)
Hocevar Score, -	26,34 $\pm$ 11,06	44 (100%)
modifizierter DeVita Score = 0	-	3 (6,8%)
modifizierter DeVita Score = 1	-	10 (22,7%)
modifizierter DeVita Score = 2	-	19 (43,2%)
modifizierter DeVita Score = 3	-	12 (27,3%)
OMERACT Score = 0	-	1 (2,3%)
OMERACT Score = 1	-	13 (29,5%)
OMERACT Score = 2	-	23 (52,3%)
OMERACT Score = 3	-	7 (6,8%)
RoAK, kDa	203,03 $\pm$ 79,31	35 (79,5%)
LaAK, kDa	164,24 $\pm$ 130,31	25 (56,8%)
Kappa Leichtkette, mg/L	5,08 $\pm$ 2,74	25 (56,8%)
Kappa Freie Leichtkette, mg/L	40,16 $\pm$ 51,97	33 (75%)
Lambda Leichtkette, mg/L	3,10 $\pm$ 4,29	25 (56,8%)
Lambda Freie Leichtkette, mg/L	23,83 $\pm$ 15,43	32 (72,7%)
CRP, mg/L	2,44 $\pm$ 2,70	42 (95,5%)
BSG, mm/h	21,38 $\pm$ 17,69	42 (95,5%)
ESSDAI, -	2,74 $\pm$ 2,90	43 (97,7%)
PSSQol, -	33,34 $\pm$ 20	44 (100%)
ESSPRI gesamt, -	4,56 $\pm$ 2,27	39 (88,6%)
<sup>a</sup> Daten dargestellt als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung		
<sup>b</sup> Anzahl der Patientinnen mit verfügbaren Daten, absolut und relativ		

## **3.2 OMERACT Score und klinisch – laborchemische Variablen**

Zwischen den Untergruppen des OMERACT-Scores und dem Alter der StudienteilnehmerInnen konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang beobachtet werden ( $p=0,335$ ). PatientInnen mit einem OMERACT-Score von 1 waren im Durchschnitt 65,69 Jahre  $\pm$  9,844, PatientInnen mit einem OMERACT Score von 2 waren 58,7 Jahre  $\pm$  9,72 alt und jene mit einem Score von 3 waren im Schnitt 61,14 Jahre  $\pm$  17,611 alt.

Die Verteilung von weiblichen PatientInnen mit OMERACT – Score 1, 2 und 3 war 100%, 95,17% und 71,83% respektive.

### **3.2.1 Zusammenhang der Krankheitsaktivität und OMERACT-Score**

#### **3.2.1.1 ESSDAI**

Als Hauptzielgröße der Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen dem ESSDAI und dem OMERACT Score definiert.

ESSDAI Scores zeigten sich unterschiedlich in StudienteilnehmerInnen mit verschiedenen OMERACT Scores ( $p=0,014$ ) wie in Abbildung 5:Zusammenhang ESSDAI und OMERACT-Score dargestellt.

PatientInnen mit einem OMERACT - Score von 1 hatten niedrigere ESSDAI Werte ( $0,85 \pm 1,345$ ,  $p<,001$ ) als PatientInnen mit einem OMERACT - Score von 2 ( $3,48 \pm 3,383$ ,  $p=0,178$ ) bzw. 3 ( $3,85 \pm 1,464$ ,  $p=0,002$ ). Die ESSDAI Werte zwischen PatientInnen mit OMERACT - Scores von 2 und 3 zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p=0,907$ ). Höhere Werte im OMERACT-Score gingen nicht mit längerer Krankheitsdauer einher. PatientInnen mit einem OMERACT-Score von 1 waren im Mittel  $8,07 \pm 4,906$  Jahre, jene mit einem Score von 2 ( $7,86 \pm 5,027$ ) Jahre und jene mit einem OMERACT-Score von 3 ( $10 \pm 4,933$ ) Jahre erkrankt.

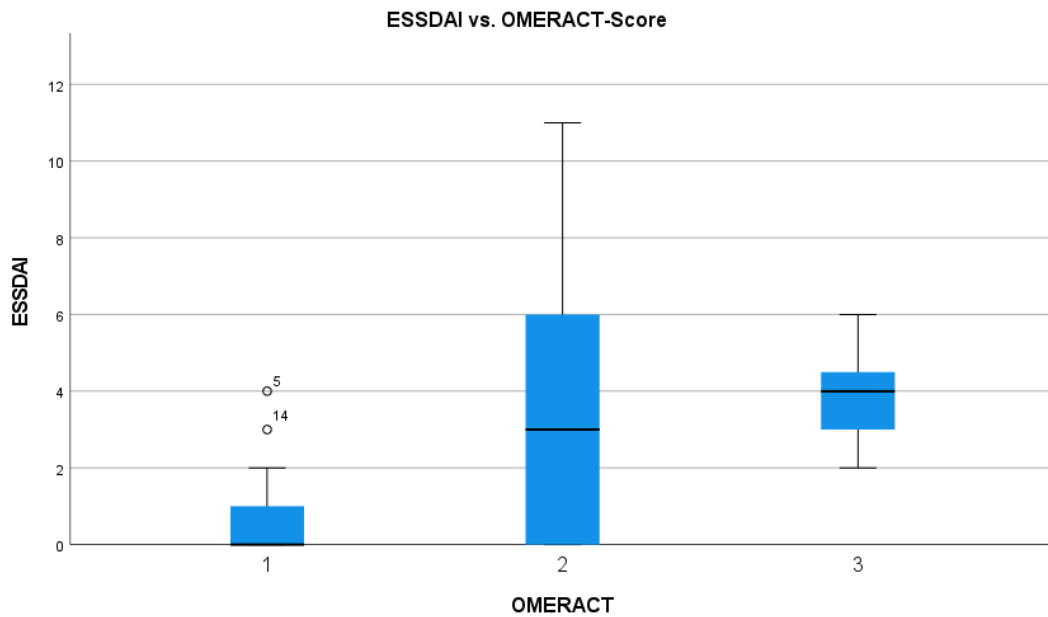


Abbildung 5: Zusammenhang ESSDAI und OMERACT-Score

### 3.2.1.2 ESSPRI

Wie aus Abbildung 5 entnehmbar ist, hatten PatientInnen mit einem OMERACT-Score von 2 die höchsten ESSPRI Werte (5,0 (1 - 9)) gefolgt von OMERACT-Score von 1 (4,87 (1,7 - 7,3)) und Score 3 (4,3 (0,3-9)). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p=0,280$ ).

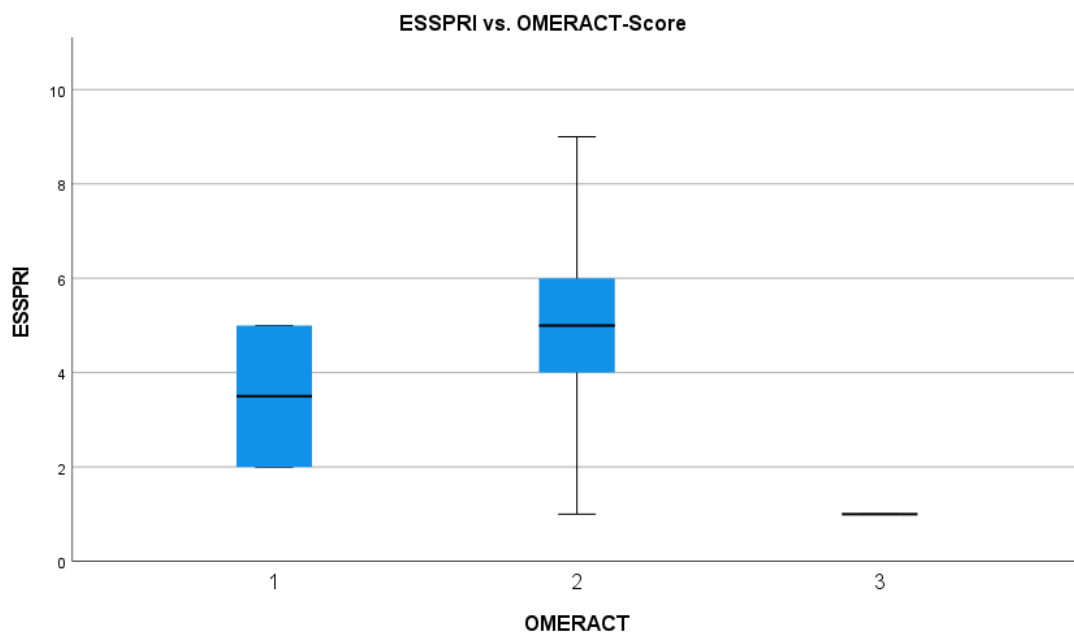


Abbildung 6: Zusammenhang ESSPRI und OMERACT-Score

PatientInnen mit verschiedenen OMERACT – Scores zeigten keine unterschiedlichen Werte in den Subgruppen des ESSPRI – Scores (Trockenheit  $p=0,173$ , Schmerz  $p=0,173$ , Fatigue  $p=0,111$ ).

### 3.2.2 Zusammenhang der Lebensqualität und OMERACT- Score

Eine weitere Zielgröße der Studie stellt der Zusammenhang der Lebensqualität, gemessen am PSSQoL (34 (0- 48 ( $p=0,165$ )), mit dem OMERACT-Score dar.

StudienteilnehmerInnen mit dem höchsten OMERACT-Score schätzten ihre Lebensqualität signifikant besser ein als jene mit niedrigeren Scores ( $p=0,009$ ).

Wie aus Abbildung 6 zu erkennen ist, gaben PatientInnen mit einem OMERACT – Score von 3 ( $12,29 \pm 14,625$ ) niedrigere Werte an als PatientInnen mit einem Score von 1 ( $33,93 \pm 17,02$ ),  $p= 0,023$ ).

PatientInnen mit einem OMERACT – Score von 2 ( $39,39 \pm 19,303$ ) zeigten höhere PSSQoL Werte als jene mit OMERACT – Scores von 3 ( $p=0,004$ ).

Die PSSQoL Werte zwischen PatientInnen mit OMERACT - Scores von 1 und 2 zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p=0,645$ ).

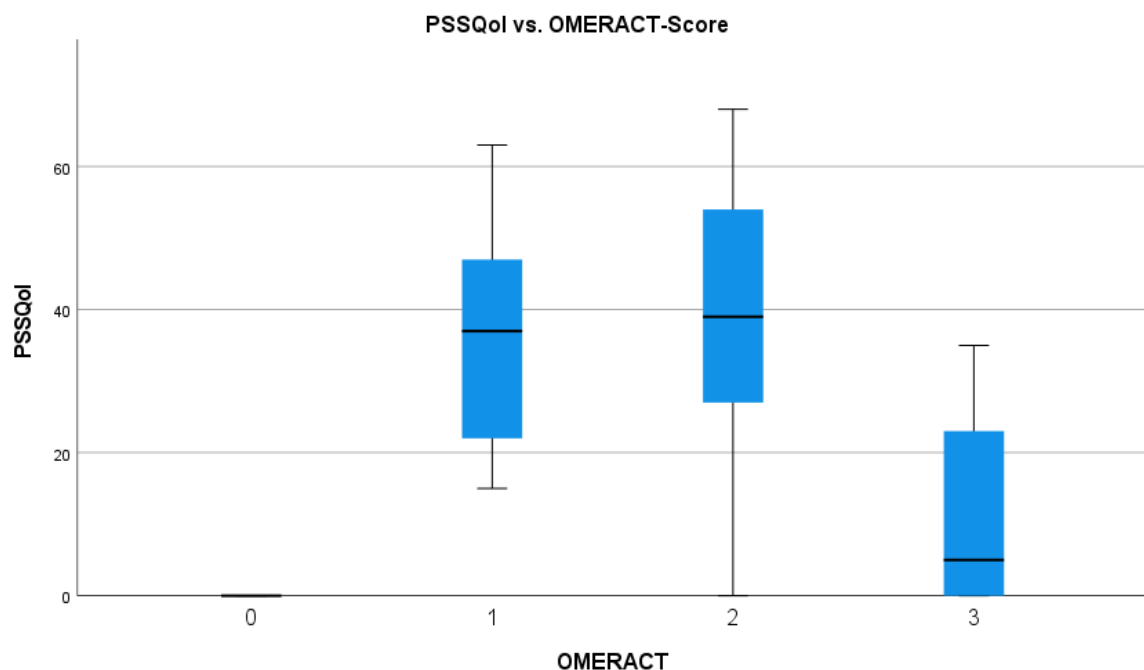


Abbildung 7: Zusammenhang PSSQoL und OMERACT-Score

In Bezug auf die Bestandteile des PSS-QoL fanden sich nur im Unterpunkt „Angst vor Nebenwirkungen der Krankheit“ statistisch signifikante Unterschiede ( $p = 0.032$ ) zwischen den PatientInnengruppen mit unterschiedlichen OMERACT-Scores. Wie aus Abbildung 7 zu erkennen ist, gaben PatientInnen mit einem OMERACT-Score von 3 ( $0,83 \pm 0,75$ ) niedrigere Werte (= geringere Angst) an als PatientInnen mit einem Score von 1 ( $2,25 \pm 0,88$ ),  $p = 0,01$ ) bzw. einem Score von 2 ( $1,8 \pm 1,16$ ,  $p = 0.072$ ). Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den PatientInnengruppen mit einem OMERACT-Score von 1 und 2 ( $p=0.443$ ).

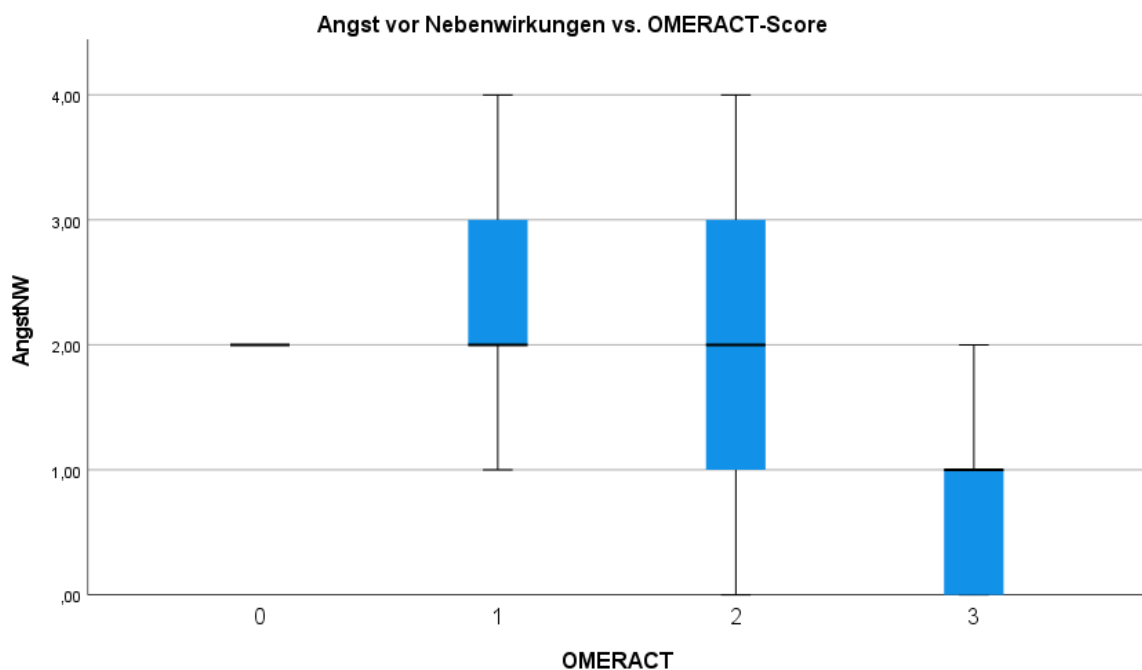


Abbildung 8: Zusammenhang Angst vor Nebenwirkungen und OMERACT-Score

### 3.2.3 Zusammenhang Leichtketten mit OMERACT - Score

Werte der Kappa freien Leichtkette waren nicht unterschiedlich ( $p=0,534$ ) zwischen PatientInnen mit einem OMERACT-Score von 1 ( $25,75 \pm 13,01$ ), 2 ( $48,76 \pm 73,12$ ) und 3 ( $43,63 \pm 14,18$ ).

Die Lambda Freie Leichtkette zeigte sich unterschiedlich in StudienteilnehmerInnen mit verschiedenen OMERACT-Scores ( $p=0,015$ ). Die einzelnen Untergruppen OMERACT-Score 1 ( $21,5 \pm 8,61$ ), 2 ( $19,35 \pm 9,7$ ) und 3 ( $39,61 \pm 26,21$ ) unterschieden sich jedoch untereinander nicht signifikant. So betrug der p-Wert zwischen TeilnehmerInnen mit OMERACT-Score von 1 und jenen mit OMERACT-Score von 2 0,826. Weiters traten auch

zwischen PatientInnen mit OMERACT-Score von 1 und 3 ( $p=0,305$ ) und solchen mit Scores von 2 und 3 ( $p=0,204$ ) keine statistisch relevanten Unterschiede auf.

### **3.2.4 Zusammenhang Ro/La-AK mit OMERACT – Score**

Aufgrund der zu geringen Anzahl an Ro- / La-Antikörper - negativen PatientInnen, war es nicht möglich einen Zusammenhang zwischen diesem Parameter und dem OMERACT-Score herzustellen

### **3.2.5 Zusammenhang Entzündungsparameter mit OMERACT – Score**

CRP zeigte sich unterschiedlich in StudienteilnehmerInnen mit verschiedenen OMERACT Scores ( $p=0,008$ ). Die einzelnen Untergruppen OMERACT – Score 1 ( $2,199 \pm 1,468$ ), 2 ( $1,72 \pm 1,57$ ) und 3 ( $5,18 \pm 5,1$ ) unterschieden sich jedoch untereinander nicht signifikant (1 vs 2:  $p=0,654$ , 1 vs 3:  $p=0,346$ , 2 vs 3:  $p=0,254$ ).

Auch bei der BSG zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den StudienteilnehmerInnen mit OMERACT-Score 1 ( $13,38 \pm 10,01$ ), 2 ( $21,68 \pm 14,44$ ) und 3 ( $35,28 \pm 29,03$ ),  $p=0,026$ ), wobei der post-hoc Test erneut keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen darstellte (1 vs 2:  $p=0,128$ , 1 vs 3:  $p=0,201$ , 2 vs 3:  $p=0,494$ ).

## **3.3 Modifizierter DeVita – Score und klinisch – laborchemische Variablen**

Zwischen den Untergruppen des modifizierten DeVita-Scores und dem Alter der StudienteilnehmerInnen konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang beobachtet werden ( $p=0,336$ ).

PatientInnen mit einem modifizierten DeVita-Score von 0 waren im Schnitt  $64,67$  Jahre  $\pm 14,64$ , PatientInnen mit einem modifizierten DeVita-Score von 1  $63,8$  Jahre  $\pm 9,31$ , jene mit einem Score von 2  $57,26$  Jahre  $\pm 10,55$  und jene mit einem modifizierten DeVita-Score von 3  $63,42$  Jahre  $\pm 14,06$  alt.

100%, 100%, 89,48% und 75% der PatientInnen mit einem modifizierten DeVita- Score von 0-3 waren weiblich respektive.

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen höheren Werten im modifizierten DeVita-Score und einer längeren Krankheitsdauer ( $8,28$  Jahre  $\pm 4,915$ ) einher. Die durchschnittliche

Krankheitsdauer von PatientInnen mit einem modifizierten DeVita-Score von 0 betrug 11 Jahre ( $\pm 7,211$ ). Jene mit einem modifizierten DeVita-Score von 1 (5,1 Jahre  $\pm 2,961$ ) bzw. 2 (7,89 Jahre  $\pm 4,1$ ) hatten, wiesen mittlere Krankheitsdauern auf die niedriger waren als jene von PatientInnen mit modifiziertem DeVita-Score von 3 (10,83 Jahre  $\pm 5,573$ ).

### 3.3.1.1 ESSDAI

Modifizierte DeVita - Scores zeigten sich unterschiedlich in StudienteilnehmerInnen mit verschiedenen ESSDAI Scores ( $p=0.019$ ) wie in Abbildung 9: ESSDAI vs. modifizierter DeVita Score dargestellt.

PatientInnen mit einem modifizierten DeVita - Score von 3 hatten höhere ESSDAI Werte ( $4,5 \pm 3,53$ ) als PatientInnen mit einem modifizierten DeVita - Score von 1 ( $1,1 \pm 1,66$ ),  $p=0,04$ ) bzw. 0 ( $0 \pm 0$ ,  $p=0,005$ ). Die ESSDAI Werte zwischen PatientInnen mit modifizierten DeVita - Scores von 2 ( $2,79 \pm 2,507$ ) und 3 zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p=0,479$ ). Ebenso gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen StudienteilnehmerInnen mit ESSDAI – Werten von 1 und 2 ( $p=0,160$ ) sowie zwischen jenen mit Werten von 0 (0 (0)) und 1 ( $p=0,227$ ).

PatientInnen mit ESSDAI-Werten von 0 und 2 zeigten jedoch eine statistisch signifikante Unterscheidung ( $p<0,001$ ).

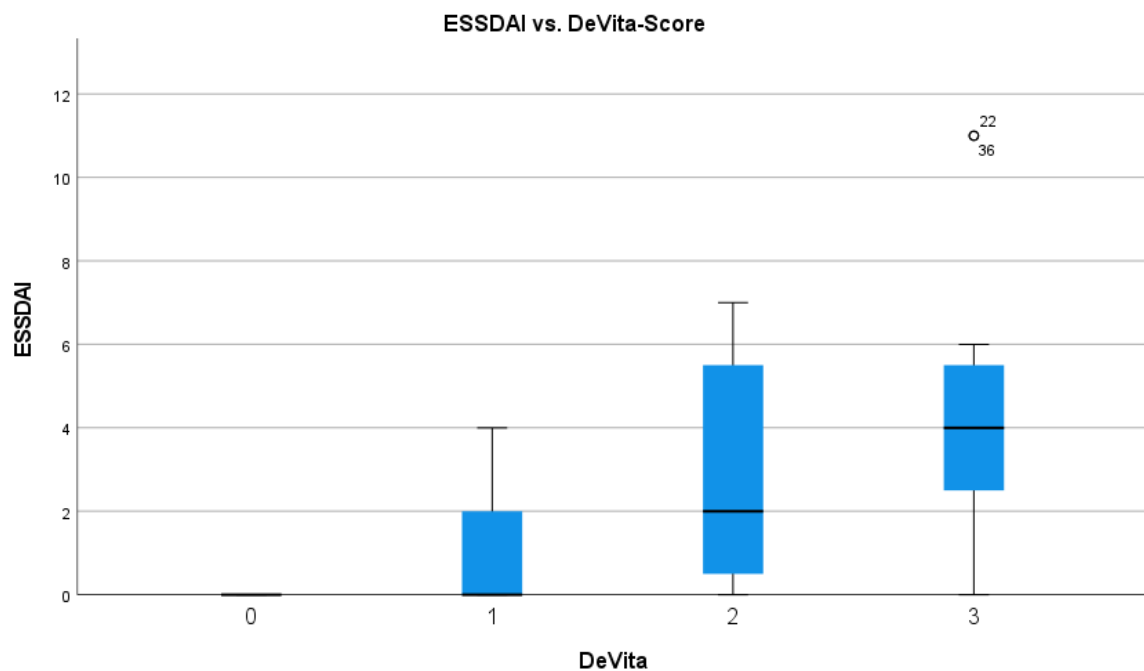


Abbildung 9: ESSDAI vs. modifizierter DeVita Score

### 3.3.1.2 ESSPRI

Bei Betrachtung der ESSPRI – Werte ( $4,74 \pm 1,56$ ),  $p=0,414$ ) konnte gezeigt werden, dass keine Differenzierung der PatientInnen mit verschiedenen modifizierten DeVita – Scores vorlag ( $p= 0,065$ ). PatientInnen mit einem modifizierten DeVita Score von 2 ( $6 \pm 1,79$ ) oder 3 ( $3,33 \pm 2,08$ ) hatten aber numerisch höhere Werte als jene mit einem modifizierten DeVita Score von 0 ( $2 \pm 0$ ) und 1 ( $2 \pm 1,41$ ) (siehe Abbildung 10: ESSPRI vs. modifizierter DeVita Score).

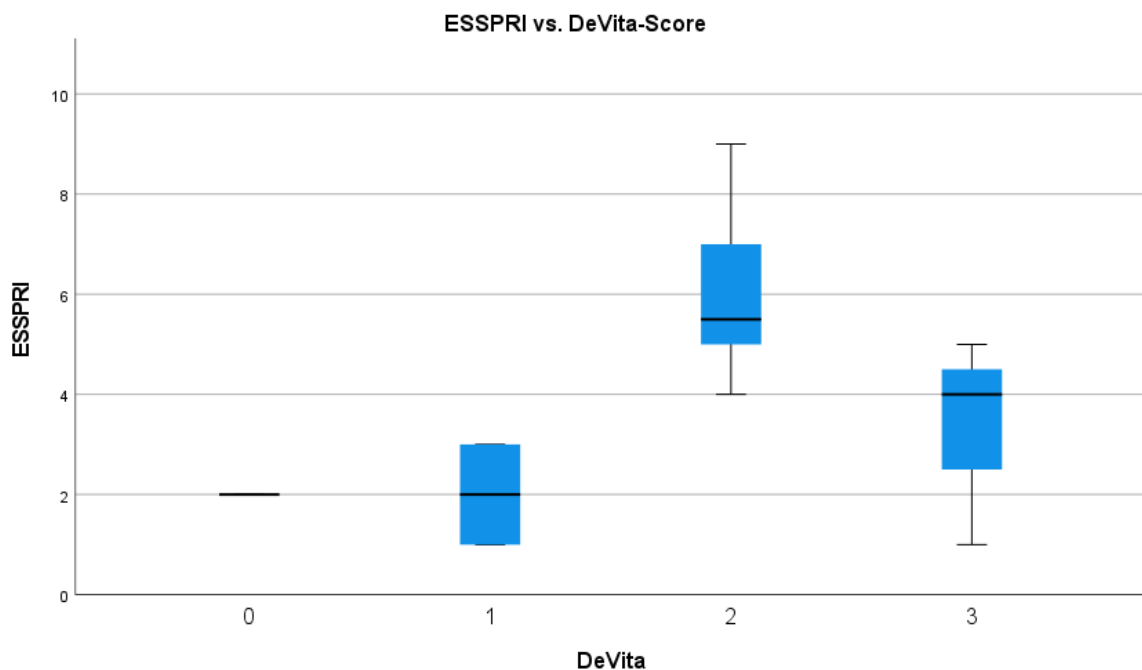


Abbildung 10: ESSPRI vs. modifizierter DeVita Score

### 3.3.2 Zusammenhang der Lebensqualität und modifizierter DeVita- Score

Die Werte des PSSQol – Scores waren nicht unterschiedlich ( $p=0,738$ ) zwischen PatientInnen mit einem modifizierten DeVita - Score von 0 ( $22,67 \pm 23,544$ ), 1 ( $36,8 \pm 17,744$ ), 2 ( $34,42 \pm 19,69$ ) und 3 ( $31,42 \pm 22,86$ ).

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem modifizierten DeVita-Score und dem Unterpunkt des PSSQol „Angst vor Nebenwirkungen“, sowie auch nicht für die übrigen Unterpunkte des PSSQoLs.

### **3.3.3 Zusammenhang Leichtketten und modifizierter DeVita - Score**

Die Kappa Freie Leichtkette zeigte sich nicht statistisch unterschiedlich in PatientInnen mit verschiedenen modifizierten DeVita – Scores ( $p=0,061$ ). Die einzelnen Untergruppen des modifizierten DeVita – Scores zeigten folgende Kappa Leichtkette Werte: modifizierter DeVita - Score 0 ( $9,58 \pm 4,83$ ), 1 ( $5,493 \pm 2,96$ ), 2 ( $4,78 \pm 2,28$ ) und 3 ( $3,88 \pm 1,88$ ).

Werte der Lambda Freien Leichtkette präsentierten sich nicht unterschiedlich ( $p=0,523$ ) zwischen PatientInnen mit einem modifizierten DeVita - Score von 0 ( $14 \pm 0$ ), 1 ( $16,81 \pm 6,45$ ), 2 ( $26,07 \pm 18,91$ ) und 3 ( $25,95 \pm 13,51$ ).

### **3.3.4 Zusammenhang Ro/La-AK und modifizierter DeVita–Score**

Aufgrund der zu geringen Anzahl an Ro- / La-Antikörper negativen PatientInnen, war es nicht möglich einen Zusammenhang zwischen diesem Parameter und dem modifizierten DeVita-Score herzustellen.

### **3.3.5 Zusammenhang Entzündungsparameter und modifizierter DeVita–Score**

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen StudienteilnehmerInnen mit unterschiedlichen modifizierten DeVita-Scores und CRP ( $2,89 \pm 3,244$ )  $p= 0,739$ ) sowie BSG ( $26,21 \pm 18,59$ )  $p= 0,447$ ) festgestellt werden.

Die Mittelwerte bzw. Mediane der einzelnen Untergruppen des modifizierten DeVita–Scores hinsichtlich des CRP betragen: Score 0 ( $2,6 \pm 2,12$ ), 1 ( $1,6 (0,06-4,9)$ ), 2 ( $2,03 \pm 1,93$ ) und 3 ( $3,17 \pm 4,2$ ). Bezüglich des BSG konnten für den modifizierten DeVita-Score Mittelwerte bzw. Mediane von 0 ( $6,5 \pm 3,53$ ), 1 ( $18,12 (3-36)$ ), 2 ( $22,39 \pm 18,72$ ) und 3 ( $25,75 \pm 20,67$ ) ermittelt werden.

## **3.4 Zusammenhang Hocevar – Score und klinisch – laborchemische Variablen**

Es zeigte sich eine moderate Korrelation zwischen dem Hocevar Score und ESSDAI ( $\rho = ,241$ ;  $p < ,001$ ) wie in Abbildung 11: Streudiagramm Hocevar-Score vs. ESSDAI mit Regressionsliniedargestellt. RoAK ( $\rho = ,31$ ;  $p < ,02$ ) und LaAK ( $\rho = ,28$ ;  $p < ,061$ ) zeigten moderate Korrelationen mit dem Hocevar - Score.

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten, Korrelationen zwischen dem ESSPRI Score (sowie seinen Untergruppen), dem PSSQoL, den Entzündungsparametern (CRP & BSG) als auch den freien Leichtketten und dem Hocevar Score.

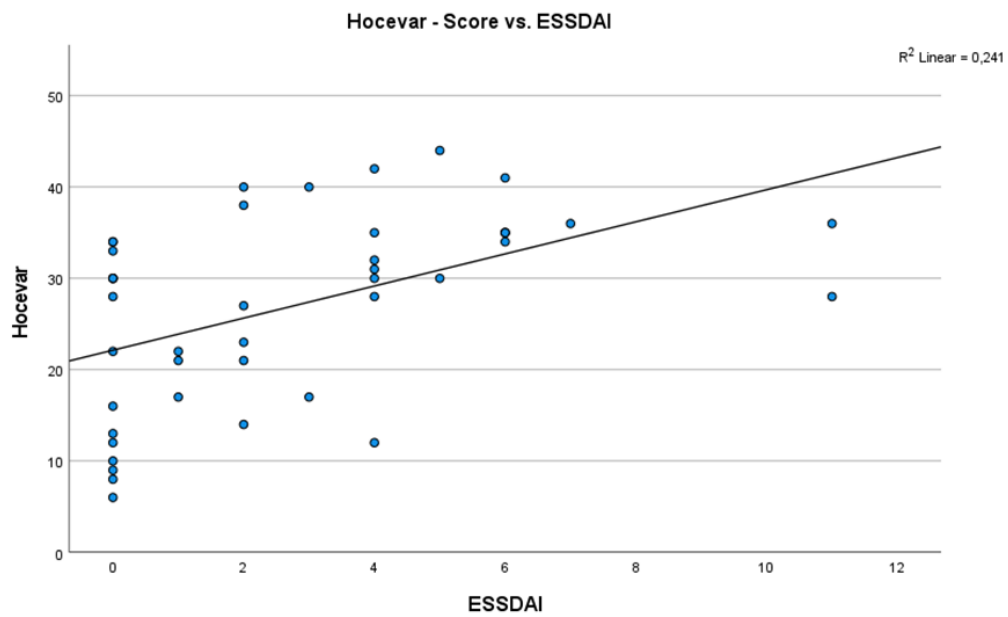


Abbildung 11: Streudiagramm Hocevar-Score vs. ESSDAI mit Regressionslinie

## 4 Diskussion

Alle untersuchten Speicheldrüsen-Ultraschallscores (OMERACT-, modifizierter DeVita- und Hocevar-Score) ergaben höhere Werte bei PatientInnen mit höherer Krankheitsaktivität gemessen am ESSDAI. PatientInnen mit moderater Krankheitsaktivität ( $\text{ESSDAI} \geq 5$ ) hatten ausschließlich OMERACT- bzw. modifizierte DeVita-Scores  $\geq 2$ .

Diese Ergebnisse decken sich mit einer Studie an 70 pSS-PatientInnen, bei denen eine moderate Krankheitsaktivität laut ESSDAI mit höheren Werten eines semiquantitativen Ultraschallscores (Skala von 0-4, höhere Werte mehr Unregelmäßigkeiten) einherging (83). Ähnliche Ergebnisse ergab auch die Studie von Milic et al. für die der modifizierte DeVita-Score mit dem ESSDAI verglichen wurde. (86). In unserer Studie untersuchten und verglichen wir mehrere Ultraschallscores und konnten zeigen, dass, alle drei ähnliche Assoziationen zur Krankheitsaktivität aufwiesen.

Ein weiteres Ergebnis dieser Studie ist, dass Männer mit pSS häufig einen höheren Ultraschallscore präsentierten. Dies ließ sich dadurch erklären, dass Männer in unserer Studie höhere ESSDAI-Werte als Frauen hatten. Aus anderen Kohorten ist bekannt, dass Männer zwar seltener dafür oftmals stärker vom Sjögren-Syndrom betroffen zu sein scheinen als Frauen (87).

Subjektive Einschätzungen gemessen anhand des ESSPRI und PSSQoL zeigten keinen klaren Trend zu höheren bzw. niedrigeren Ultraschallwerten der Speicheldrüsen gemäß modifizierten DeVita- und Hocevar-Score. Diese Ergebnisse sind vereinbar mit einer 2022 in Dänemark durchgeführten Studie, bei der ebenso kein Zusammenhang zwischen abnormen SGUS und dem ESSPRI gefunden werden konnte (83).

Interessanterweise zeigten sich bessere Werte der Lebensqualität (laut PSSQoL) bei PatientInnen mit einem OMERACT Score von 3 im Vergleich zu niedrigeren Scores. Nach Überprüfung der Untergruppen des PSSQoL konnte festgestellt werden, dass dies darauf zurückzuführen war, dass PatientInnen mit einem hohen OMERACT Score weniger Angst vor Nebenwirkungen der Medikamente angaben. Diese PatientInnen wiesen auch die längste mittlere Krankheitsdauer mit 10 Jahren im Vergleich zu PatientInnen mit OMERACT Score von 1 (8 Jahre) und 2 (7.9 Jahre) auf. Eine mögliche Erklärung für die bessere Lebensqualität mit OMERACT Score 3 könnte daher sein, dass die PatientInnen durch die längere Dauer ihrer Erkrankung bessere Coping Strategien entwickelt haben und dadurch besser mit ihrer Krankheit umgehen können.

Die in unserer Studie indirekt beleuchtete Diskrepanz zwischen objektivierbarer Krankheitsaktivität und subjektiver Einschätzung von pSS-PatientInnen konnte bereits in einer früheren Studie gezeigt werden (48).

Es wurden keine Zusammenhänge zwischen den Ultraschallscores und Ro- bzw. La Antikörpern gefunden. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu Fidelix et al. (89), die in einer 2017 erschienen Studie einen Zusammenhang zwischen „abnormen“ und „normalen“ Speicheldrüsenultraschall mit mehreren Antikörpern (inklusive Anti Ro- und Anti La) zeigen konnten. Ob sich die unterschiedlichen Ergebnisse anhand der Differenzen in der Ultraschalleinteilung erklären lassen oder ob sich ein anderer nicht ersichtlicher Grund dahinter verbirgt, lässt sich nicht mit Sicherheit sagen. Während Ro- und La-Antikörper prediktive Marker für einen schwereren Krankheitsverlauf sind, ist ihre Rolle in der Feststellung der Krankheitsaktivität weniger klar (89).

Im Gegenzug zur Studie von La Paglia et al. konnte in unserer Studie kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Speicheldrüsenultraschallscores und der Kappa freien Leichtkette festgestellt werden (84). Es zeigte sich jedoch ein Trend zur Erhöhung der Werte der Kappa freien Leichtkette bei höheren modifizierten DeVita Scores, sowie zu erhöhten Werten der Lambda freien Leichtkette mit höheren modifizierten DeVita- und OMERACT-Scores. Es könnte daher sein, dass diese Studie (n=44) im Vergleich zu La Paglia (n=81) eine zu geringe Fallzahl aufgeboten hat, um Unterschiede statistisch festzustellen.

Marker für Entzündung wie CRP und BSG zeigten zwar einen Trend zu gesteigerten Werten bei höheren OMERACT-Scores, erreichten jedoch keine statistische Signifikanz.

Die Stärke dieser Studie ist das prospektive Design und Verwendung mehrerer teils validierter Ultraschallscores für die Beurteilung der Speicheldrüsen bei pSS. Die Studie hat jedoch auch einige Limitationen. Mit 44 StudienteilnehmerInnen hat unsere Studie eine vergleichsweise geringe Fallzahl, was auf die limitierte Einschlussdauer von sechs Monaten zurückzuführen ist. Eine weitere Limitation ist, dass die Ultraschalluntersuchung von nur einer Person durchgeführt wurde. Eine Testung der inter/intra Reliabilität wäre zwar vorteilhaft für diese Studie gewesen, war jedoch aus zeitlichen und logistischen Gründen nicht möglich. Der Speicheldrüsenultraschall gilt jedoch allgemein als leicht erlernbare Form der Sonographie mit bekanntlich guter Reliabilität (73). Weiters konnten einige Variablen nicht bei allen PatientInnen erhoben werden. Dies beschränkte sich in erster Linie

auf nicht regelmäßig durchgeführte Laborwerte (Autoantikörper und Leichtketten), während die Hauptzielgröße, der ESSDAI, bei 43/44 StudienteilnehmerInnen erhoben werden konnte. Eine weitere Limitation ist, dass der DeVita Score im Zuge dieser Arbeit modifiziert/vereinfacht wurde. Diese Notwendigkeit ergab sich aufgrund des Zeitmangels alle drei sonographischen Scores während der routinemäßigen Visite in der Rheumatologie Ambulanz durchzuführen.

Der Vergleich der Speicheldrüsen mit dem Schilddrüsengewebe als Referenz war bei einigen StudienteilnehmerInnen mit Veränderungen an der Schilddrüse (z.B. bei Hashimoto Thyreoiditis) nur eingeschränkt möglich.

#### **4.1 Konklusion**

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass alle drei untersuchten Scores zur sonographischen Evaluierung der Speicheldrüsen bei pSS mit der Krankheitsaktivität, gemessen anhand des ESSDAI, assoziiert sind. Die Diskrepanz der Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung mit der subjektiven Einschätzung spiegelt die Erkenntnis früherer Studien wider, dass objektivierbare Krankheitsaktivität und subjektive Einschätzung der PatientInnen oftmals divergieren.

## Anhang

### Formulare *ULTRASCHALLUNTERSUCHUNG*

#### *Speicheldrüsen: B-Bild; Bewertung nach Hocevar*

	Parotis rechts	Submand. rechts	Parotis links	Submand. links
Parenchymale Echogenität (0-1)				
Homogenität (0-3)				
Echoarme Areale (0-3)				
Echoreiche Reflexe (0-3) in Parotis & Submandibularis (0-1)				
Abgrenzbarkeit des Hinterrands (0-3)				
<b>Hocevar - Score (0-48)</b>				

#### *Bewertung nach DeVita- und OMERACT-Score*

DeVita-Score (Grade 0-3)	Grade
OMERACT-Score (Grade 0-3)	Grade

## Literaturverzeichnis

1. Tarner IH. 354 Sjögren-Syndrom. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, editors. *Harrisons Innere Medizin*. 20. Auflage ed: ABW Verlag; 2020.
2. Avouac J, Sordet C, Depinay C, Ardizzone M, Vacher-Lavenu MC, Sibilia J, et al. Systemic sclerosis-associated Sjögren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2243-9.
3. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014;6:247-55.
4. Binard A, Devauchelle-Pensec V, Fautrel B, Jousse S, Youinou P, Saraux A. Epidemiology of Sjögren's syndrome: where are we now? *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(1):1-4.
5. Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Prevalence of Sjögren's syndrome in a closed rural community. *Ann Rheum Dis*. 1997;56(9):521-5.
6. Plesivcnik Novljan M, Rozman B, Hocevar A, Grmek M, Kveder T, Tomsic M. Incidence of primary Sjogren's syndrome in Slovenia. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(7):874-6.
7. García-Carrasco M, Cervera R, Rosas J, Ramos-Casals M, Morlà RM, Sisó A, et al. Primary Sjögren's syndrome in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Lupus*. 1999;8(1):20-3.
8. Haugen AJ, Peen E, Hultén B, Johannessen AC, Brun JG, Halse AK, et al. Estimation of the prevalence of primary Sjögren's syndrome in two age-different community-based populations using two sets of classification criteria: the Hordaland Health Study. *Scand J Rheumatol*. 2008;37(1):30-4.
9. Bombardieri M, Argyropoulou OD, Ferro F, Coleby R, Pontarini E, Governato G, et al. One year in review 2020: pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 126(4):3-9.
10. Fox RI, Kang HI. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 1992;18(3):517-38.
11. Reveille JD, Wilson RW, Provost TT, Bias WB, Arnett FC. Primary Sjögren's syndrome and other autoimmune diseases in families. Prevalence and immunogenetic studies in six kindreds. *Ann Intern Med*. 1984;101(6):748-56.
12. Gruen JR, Weissman SM. Evolving views of the major histocompatibility complex. *Blood*. 1997;90(11):4252-65.
13. Cruz-Tapias P, Rojas-Villarraga A, Maier-Moore S, Anaya JM. HLA and Sjögren's syndrome susceptibility. A meta-analysis of worldwide studies. *Autoimmun Rev*. 2012;11(4):281-7.
14. Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F, Murdaca G, et al. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. *Clin Exp Med*. 2022;22(1):9-25.

15. Liu Z, Chu A. Sjögren's Syndrome and Viral Infections. *Rheumatol Ther.* 2021;8(3):1051-9.
16. Selmi C, Gershwin ME. Chronic Autoimmune Epithelitis in Sjögren's Syndrome and Primary Biliary Cholangitis: A Comprehensive Review. *Rheumatol Ther.* 2017;4(2):263-79.
17. Tian Y, Yang H, Liu N, Li Y, Chen J. Advances in Pathogenesis of Sjögren's Syndrome. *J Immunol Res.* 2021;2021:5928232.
18. Gong YZ, Nititham J, Taylor K, Miceli-Richard C, Sordet C, Wachsmann D, et al. Differentiation of follicular helper T cells by salivary gland epithelial cells in primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun.* 2014;51:57-66.
19. Iwasa A, Arakaki R, Honma N, Ushio A, Yamada A, Kondo T, et al. Aromatase controls Sjögren syndrome-like lesions through monocyte chemotactic protein-1 in target organ and adipose tissue-associated macrophages. *Am J Pathol.* 2015;185(1):151-61.
20. Akpek EK, Bunya VY, Saldanha IJ. Sjögren's Syndrome: More Than Just Dry Eye. *Cornea.* 2019;38(5):658-61.
21. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med.* 2004;164(12):1275-84.
22. Yilmaz H, Kaya M, Özbek M, Üreten K, Safa Yıldırım İ. Hypokalemic periodic paralysis in Sjogren's syndrome secondary to distal renal tubular acidosis. *Rheumatol Int.* 2013;33(7):1879-82.
23. Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(8):2160-70.
24. Evans R, Zdebek A, Ciurtin C, Walsh SB. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(9):1541-8.
25. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *European Respiratory Review.* 2016;25(140):110-23.
26. 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;87(4):210-9.
27. Stojan G, Baer AN, Danoff SK. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(4):354-60.
28. Berkowitz AL, Samuels MA. The neurology of Sjögren's syndrome and the rheumatology of peripheral neuropathy and myelitis. *Practical Neurology.* 2014;14(1):14-22.
29. Gwathmey KG, Satkowiak K. Peripheral nervous system manifestations of rheumatological diseases. *J Neurol Sci.* 2021;424:117421.
30. Nocturne G, Virone A, Ng WF, Le Guern V, Hachulla E, Cornec D, et al. Rheumatoid Factor and Disease Activity Are Independent Predictors of Lymphoma in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(4):977-85.
31. Nocturne G, Mariette X. Sjögren Syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. *Br J Haematol.* 2015;168(3):317-27.

32. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, et al. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(12):2230-8.
33. Colafrancesco S, Priori R, Gattamelata A, Picarelli G, Minniti A, Brancatisano F, et al. Myositis in primary Sjögren's syndrome: data from a multicentre cohort. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(4):457-64.
34. 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. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(1):35-45.
35. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):554-8.
36. Franceschini F, Cavazzana I, Andreoli L, Tincani A. The 2016 classification criteria for primary Sjogren's syndrome: what's new? *BMC Med*. 2017;15(1):69.
37. Pourmand N, Wahren-Herlenius M, Gunnarsson I, Svenungsson E, Löfström B, Ioannou Y, et al. Ro/SSA and La/SSB specific IgA autoantibodies in serum of patients with Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1999;58(10):623-9.
38. Shen L, Suresh L. Autoantibodies, detection methods and panels for diagnosis of Sjögren's syndrome. *Clin Immunol*. 2017;182:24-9.
39. Ladner-Merz S, Müller-Ladner U. 108 Amyloidose. In: Suttrop N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, editors. *Harrisons Innere Medizin*. 20. Auflage ed: ABW Verlag; 2020.
40. Kohler PF, Winter ME. A quantitative test for xerostomia. The Saxon test, an oral equivalent of the Schirmer test. *Arthritis Rheum*. 1985;28(10):1128-32.
41. Hernández-Molina G, Sánchez-Hernández T. Clinimetric methods in Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;42(6):627-39.
42. Krenn V, Jakobs M, Kriegsmann J, Krukemeyer MG, Rieger A. [Is bioptic assurance reasonable in patients with Sjögren's syndrome? From focus score to diagnosing vasculitides]. *Z Rheumatol*. 2010;69(1):11-8.
43. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J Clin Pathol*. 1968;21(5):656-60.
44. 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):e000022.
45. Seror R, Ravaud P, Mariette X, Bootsma H, Theander E, Hansen A, et al. EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):968-72.

46. Posso-Osorio I, Nieto-Aristizábal I, Soto D, Ariza C, Urbano M, Cañas CA, et al. Validation and adaptation to Spanish of the EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI). *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17(7):388-91.
47. Seror R, Theander E, Brun JG, Ramos-Casals M, Valim V, Dörner T, et al. Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):859-66.
48. Lackner A, Bosch P, Zenz S, Horwath-Winter J, Rabensteiner DF, Hermann J, et al. Go Ask Your Patients! PSS-QoL Reported Perception of Dryness Correlates With Lacrimal and Salivary Flow in Primary Sjögren's Syndrome. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2021 2021; 8:[660580 p.]. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/33937295>  
<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.660580>  
<https://europepmc.org/articles/PMC8081854>  
<https://europepmc.org/articles/PMC8081854?pdf=render>.
49. Lackner A, Stradner MH, Hermann J, Unger J, Stamm T, Graninger WB, et al. Assessing health-related quality of life in primary Sjögren's syndrome-The PSS-QoL. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(1):105-10.
50. 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 Suppl 112(3):215-21.
51. Teresi LM, Lufkin RB, Wortham DG, Abemayor E, Hanafee WN. Parotid masses: MR imaging. *Radiology*. 1987;163(2):405-9.
52. Brito-Zerón P, Kostov B, Solans R, Fraile G, Suárez-Cuervo C, Casanovas A, et al. Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(2):348-55.
53. 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. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(3):450-60.
54. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT. Mortality and causes of death in primary Sjögren's syndrome: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum*. 2004;50(4):1262-9.
55. 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.
56. Furness S, Bryan G, McMillan R, Birchenough S, Worthington HV. Interventions for the management of dry mouth: non-pharmacological interventions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(9):Cd009603.
57. Zero DT, Brennan MT, Daniels TE, Papas A, Stewart C, Pinto A, et al. Clinical practice guidelines for oral management of Sjögren disease: Dental caries prevention. *J Am Dent Assoc*. 2016;147(4):295-305.
58. Price EJ, Rauz S, Tappuni AR, Sutcliffe N, Hackett KL, Barone F, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1643-7.

59. González S, Sung H, Sepúlveda D, González M, Molina C. Oral manifestations and their treatment in Sjögren's syndrome. *Oral Dis*. 2014;20(2):153-61.
60. Foulks GN, Forstot SL, Donshik PC, Forstot JZ, Goldstein MH, Lemp MA, et al. Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjögren disease. *Ocul Surf*. 2015;13(2):118-32.
61. Milin M, Cornec D, Chastaing M, Griner V, Berrouguet S, Nowak E, et al. Sicca symptoms are associated with similar fatigue, anxiety, depression, and quality-of-life impairments in patients with and without primary Sjögren's syndrome. *Joint Bone Spine*. 2016;83(6):681-5.
62. Hein L, Fischer JW. Therapie mit Glucocorticoiden. In: Hein L, Fischer JW, editors. *Taschenatlas Pharmakologie*. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2019.
63. Choy EH, Smith C, Doré CJ, Scott DL. A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(11):1414-21.
64. Ten Cate AR. *Oral histology: development, structure, and function*: St. Louis; Toronto: Mosby; 1998.
65. Johns ME. The salivary glands: anatomy and embryology. *Otolaryngol Clin North Am*. 1977;10(2):261-71.
66. Carlson GW. The salivary glands. Embryology, anatomy, and surgical applications. *Surg Clin North Am*. 2000;80(1):261-73, xii.
67. Holmberg KV, Hoffman MP. Anatomy, biogenesis and regeneration of salivary glands. *Monogr Oral Sci*. 2014;24:1-13.
68. Davis RA, Anson BJ, Budinger JM, Kurth LR. Surgical anatomy of the facial nerve and parotid gland based upon a study of 350 cervicofacial halves. *Surg Gynecol Obstet*. 1956;102(4):385-412.
69. Aldrich JE. Basic physics of ultrasound imaging. *Crit Care Med*. 2007;35(5 Suppl):S131-7.
70. Kane D, Grassi W, Sturrock R, Balint PV. Musculoskeletal ultrasound--a state of the art review in rheumatology. Part 2: Clinical indications for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(7):829-38.
71. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, Grassi W, Machold KP, Swen WA, et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(7):641-9.
72. Manger B, Kalden JR. Joint and connective tissue ultrasonography--a rheumatologic bedside procedure? A German experience. *Arthritis Rheum*. 1995;38(6):736-42.
73. Hocevar A, Ambrozic A, Rozman B, Kveder T, Tomsic M. Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjogren's syndrome. Diagnostic value of a novel scoring system. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(6):768-72.

74. Le Goff M, Cornec D, Jousse-Joulin S, Guellec D, Costa S, Marhadour T, et al. Comparison of 2002 AECG and 2016 ACR/EULAR classification criteria and added value of salivary gland ultrasonography in a patient cohort with suspected primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):269.
75. Jousse-Joulin S, Nowak E, Cornec D, Brown J, Carr A, Carotti M, et al. Salivary gland ultrasound abnormalities in primary Sjögren's syndrome: consensual US-SG core items definition and reliability. *RMD Open.* 2017;3(1):e000364.
76. Mossel E, Arends S, van Nimwegen JF, Delli K, Stel AJ, Kroese FGM, et al. Scoring hypoechogenic areas in one parotid and one submandibular gland increases feasibility of ultrasound in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(4):556-62.
77. Schäfer VS, Schmidt WA. [Ultrasound diagnostics in Sjögren's syndrome]. *Z Rheumatol.* 2017;76(7):589-94.
78. Salaffi F, Argalia G, Carotti M, Giannini FB, Palombi C. Salivary gland ultrasonography in the evaluation of primary Sjögren's syndrome. Comparison with minor salivary gland biopsy. *J Rheumatol.* 2000;27(5):1229-36.
79. Luciano N, Ferro F, Bombardieri S, Baldini C. Advances in salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 114(5):159-64.
80. De Vita S, Lorenzon G, Rossi G, Sabella M, Fossaluzza V. Salivary gland echography in primary and secondary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1992;10(4):351-6.
81. Jousse-Joulin S, D'Agostino MA, Nicolas C, Naredo E, Ohrndorf S, Backhaus M, et al. Video clip assessment of a salivary gland ultrasound scoring system in Sjögren's syndrome using consensual definitions: an OMERACT ultrasound working group reliability exercise. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(7):967-73.
82. Huang PH, Chen DY. Diagnostic Value of the Salivary Gland Ultrasonography Scoring System in Patients with Primary Sjogren's Syndrome. *J Med Ultrasound.* 2021;29(4):235-6.
83. Schmidt NS, Voss A, Nilsson AC, Terslev L, Just SA, Lindegaard HM. Salivary gland ultrasound is associated with the presence of autoantibodies in patients with Sjögren's syndrome: A Danish single-centre study. *PLoS One.* 2022;17(12):e0265057.
84. La Paglia GMC, Sanchez-Pernaute O, Alunno A, Martínez-Becerra MJ, Romero-Bueno F, Recuero S, et al. Ultrasound salivary gland involvement in Sjogren's syndrome vs. other connective tissue diseases: is it autoantibody and gland dependent? *Clin Rheumatol.* 2020;39(4):1207-15.
85. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*: Routledge; 2013.
86. Milic V, Colic J, Cirkovic A, Stanojlovic S, Damjanov N. Disease activity and damage in patients with primary Sjogren's syndrome: Prognostic value of salivary gland ultrasonography. *PLoS One.* 2019;14(12):e0226498.

87. Anaya JM, Liu GT, D'Souza E, Ogawa N, Luan X, Talal N. Primary Sjögren's syndrome in men. *Ann Rheum Dis.* 1995;54(9):748-51.
88. Englbrecht M, Gossec L, DeLongis A, Scholte-Voshaar M, Sokka T, Kvien TK, et al. The Impact of Coping Strategies on Mental and Physical Well-Being in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2012;41(4):545-55.
89. Fidelix T, Czapkowski A, Azjen S, Andriolo A, Trevisani VFM. Salivary gland ultrasonography as a predictor of clinical activity in Sjögren's syndrome. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182287.