

Technische Universität München, Fakultät für Medizin
Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar

Etablierung sonographischer Marker zur Diagnose und Verlaufskontrolle des primären Sjögren-Syndroms

Benedikt Gabriel Hofauer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur
Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfende der Dissertation:

- 1. Priv.-Doz. Dr. Andreas Knopf**
- 2. Prof. Dr. Henning A. Bier**

Die Dissertation wurde am 02.11.2016 bei der Technischen Universität eingereicht und durch die
Fakultät für Medizin am 12.04.2017 angenommen.

Leni und meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis | 1 |
| Deutsche Zusammenfassung | 2 |
| Englische Zusammenfassung | 4 |
| 1. Einleitung | 6 |
| 1.1. Sjögren-Syndrom | 6 |
| 1.1.1. Epidemiologie | 6 |
| 1.1.2. Symptomatik | 7 |
| 1.1.3. Diagnose und mögliche Differentialdiagnosen | 11 |
| 1.1.4. Therapie | 15 |
| 1.2. Sonographie | 17 |
| 1.2.1. Sonographische Verfahren zur Bestimmung der Gewebeelastizität | 18 |
| 1.2.1.1. Real-time Elastographie | 19 |
| 1.2.1.2. Virtual Touch Imaging | 21 |
| 1.2.1.3. Virtual Touch Quantification | 23 |
| 1.2.2. Sonographische Verfahren in der Diagnose des primären Sjögren-Syndroms | 26 |
| 1.2.3. Die Scherwellenelastographie als Möglichkeit zur Beurteilung des Effekts von lokaltherapeutischen Maßnahmen zur Linderung der Sicca-Symptomatik des primären Sjögren-Syndroms | 28 |
| 2. Studienziele | 29 |
| 2.1. Etablierung sonographischer Marker zur Diagnose des primären Sjögren-Syndroms | 29 |
| 2.2. Etablierung sonographischer Marker zur Verlaufskontrolle des primären Sjögren- Syndroms | 29 |
| 3. Material und Methoden | 30 |
| 3.1. Patientenkollektiv | |
| 3.2. Sonographische Untersuchungen | 30 |
| 3.2.1. Sonographische Methoden in der Diagnostik des primären Sjögren-Syndroms | 30 |

| | |
|---|----|
| 3.2.2. Sonographische Untersuchungen in der Verlaufskontrolle des primären Sjögren-Syndroms | 34 |
| 3.3. Liposomale Lokalthherapie | 34 |
| 3.4. Statistische Methoden | 34 |
| 4. Ergebnis | 36 |
| 4.1. Patientenkollektiv | 36 |
| 4.2. Sonographische Marker in der Diagnose des primären Sjögren-Syndroms | 38 |
| 4.2.1. B-Mode Ultraschall der Speicheldrüsen | 38 |
| 4.2.2. Real-time Elastographie | 41 |
| 4.2.3. Virtual Touch Imaging | 43 |
| 4.2.4. Virtual Touch Quantification | 45 |
| 4.3. Sonographische Marker zur Verlaufskontrolle des primären Sjögren-Syndroms | 48 |
| 5. Diskussion | 52 |
| 6. Schlussfolgerungen aus den Untersuchungen | 57 |
| 7. Abbildungsverzeichnis | 58 |
| 8. Tabellenverzeichnis | 60 |
| 9. Liste der Vorveröffentlichungen | 61 |
| 10. Literaturverzeichnis | 62 |
| 11. Danksagung | 76 |
| 12. Lebenslauf | 77 |
| 13. Anhang | 79 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------|------------------------------------|
| ACR | American College of Rheumatology |
| AECG | American-European Consensus Group |
| ARFI | Acoustic Radiation Force Impulse |
| AUC | Area under the Curve |
| BMUS | B-mode Ultrasonography |
| FKDS | Farb-kodierte Duplex-Sonographie |
| Gl. | Glandula |
| ICC | Intraclass Correlation Coefficient |
| KCS | Keratoconjunctivitis sicca |
| M | Männlich |
| MALT | Mucosa-associated Lymphoid Tissue |
| MSGB | Minor Salivary Gland Biopsy |
| PG | Parotid Gland |
| PSS | Primäres Sjögren-Syndrom |
| ROC | Receiver-Operating-Characteristics |
| ROI | Region of Interest |
| RTE | Real-time Elastographie |
| SMG | Submandibular Gland |
| SS | Sjögren-Syndrom |
| VAS | Visuelle Analogskala |
| VTI | Virtual Touch Imaging |
| VTQ | Virtual Touch Quantification |
| W | Weiblich |

Deutsche Zusammenfassung

Hintergrund

Eine Vielzahl an Studien untersuchte bisher den Einsatz der klassischen B-Mode Sonographie zur Abklärung der Speicheldrüsen im Rahmen der Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf ein primäres Sjögren-Syndrom (pSS). In den vergangenen Jahren konnten neue sonographische Verfahren, die der Beurteilung der Gewebebeschaffenheit dienen – wie etwa der Real-time Elastographie (RTE), dem Virtual Touch Imaging (VTI) oder der Virtual Touch Quantification (VTQ) – Einzug in die klinische Routine verschiedener Fachdisziplinen finden. Der Einsatz dieser Ultraschalltechniken in der Diagnostik des Sjögren-Syndroms wurde bisher jedoch noch nicht untersucht. Darüber hinaus gilt es zu untersuchen, ob die Virtual Touch Quantification, die eine objektive Beurteilung der Steifigkeit des jeweiligen untersuchten Gewebes erlaubt, geeignet ist, den Effekt einer Lokalthherapie bei Patienten mit einem Sjögren-Syndrom zu beurteilen.

Methoden

Bei Patienten mit einem pSS wurde eine Sonographie der Gl. parotis und Gl. submandibularis durchgeführt. Neben der konventionellen B-Mode Sonographie wurde eine RTE, VTI und VTQ durchgeführt. Es erfolgte eine Einteilung anhand etablierter Klassifikationssysteme. Als Vergleichsgruppe dienten Patienten mit einer Sicca-Symptomatik, bei denen jedoch die Zuordnung als pSS entsprechend der American-European Consensus Group (AECG) Klassifikationskriterien nicht gestellt werden konnte. Im zweiten Teil dieser Untersuchungen wurden Patienten mit der Diagnose eines pSS einer zweimonatigen Lokalthherapie mit Liposomen zugeführt. Vor Beginn und nach Beendigung dieser Therapie wurden neben klinischer Daten eine VTQ der Gl. parotis und Gl. submandibularis durchgeführt.

Ergebnisse

In die Untersuchungen wurden 50 Patienten mit einem pSS eingeschlossen. In die Kontrollgruppe wurden ebenfalls 50 Patienten eingeschlossen, die Sicca-Symptome angaben, jedoch nicht die

Klassifikationskriterien für ein Sjögren-Syndrom erfüllten. In der B-Mode Sonographie zeigten sich bei Patienten mit einem pSS im Bereich der Gl. parotis bei 34/50 und im Bereich der Gl. submandibularis bei 38/50 pathologische Veränderungen. In der Kontrollgruppe hingegen zeigten sich im Bereich der Gl. parotis bei 8/50 ($p < 0,001$) und im Bereich der Gl. submandibularis bei 9/50 ($p < 0,001$) pathologische Veränderungen. In der Untersuchung der RTE und VTI zeigten sich zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. In der Auswertung der VTQ ergaben sich im Bereich der Gl. parotis der pSS-Kohorte signifikant höhere Werte (2,99m/s) als in der Kontrollgruppe (2,16m/s; $p < 0,001$). Selbiges konnte in der Auswertung der VTQ im Bereich der Gl. submandibularis beobachtet werden (2,54m/s gegenüber 2,04m/s; $p = 0,008$). In den zweiten Teil der Untersuchung wurden ebenfalls 50 Patienten mit einem pSS eingeschlossen. Vor Beginn der Behandlung wurden im Bereich der Gl. parotis Werte von 2,96m/s und im Bereich der Gl. submandibularis Werte von 2,18m/s gemessen. Nach dem zweimonatigen Behandlungsintervall zeigte sich ein Rückgang der Werte im Bereich der Gl. parotis auf nun 2,34m/s ($p < 0,001$) wohingegen sich im Bereich der Gl. submandibularis keine signifikanten Werte beobachten ließen (2,09 m/s; $p = 0,095$).

Schlussfolgerung

Die Bedeutung der B-Mode Sonographie in der Beurteilung des Speicheldrüsenparenchyms konnte bestätigt werden. Vielversprechend waren vor allem die Ergebnisse der VTQ. Diese Methode scheint mit einer gewissen Unabhängigkeit von einer weiteren Interpretation durch Klassifikationssystemen signifikante Unterschiede gegenüber Patienten mit einer Sicca-Symptomatik aufzuweisen. Im zweiten Teil der Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass sich der Effekt einer Lokaltherapie zur Linderung der Mundtrockenheit durch die VTQ nachweisen lässt.

Englische Zusammenfassung

Background

During the last years there have been numerous reports and discussions concerning the diagnostic value of ultrasonography of the salivary glands for the assessment of salivary gland involvement in patients with suspected primary Sjögren's Syndrome (pSS). Modern sonographic techniques, such as real-time tissue elastography (RTE), virtual touch imaging (VTI) and virtual touch quantification (VTQ), could gain in importance lately and became part of the clinical routine in various specialties. The application of these sonographic techniques as part of the diagnostic evaluation in pSS has not been under investigation so far. In addition to that it should be investigated, if virtual touch quantification, which enables the objective measurement of parotid and submandibular gland stiffness, is suitable to monitor the response to local therapies in pSS.

Methods

The diagnostic value of these sonographic techniques was evaluated in patients with pSS, classified according to the American-European Consensus Group (AECG) criteria. Patients underwent high-resolution ultrasonography (BMUS), RTE, VTI and VTQ of the parotid and submandibular glands. Results of BMUS, RTE, VTI – each graded by using established sonographic scoring systems – and VTQ were compared to patients with sicca symptoms but not fulfilling the AECG classification criteria. In the second part of this investigation, patient with pSS were treated for two months with a liposomal local therapy. Before and after this treatment period clinical data including subjective symptoms were collected and a sonographic examination, including VTQ, was performed.

Results

Fifty patients with pSS were included in the first part of the investigation and compared to 50 patients in the control group. In BMUS, 34/50 parotid glands in patients with pSS and 8/50 in the control group had abnormal findings ($p < 0.001$). 38/50 patients with pSS showed abnormal findings in submandibular gland BMUS compared to 9/50 in patients without confirmed pSS ($p < 0.001$). Evaluation of parotid and

submandibular RTE did not show any difference, nor did the evaluation of parotid and submandibular VTI. In VTQ the parotid (2.99m/s) and submandibular glands (2.54m/s) showed significant higher values than parotid (2.16m/s) and submandibular glands (2.04m/s) in the control group ($p < 0.001$ and $p = 0.008$). Again 50 patients with a pSS were included in the second part of this investigations. Before local treatment, the mean ARFI value of parotid glands was 2.96m/s. Mean VTQ value of the submandibular glands was 2.18m/s. After the two-months treatment period a significant decline of VTQ values in the parotid glands to a value of 2.34m/s ($p < 0.001$) could be observed. The submandibular glands did not show any significant change (2.09m/s; $p = 0.095$).

Conclusions

In contrast to B-mode ultrasonography in patients with pSS, which proved to be useful in visualization and subjective assessment of structural glandular alterations, VTQ imaging enables the objective measurement of glandular stiffness and might therefore be considered in the diagnostic algorithm of pSS. With the application of VTQ a decline in parotid gland stiffness could be observed in patients with pSS accompanied by a significant improvement of the subjective sensation of dry mouth symptoms. The seromucous submandibular glands did not show any changes compared to the serous parotid glands.

1. Einleitung

1.1. Sjögren-Syndrom

Das Sjögren-Syndrom stellt eine chronische, langsam fortschreitende Autoimmunerkrankung der exokrinen Drüsen dar. Die lymphozytäre Infiltration führt zu einer Schädigung und schließlich einer Zerstörung vorwiegend der Tränen- und der Speicheldrüsen (Hansen und Dörner 2010). Es kann eine primäre Form des Sjögren-Syndroms, also ein solitäres Auftreten der Erkrankung, von einer sekundären Form, die in der Regel in Verbindung mit einer rheumatoiden Arthritis, einer systemischen Sklerose oder einem systemischen Lupus erythematoses auftritt, unterschieden werden (Hofauer et al. 2013) (Knopf et al. 2011).

1.1.1. Epidemiologie

Das Sjögren-Syndrom stellt nach der rheumatoiden Arthritis die zweithäufigste rheumatologische Erkrankung insgesamt und die häufigste Erkrankung aus diesem Formenkreis im Hals-Nasen-Ohrenbereich dar. Angaben zur Prävalenz der Erkrankung weisen erhebliche Schwankungen auf – Daten zur Prävalenz in Deutschland fehlen gänzlich. Weltweit wird jedoch eine Prävalenz des primären Sjögren-Syndroms (pSS) von 0,2% angenommen, unter Berücksichtigung des sekundären Sjögren-Syndroms geht man von insgesamt 0,5% aus. In einer kürzlich veröffentlichten Untersuchung an 8315 Patienten konnte ein Verhältnis von 9:1 zugunsten des weiblichen Geschlechtes beobachtet werden. Diese Population stellt die bisher größte untersuchte Kohorte dar. Durchschnittlich betrug hier das Alter der Patienten 53 Jahre. Dies entspricht dem üblicherweise angegebenen Altersgipfel bei Diagnosestellung. Die Erkrankung wird teilweise bereits in einem Alter zwischen 20 und 40 Jahren diagnostiziert, häufiger jedoch erst postmenopausal nach dem 50. Lebensjahr (Hansen und Dörner 2010) (Fox 2005). Erste Symptome gehen der eigentlichen Diagnosestellung jedoch oft bereits mehrere Jahre voraus. Durchschnittlich vergehen zwischen dem Auftreten erster Symptome und der Diagnose zehn Jahre. Es wird vermutet, dass 50% aller Fälle undiagnostiziert bleiben (Hofauer et al. 2013). Dies führt dazu, dass das eigentliche Erkrankungsalter sowie die tatsächliche Prävalenz nur schwer bestimmt werden können (Hansen und Dörner 2010). Fortschritte auf dem Gebiet der Diagnostik ermöglichten in

den vergangenen Jahren jedoch eine häufigere Diagnosestellung in früherem Alter (Hansen und Dörner 2010).

1.1.2. Symptomatik

Hinsichtlich der Symptomatik des Sjögren-Syndroms kann man eine glanduläre Manifestation von einer extraglandulären Manifestation unterscheiden. Ein Hauptsymptom der glandulären Beteiligung ist eine Keratoconjunctivitis sicca (KCS), die wiederum zu Irritationen, Fremdkörpergefühl oder gar strukturellen Schädigungen, wie etwa Ulzerationen der Kornea, führen kann (Liu et al. 2012). Die Augentrockenheit kann in ihrer Ausprägung variieren und ist häufig gegen abends progredient. Ein weiteres Kardinalsymptom stellt die Mundtrockenheit dar, welche durch eine Hyposalivation verursacht wird. Hieraus können sich Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme oder beim ausdauernden Sprechen, aber auch beim Tragen von Zahnprothesen ergeben. Häufig lassen sich auch Verletzungen im Bereich der Mundschleimhäute und protrahierte Heilungsverläufe dieser Verletzungen beobachten (Hofauer et al. 2013). Auch Geschmackstörungen, Gewichtsverlust sowie rezidivierende orale Infektionen, wie etwa einem oralen Soorbefall, lassen sich beobachten (Rhodus et al. 1997). Der Mangel an Speichel führt auch zu Begleiterscheinungen im Bereich der Zähne – Karies und Parodontose stellen daher regelmäßig ein Problem bei betroffenen Patienten dar (Daniels et al. 1975) (Soto-Rojas et al. 1998) (Soto-Rojas und Kraus 2002) (Kalk et al. 2002a) (Kassan und Moutsopoulos 2004). Ein weiteres klassisches Symptom eines glandulären Befalls ist die Speicheldrüsenschwellung. Diese lässt sich bei 30-50% aller Patienten beobachten – die Drüsen sind in der Regel indolent vergrößert und verhärtet, meist sind die Gll. parotes betroffen; die Gll. submandibulares können jedoch in gleichem Umfang betroffen sein (Freeman et al. 2005) (Cornec et al. 2015b) (Mandel und Surattanont 2002) (Mandel 2014). Ein spontaner Rückgang der Schwellungen lässt sich in der Regel über mehrere Tage bis wenige Wochen beobachten. Abbildung 1 gibt einen Überblick über die Ausprägung der glandulären Symptome und die daraus resultierenden Folgebeschwerden.

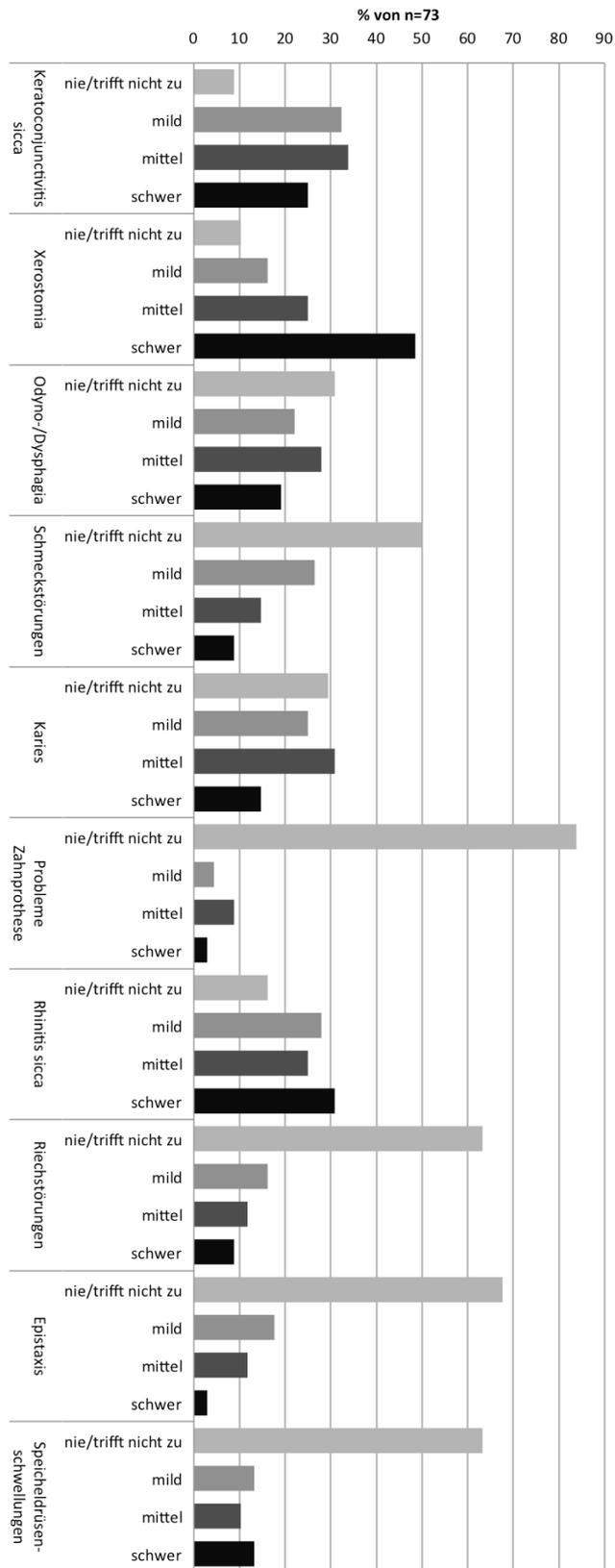


Abbildung 1: Glanduläre Symptomatik des Sjögren-Syndroms und daraus resultierende Folgebeschwerden und Komplikationen (Hofauer et al. 2013)

Neben den Beschwerden, die sich aufgrund der eingeschränkten glandulären Funktion beobachten lassen, weißt das Sjögren-Syndrom auch verschiedene Manifestationen außerhalb der Drüsen auf, sogenannte extraglanduläre Symptome. Eine Vielzahl an Organsystemen kann so im Rahmen eines Sjögren-Syndroms mitbeteiligt sein. Eines der häufigsten systemischen Symptome stellt die Fatigue dar – beschrieben wird sie als „zu jeder Zeit präsenste, fluktuierende und nicht behandelbare Minderung der Vitalität“ (Mengshoel et al. 2014) (Karageorgas et al. 2016). Die Pathogenese dieses Symptoms ist unklar. Es kommt erschwerend hinzu, dass viele Patienten mit einem Sjögren-Syndrom zudem an Schlafstörungen leiden, verursacht etwa durch eine unterbrochene Schlafarchitektur aufgrund von wiederholten nächtlichen Toilettengängen bei einer erhöhten Trinkmenge tagsüber (Gudbjörnsson et al. 1993). Ein weiteres häufiges extraglanduläres Symptom stellt Arthralgie dar. Ungefähr 50% aller Patienten leiden hierunter – es sind vor allem die Hand- und die Kniegelenke betroffen (Amezcu-Guerra et al. 2013) (Pease et al. 1993). Seltener lassen sich Manifestationen in anderen Organsystemen beobachten. Im Bereich der Lungen kann sich das Sjögren-Syndrom unter anderem als follikuläre Bronchiolitis oder interstitielle Lungenerkrankung manifestieren (Matsuyama et al. 2003) (Hatron et al. 2011). Es wird beschrieben, dass das Sjögren-Syndrom ein Risikofaktor für Bluthochdruck und Herzinfarkte darstellt (Bartoloni et al. 2015) (Juarez et al. 2014). Als mögliche Manifestationen im Bereich des Gastrointestinaltraktes wurden Übelkeit, Verdauungsstörungen, Gastritiden, Zöliakie und meist subklinische Pankreatitiden beschrieben (Maury et al. 1985) (Szodoray et al. 2004) (Afzelius et al. 2010). Symptome im Urogenitalbereich können eine interstitielle Nephritis, Blasenentleerungsstörungen und eine Trockenheit der Genitalschleimhäute sein (Leppilahti et al. 2003) (Lehrer et al. 1994). Beschwerden im Bereich der Haut können sich zum einen wieder über eine Trockenheit in diesem Bereich bemerkbar machen, zudem findet man häufig eine Raynaud-Symptomatik und eine kutane Vaskulitis (Kittridge et al. 2011) (Kraus et al. 1992) (Ramos-Casals et al. 2004a). Auch eine Mitbeteiligung des peripheren oder zentralen Nervensystems ist möglich (Delalande et al. 2004) (Carsons 2001).

Darüber hinaus haben Patienten mit einem Sjögren-Syndrom ein zur Normalbevölkerung signifikant erhöhtes Risiko an einem Lymphom zu erkranken (Zintzaras et al. 2005). Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist bei Patienten mit einer primären Form das Risiko 4,8-fach erhöht, bei Patienten

mit einer sekundären Form sogar 9,6-fach (Ekström Smedby et al. 2008). Das Risiko für einen Patienten, im Laufe des Lebens an einem Lymphom zu erkranken, liegt zwischen fünf und zehn Prozent (Theander et al. 2006). Innerhalb der erkrankten Patienten stellen eine persistierende Schwellung der Ohrspeicheldrüsen, eine Vaskulitis der Haut, anhaltende Lymphadenopathie, eine Splenomegalie und eine Kryoglobulinämie zusätzliche Risikofaktoren dar (Voulgarelis et al. 2008). Am häufigsten lassen sich Marginalzonen-B-Zell-Lymphome vom MALT-Typ (Mucosa-associated Lymphoid Tissue), seltener diffus-großzellige B-Zell-Lymphome, beobachten (Theander et al. 2006) (Rodallec et al. 2002). Klinisch präsentiert sich das MALT-Lymphom zumeist als einseitige Schwellung im Bereich der Ohrspeicheldrüsen (Abbildung 2).



Abbildung 2: Manifestation eines MALT-Lymphoms im Bereich der rechten Gl. parotis (Hofauer et al. 2016a)

1.1.3. Diagnose und mögliche Differentialdiagnosen

Die Diagnose ist bei Patienten mit einer entsprechenden klinischen Symptomatik aus Ermangelung eines singulären Tests an Klassifikationskriterien der europäischen oder amerikanischen Fachgesellschaften angelehnt. In Europa/Deutschland werden hier in der Regel die Amerikanisch-Europäischen Konsensuskriterien, wie in Tabelle 1 dargestellt, angewendet (Vitali et al. 2002). Es wird empfohlen, diese Klassifikationskriterien bei Patienten mit einer Keratoconjunctivitis sicca und einer Mundtrockenheit anzuwenden, gegebenenfalls erst nach Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen. Die Symptomatik im Bereich der Augen und der Mundschleimhäute sollte mit vorgegebenen Fragen erfasst werden, wie etwa für das Auge die Frage nach einer seit drei Monaten bestehenden Trockenheit, Fremdkörpergefühl oder dem regelmäßigen Einsatz von Tränenersatzmitteln. Orale Symptome sollten mit der Frage nach Mundtrockenheit und der Notwendigkeit der Flüssigkeitszufuhr bei der Nahrungsaufnahme erfasst werden. Als weiteres orales Symptom werden rezidivierende Speicheldrüsenschwellungen gewertet. Diese subjektiven Symptome werden nun weiter objektiviert. Hierfür kann im Bereich der Augen der Schirmer-I-Test durchgeführt werden, bei dem ein Messwert von ≤ 5 mm nach fünf Minuten als pathologisch gewertet wird. Alternativ ist die Färbung des Epithels der Kornea und der Konjunktiven mittels Bengalrosa oder Fluorescein möglich. Ein möglicher Schaden der Augenoberfläche wird mit Hilfe des Van-Bijsterveld-Scores bewertet, wobei hier ein Wert ≥ 4 als pathologisch angesehen wird. Zur Objektivierung der oralen Symptomatik stehen verschiedene Modalitäten zur Verfügung. Eine Möglichkeit stellt die Messung des unstimulierten Speichelflusses dar. Ein Volumen von weniger als 1,5 ml nach einer Messperiode von 15 Minuten wird als pathologisch gewertet. Die Messung des stimulierten Speichelflusses, z.B. der Saxon-Test, erscheint zwar offiziell nicht in den Klassifikationskriterien, wird jedoch vor allem im deutschsprachigen Raum häufig durchgeführt. Weitere anerkannte Untersuchungsverfahren sind die Szintigraphie der Speicheldrüsen oder die Durchführung einer Sialographie des Ausführungsgangsystems der Gl. parotis. Der Nachweis von Antikörpern gegen SS-A (Ro) oder SS-B (La) ist ein weiteres Kriterium. Die histologische Untersuchung von Speicheldrüsengewebe hinsichtlich der Ausbildung von meist periduktal gelegenen lymphozytären Foki ist ebenfalls Teil der Klassifikationskriterien. Die Einteilung dieser Veränderungen erfolgt in der Regel anhand der Kriterien nach Chisholm und Mason (Chisholm und Mason 1968).

Entsprechend der Klassifikationskriterien kann ein pSS klassifiziert werden, wenn keine weitere Autoimmunkrankheit vorliegt und insgesamt vier der sechs Kriterien als positiv zu werten sind, wobei eines dieser Kriterien entweder der Nachweis von Antikörpern gegen SS-A oder SS-B oder eine positiv gewertete histologische Untersuchung sein muss. Zudem ist eine Diagnose möglich, wenn drei der vier objektiven Kriterien (III-VI) positiv gewertet werden können. Ein sekundäres Sjögren-Syndrom kann klassifiziert werden, wenn eine weitere Autoimmunerkrankung vorliegt, Patienten subjektiv an Augen- und Mundtrockenheit leiden sowie zwei der Kriterien III, IV und V als positiv gewertet werden.

Differentialdiagnostisch müssen verschiedene Erkrankungen berücksichtigt werden, die ebenfalls Sicca-Symptome oder Vergrößerungen der Speicheldrüsen hervorrufen. Dementsprechend sind verschiedene Differentialdiagnosen bereits in den Ausschlusskriterien der oben angeführten Klassifikationskriterien enthalten. Eine altersabhängige Trockenheit der Augen und des Mundes ist sicherlich am häufigsten zu unterscheiden von einem tatsächlichen Sjögren-Syndrom – eine Unterscheidung ist durch den fehlenden Nachweis von systemischen Beschwerden beziehungsweise fehlender histologischer Veränderungen und negativem Antikörper-Nachweis in aller Regel möglich. Eine Sarkoidose kann sehr ähnliche Symptome wie ein Sjögren-Syndrom aufweisen. Neben einer Vergrößerung der Speicheldrüsen lässt sich hier auch eine Mundtrockenheit und extraglanduläre Manifestationen beobachten. Eine histologische Untersuchung von Speicheldrüsenengewebe kann zur Differenzierung erforderlich sein – die Diagnose einer Sarkoidose stellt ein Ausschlusskriterium für die Diagnose eines Sjögren-Syndroms dar (Ramos-Casals et al. 2004b). Weitere Ausschlusskriterien stellen eine Hepatitis C-Infektion, eine HIV-Infektion oder eine Graft-versus-Host-Reaktion dar. Eine weitere Differentialdiagnose und erst seit kurzem weiteres Ausschlusskriterium stellt eine IgG-4 assoziierte Erkrankung im Bereich der Tränen- oder Speicheldrüsen dar. Verschiedene Erkrankungen im Hals-Nasen-Ohrenbereich fallen unter diesen, erst seit wenigen Jahren bekannten Formenkreis: der orbitale entzündliche Pseudotumor, die chronisch sklerosierende Sialadenitis (Küttner Tumor) und die Mikulicz-Erkrankung (Chen et al. 2010). Eine Vergrößerung der Speicheldrüsen kann zudem auch eine seltene Manifestation einer Granulomatose mit Polyangiitis (ehemals Morbus Wegener) sein (Liu et al. 2003). Eine Manifestation eines Lymphoms im Bereich der Ohrspeicheldrüse stellt eine weitere Differentialdiagnose und Ausschlusskriterium dar. Die Diagnose eines Sjögren-Syndroms kann

entsprechend dieser Klassifikationskriterien zudem nach stattgehabter Strahlentherapie unter Einschluss der Speicheldrüsen und der Einnahme von anticholinergen Medikamenten nicht gestellt werden (Vitali et al. 2002).

Tabelle 1: Amerikanisch-Europäische Konsensuskriterien zur Klassifikation des Sjögren-Syndroms
(Vitali et al. 2002)

| |
|---|
| <p>I. Subjektive Augenbeschwerden (mindestens ein Kriterium positiv):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Symptome trockener Augen seit mindestens drei Monaten - Fremdkörpergefühl im Bereich des Auges - Einsatz von Tränenersatzmitteln mindestens dreimal täglich |
| <p>II. Subjektive Beschwerden im Mundbereich (mindestens ein Kriterium positiv):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Symptome eines trockenen Mundes seit mindestens drei Monaten - Wiederkehrende Speicheldrüsenschwellungen - Notwendigkeit von Flüssigkeit um Nahrung zu schlucken |
| <p>III. Objektive Augenbefunde (mindestens ein Kriterium positiv):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pathologischer Schimer-I-Test (≤ 5mm in 5 Minuten) - Pathologischer Befund in der Bengalrosa- oder Fluoresceinfärbung (≥ 4 im Van-Bijsterveld-Score) |
| <p>IV. Histologischer Nachweis von lymphozytären Foki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nachweis von mindestens einem Fokus (> 50 mononukleäre Zellen) pro 4mm^2 |
| <p>V. Objektive Speicheldrüsenbefunde (mindestens ein Kriterium positiv):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pathologischer unstimulierter Speichelfluss ($< 1,5$ml in 15 Minuten) - Pathologische Sialographie der Ohrspeicheldrüse - Pathologische Speicheldrüsenszintigraphie |
| <p>VI. Nachweis von Autoantikörpern (mindestens ein Kriterium positiv):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nachweis von Antikörpern gegen SS-A und/oder SS-B |

1.1.4. Therapie

Die Therapie des Sjögren-Syndroms reicht von präventiven Maßnahmen über verschiedene Lokaltheraeutika bis hin zu einer systemischen antiinflammatorischen Therapie. Da die Ursache des Sjögren-Syndroms bis zum heutigen Tage letztlich unklar bleibt, ist eine kausale Therapie der Erkrankung nicht möglich und bleibt daher in der Regel symptomorientiert. Es ist sinnvoll, dass die Behandlung von einem interdisziplinären Team übernommen wird. Dies sollte, je nach Symptomatik des Patienten, aus Rheumatologen und in der Behandlung des Sjögren-Syndroms erfahrender Hals-Nasen-Ohrenärzten, Augenärzten und Zahnärzten bestehen.

Oft steht die Behandlung und damit auch die Vorbeugung möglicher Folgebeschwerden von Sicca-Symptomen im Bereich des Mundes und der Augen im Vordergrund. In der Behandlung der Mundtrockenheit sollte zunächst eine Kupierung der Beschwerden durch die regelmäßige und ausreichende Aufnahme von zuckerfreier Flüssigkeit vermieden werden. Darüber hinaus sollte auf Produkte, die die Mundtrockenheit weiter steigern können, verzichtet werden. Hierunter fallen eine Vielzahl an Medikamenten (z.B. Anticholinergika, zahlreiche Antihypertensiva, Neuroleptika), Nikotin und Koffein. Eine Sicca-Symptomatik kann durch Klimaanlage, trockene/geheizte Raumluft oder Bildschirmarbeit weiter gesteigert werden. Eine topische Stimulation der noch verbliebenen Speicheldrüsenfunktion z.B. durch Lutschen von zuckerfreien Bonbons oder Kaugummikauen wird empfohlen, wobei darauf zu achten ist, dass das bereits erhöhte Risiko von Zahnkaries nicht noch weiter gesteigert wird (Hofauer et al. 2013) (Thanou-Stavraki und James 2008) (Alves et al. 2004). Auf eine penible Mundhygiene ist zu achten und regelmäßige zahnmedizinische Vorsorgeuntersuchungen sollten durchgeführt werden. Falls diese Maßnahmen die Mundtrockenheit noch nicht ausreichend lindern, kann auf Speichelersatzprodukte zurückgegriffen werden. Verschiedene Produkte unterschiedlicher Konsistenz (Sprays, Mundspülungen, Gele) stehen hierfür zur Verfügung. Es ist bekannt, dass Patienten von verschiedenen Speichelersatzprodukten unterschiedlich profitieren und daher verschiedene Produkte versuchen sollten (van der Reijden et al. 1996). Eine weitere Steigerung stellt systemische Stimulation des Speichelflusses mit Sialogoga dar. Hierfür stehen die Muskarinrezeptoragonisten Pilocarpin oder das im englischsprachigen Raum verfügbare Cevimeline zur Verfügung (Vivino et al. 1999). Der Einsatz dieser Medikamente ist in frühen Phasen des Sjögren-Syndroms oder zumindest bei

noch vorhandener Restaktivität der Speicheldrüsen am effektivsten, wird jedoch von vielen Patienten aufgrund der mannigfaltigen cholinergen Nebenwirkungen, wie gesteigerte Schweißproduktion, Polyurie, Nausea oder Diarrhoe, nur schlecht toleriert (Ramos-Casals et al. 2010) (Shiboski et al. 2012) (Smidt et al. 2011). Die lokaltherapeutischen Möglichkeiten der KCS lassen sich ähnlich gliedern, wobei unterschiedliche Tränenersatzprodukte einen großen Stellenwert haben. Eine medikamentöse Stimulation der Tränenproduktion kann durch die bereits erwähnten Wirkstoffe erzielt werden (Shiboski et al. 2012) (Hofauer et al. 2013) (Soto-Rojas und Kraus 2002). Die Lokaltherapie mit 0,05%-haltigen Ciclosporin Augentropfen hat sich bei anhaltenden Beschwerden als effektiv herausgestellt (Ramos-Casals et al. 2012). Als weitere Behandlungsmöglichkeit kann der Verschluss der Puncta lacrimalia zur Linderung der Beschwerden durchgeführt werden (Hansen und Dörner 2010). Systemische antiinflammatorische Medikamente werden in der Regel nicht zur Linderung der Sicca-Symptomatik eingesetzt, wobei in der jüngsten Vergangenheit ein Benefit von verschiedenen Wirkstoffen beschrieben werden konnte (Fox et al. 1996) (Meijer et al. 2010) (Furness et al. 2011) (Furness et al. 2013) (Wu 2008). Bei akuten, nichtinfektiösen Schwellungen der Speicheldrüsen können Kortikosteroide eingesetzt werden.

Der Einsatz von systemischen antiinflammatorischen oder immunsupprimierenden Medikamenten bleibt extraglandulären Beschwerden vorbehalten. So hat sich der Einsatz von Hydroxychloroquin zur Behandlung der Gelenkbeteiligung und Myalgien als wirksam erwiesen (Manoussakis und Moutsopoulos 1996). Hydroxychloroquin kann zudem zur Linderung der Fatigue eingesetzt werden (Ramos-Casals et al. 2012). Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil oder γ -Globuline können zur Behandlung von Lungen-, Nieren- oder Nervenbeteiligungen verordnet werden. (Hansen und Dörner 2010). Der Einsatz von Biologika in der Behandlung von glandulären und extraglandulären Symptomen wird in den letzten Jahren intensiv untersucht und vor allem der Einsatz des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab erscheint in der Therapie als hoffnungsvoll (Gottenberg et al. 2013).

1.2. Sonographie

Mit Hilfe der Sonographie lassen sich charakteristische Veränderungen im Bereich des Parenchyms der Speicheldrüsen bei Patienten mit einem Sjögren-Syndrom nachweisen (Mandel und Orchowski 1998). Erstmals konnte dies bereits 1988 beschrieben werden (Jousse-Joulin et al. 2016) (Bradus et al. 1988). Typische Veränderungen in der Echostruktur der Speicheldrüsen sind multiple hypoechogene Veränderungen innerhalb der Speicheldrüse (Abbildung 3). Mit Fortschreiten der Erkrankung lassen sich zudem hyperechogene Banden, zystische Läsionen, Kalzifikationen oder eine zunehmende Atrophie der Speicheldrüse beobachten. Verschiedene Systeme zur Graduierung dieser Veränderungen wurden bereits publiziert und weiterentwickelt. Es konnte zudem gezeigt werden, dass der Einschluss der Sonographie in die bereits angeführten Klassifikationskriterien zu einer Erhöhung von Sensitivität und Spezifität führt (Cornec et al. 2014). In einer kürzlich veröffentlichten Übersichtsarbeit zum Einsatz der Sonographie in der Diagnose des Sjögren-Syndroms konnte eine Überlegenheit der Sonographie gegenüber der Sialographie der Speicheldrüsen festgestellt werden. Es wurde jedoch auch beschrieben, dass die Sonographie auf Grund von Unterschieden in der Sensitivität und Spezifität die diagnostische Entnahme von kleinen Speicheldrüsen zur histologischen Untersuchung nicht ersetzen kann (Jousse-Joulin et al. 2016). Trotz des vielfach beschriebenen Nutzens in der Diagnostik konnte die sonographische Beurteilung der Speicheldrüsen bisher weder in die AECG Klassifikationskriterien, noch in die später publizierten Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) Einzug finden (Jousse-Joulin et al. 2016) (Shiboski et al. 2012). In der jüngsten Vergangenheit wird jedoch von Experten wiederholt der Einsatz der Sonographie für die Diagnose und den Einschluss in Klassifikationskriterien propagiert (Bootsma et al. 2013) (Cornec et al. 2013) (Vitali et al. 2013). Daher erscheint es als wahrscheinlich, dass die Sonographie zukünftig eine bedeutendere Rolle in der weiteren Abklärung des Sjögren-Syndroms spielen wird. Die Kernspintomographie erwies sich zwar in der Detektion von Inhomogenitäten des Speicheldrüsenparenchyms vor allem bei Frühformen der Erkrankung als sensitiver, die Sonographie dürfte jedoch alleine wegen der deutlich geringeren Kosten und der nahezu ubiquitären Verfügbarkeit eine bedeutendere Rolle übernehmen (Makula et al. 2000). Es ist jedoch anzumerken, dass sonographische Untersuchungen immer einer gewissen Untersucherabhängigkeit unterliegen und vor allem Veränderungen, wie sie im Rahmen eines Sjögren-

Syndroms auftreten, eine gewisse Erfahrung in der Beurteilung von Pathologien im Bereich der Speicheldrüsen erfordern.

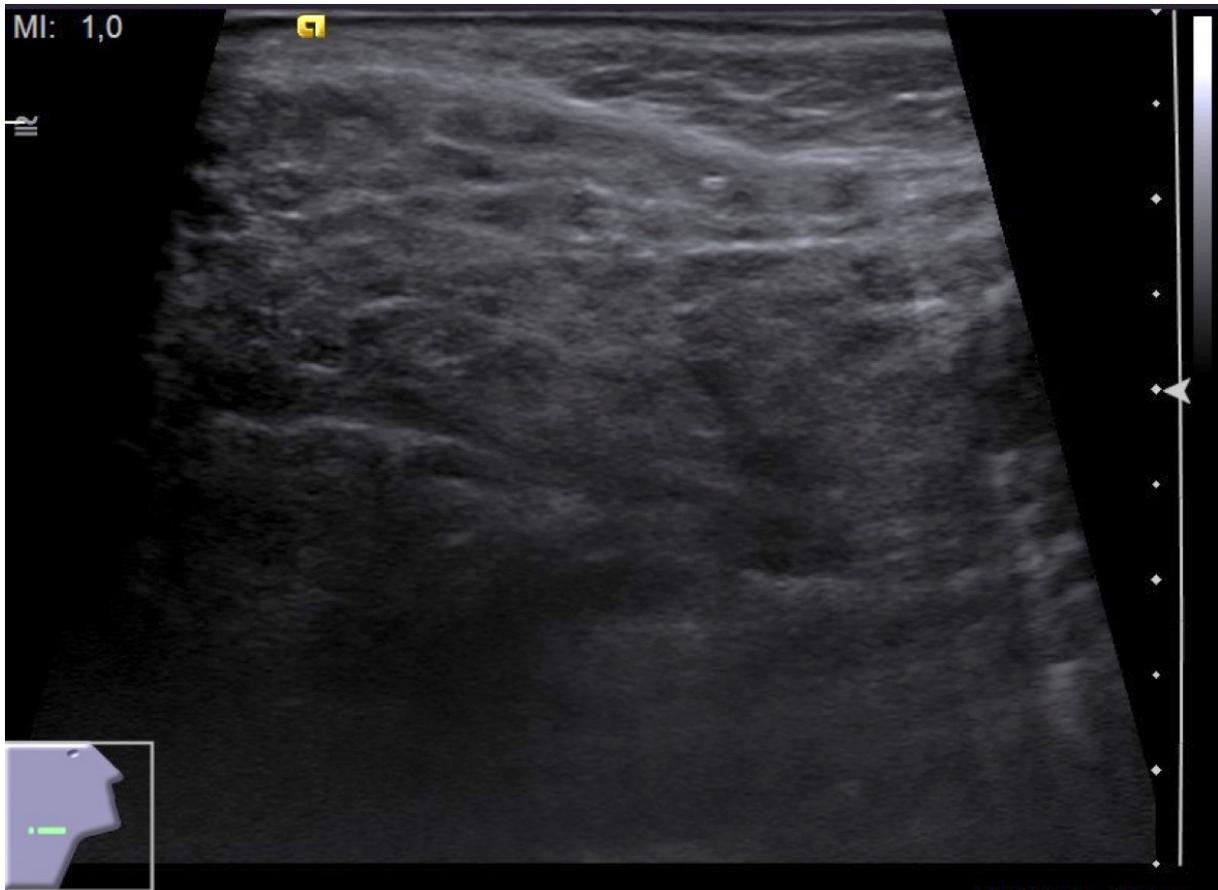


Abbildung 3: Typisches Ultraschallbild im B-Modus einer Patientin mit einem primären Sjögren-Syndrom. Die Gl. parotis weist eine charakteristische feinfleckige Maserung auf (Hofauer et al. 2016a).

1.2.1. Sonographische Verfahren zur Bestimmung der Gewebeleastizität

Die Sonographie (B-Mode Sonographie und farb-kodierte Duplex-Sonographie, FKDS) stellt die am häufigsten eingesetzte Bildgebungsmodalität in Deutschland dar. Dies wird begründet mit einer in der Regel problemlosen Verfügbarkeit der Sonographie und keinen Kontraindikationen von Seiten des Patienten, so dass die Sonographie in vielen Indikationen die Bildgebung der ersten Wahl ist und einen festen Bestandteil der erweiterten klinischen Untersuchung darstellt (Pfandzelter und Spiro 2008). Die Halsweichteile eignen sich aufgrund ihrer oberflächlichen Lage für eine hochauflösende sonographische Beurteilung (Mansour et al. 2015) (Zengel et al. 2013). Die Fortentwicklung von konventionellen

Ultraschalltechniken, vorwiegend der B-Mode-Sonographie und der Doppler-Verfahren, ermöglichte eine immer detailgetreuere Darstellung der anatomischen Verhältnisse. Eine Schwachstelle stellte bisher jedoch die eingeschränkte Beurteilbarkeit der Beschaffenheit des untersuchten Gewebes dar, die jedoch zur Beurteilung von fokalen oder diffusen Organpathologien entscheidend sein kann. Dies änderte sich mit der Entwicklung von elastographischen Verfahren. Es ist bekannt, dass krankhafte Gewebeveränderungen die elastischen Eigenschaften des Gewebes beeinflussen. In Verbindung mit Untersuchungen der physiologischen Gewebebeschaffenheit wurde so eine weitere Dimension sonographischen Beurteilung hinzugefügt (Benson und Fan 2012). Die im Rahmen dieser Arbeit eingesetzten elastographischen Ultraschallmethoden werden im Folgenden vorgestellt.

1.2.1.1. Real-time Elastographie

Bei der Real-time Elastographie (RTE) gelingt die Darstellung der Gewebebeschaffenheit über hochauflösende Elastogramme mit nur minimalem Bedarf der Gewebekompression durch den Ultraschallkopf. Die für die Durchführung der RTE erforderliche Gewebeverschiebung kann durch Druck mit dem Ultraschallkopf ausgeübt werden. In der Regel ist jedoch bereits der Druck, der durch die Pulsation von im Gewebe befindlichen Gefäßen oder durch die Atmung des Patienten hervorgerufen wird, bereits ausreichend. Die so verursachte Gewebeverschiebung (im Bereich von 1-10 μ m) wird durch die kontinuierliche Analyse von Detektionssignalen, die vom Ultraschallkopf in das Gewebe geschickt werden, gemessen und aus diesen Messungen ein Elastogramm berechnet (Abbildung 4). So können Unterschiede in der Gewebebeschaffenheit auch von Veränderungen dargestellt werden, die in der B-Mode-Sonographie echogleich erscheinen (Benson und Fan 2012).

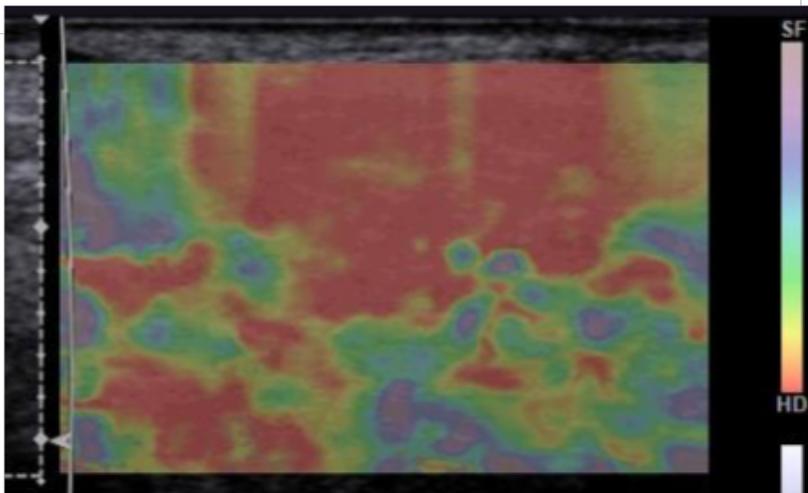
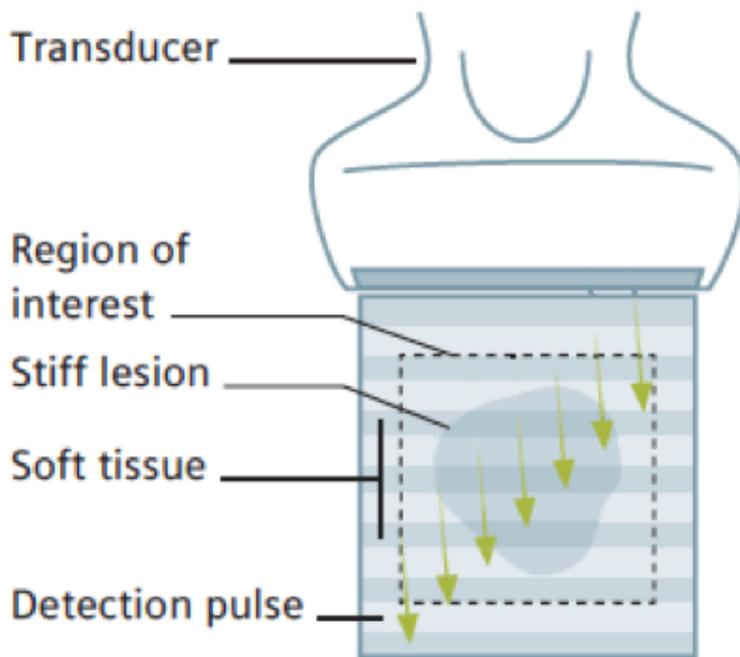


Abbildung 4: Durch den Schallkopf (Transducer) oder Pulsationen innerhalb des untersuchten Gewebes werden Gewebeverschiebungen verursacht, die wiederum durch Detektionssignale (detection pulse) erfasst werden. Aus diesen Messwerten wird bei der Real-time Elastographie ein Elastogramm berechnet und die Steifigkeit des untersuchten Gewebes graphisch, entweder in Graustufen oder, wie hier dargestellt, farbig kodiert dargestellt (Benson und Fan 2012).

1.2.1.2. Virtual Touch Imaging

Die Methode des Virtual Touch Imagings (VTI) ist eine der verschiedenen elastographischen Verfahren, die auf die Applikationen eines akustischen Impulses beruhen. Im Vergleich zu der im vorangegangenen Absatz beschriebenen RTE wird bei diesen Verfahren die erforderliche Gewebeverschiebung nicht manuell, sondern durch einen akustischen Impuls (Acoustic Radiation Force Impulse, ARFI) generiert, der ausgehend vom Ultraschallkopf in das Gewebe abgegeben wird. Dieser ARFI wird im Bereich einer zuvor ausgewählten Region (Region of Interest, ROI) fokussiert und durch den Untersucher ausgelöst. Hierdurch soll eine kontrolliertere und reproduzierbarere Gewebeverschiebung und folglich auch vergleichbarere Messergebnisse ermöglicht werden. Die Gewebeverschiebung wird auch hier über Detektionssignale erfasst und aus den Messwerten ein Elastogramm berechnet. Diese Methode bedarf somit dreier unterschiedlicher Signale, die in das Gewebe abgegeben werden: Das klassische B-Mode-Signal zur Darstellung des untersuchten Gewebes und zur Platzierung der ROI, den ARFI zur Generierung der erforderlichen Gewebeverschiebung und schließlich das Detektionssignal um diese messbar zu machen und das Elastogramm zu erstellen (Abbildung 5) (Benson und Fan 2012).

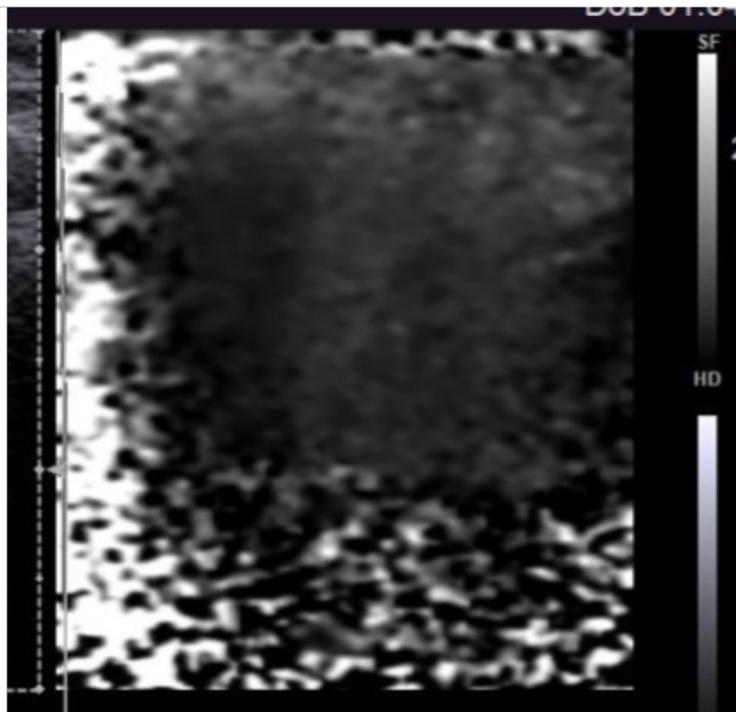
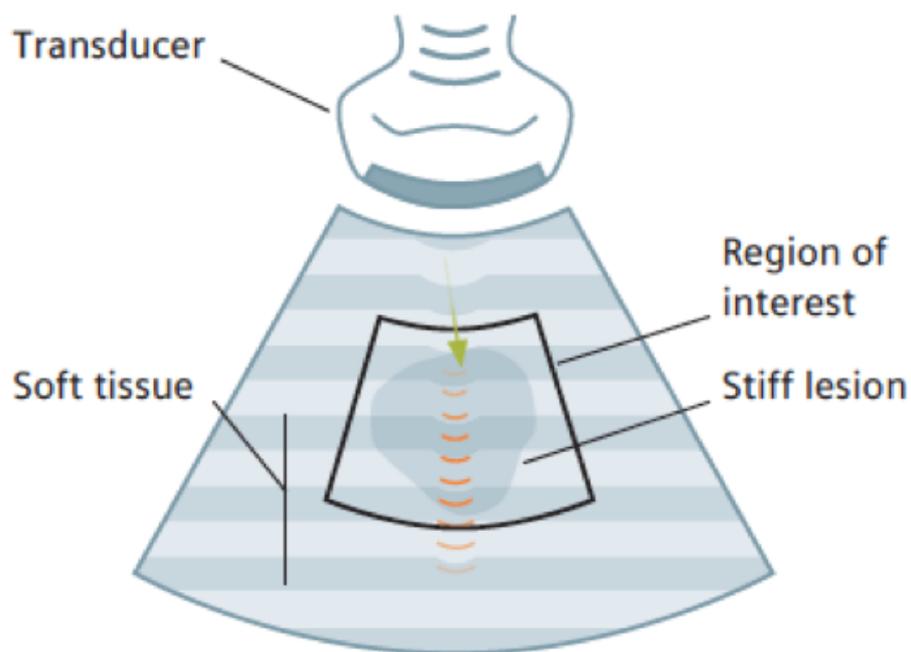


Abbildung 5: Für das VTI ist ein akustischer Impuls (orange dargestellt) erforderlich, der innerhalb des Gewebes Verschiebungen verursacht, die wiederum mit einem Detektionssignal (grüner Pfeil) gemessen werden und als Elastogramm dargestellt werden. Das Elastogramm ist in der Regel in Graustufen kodiert (Benson und Fan 2012).

1.2.1.3. Virtual Touch Quantification

Die Virtual Touch Quantification (VTQ) erfordert ebenfalls die Applikation eines ARFI in das zu untersuchende Gewebe. Anders als zur im vorangegangenen Absatz dargestellten VTI wird hier jedoch die Gewebeverschiebung nicht graphisch dargestellt, sondern quantifiziert. Dies gelingt über die Messung der Geschwindigkeit der transversalen Scherwellen, die durch den ARFI zusätzlich zur bereits beschriebenen Gewebeverschiebung ausgelöst werden. Hierfür werden wieder Detektionssignale verwendet, die ebenfalls vom Schallkopf ausgesendet werden und die Ankunft der Scherwellen an verschiedenen Lokalisationen messen und so die Berechnung der Geschwindigkeit ermöglichen. Die Scherwellengeschwindigkeit befindet sich in der Regel in einem Bereich von 1-10m/s und können daher über die Detektionssignale mit einer hohen Genauigkeit bestimmt werden (Abbildung 6). Die gemessene Scherwellengeschwindigkeit korreliert mit der Steifigkeit des untersuchten Gewebes. Gewebe mit einer höheren Steifigkeit oder Rigidität weisen eine höhere Scherwellengeschwindigkeit auf als Gewebe mit einer geringeren Steifigkeit oder Rigidität.

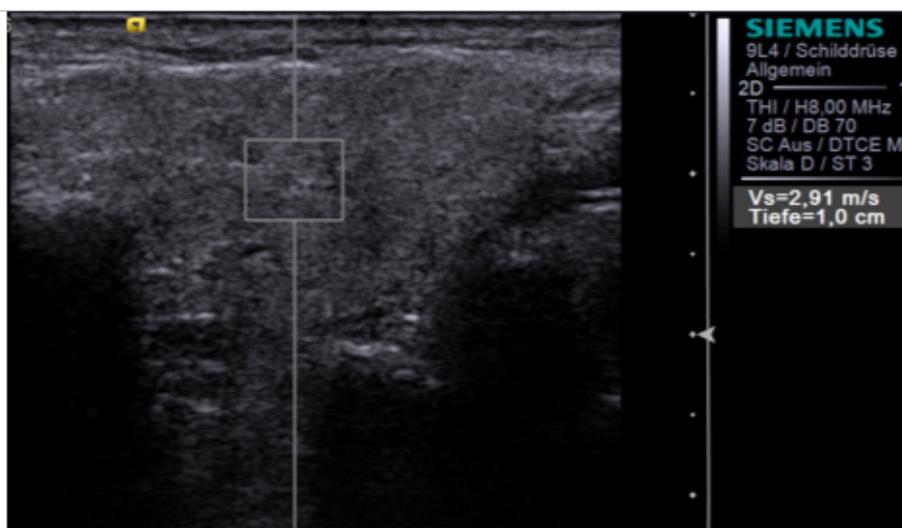
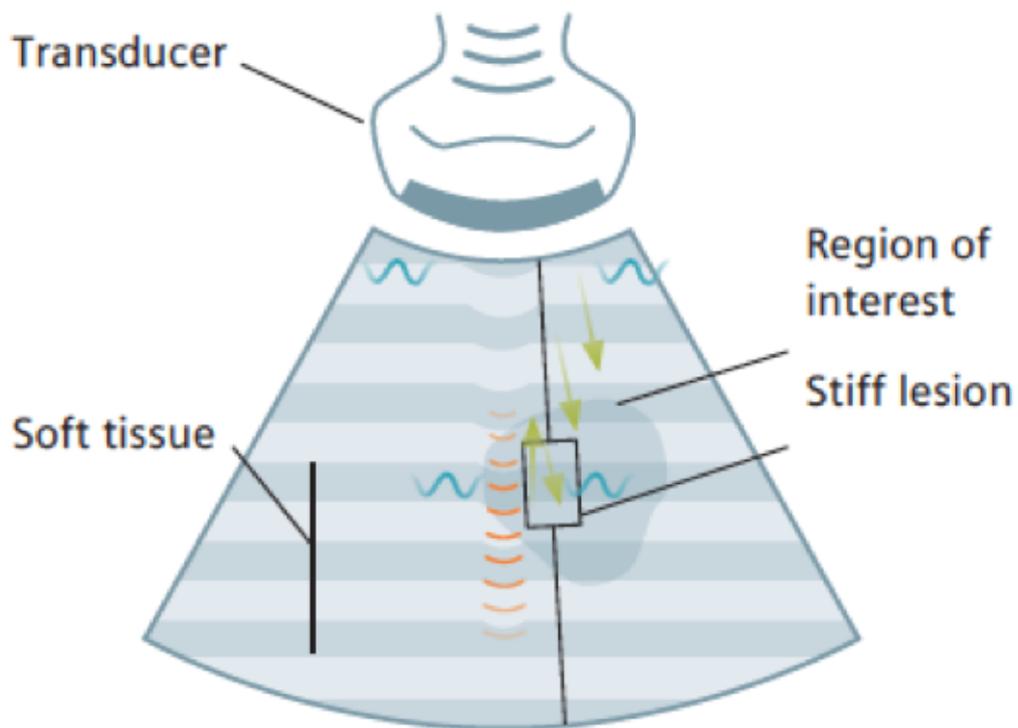


Abbildung 6: Bei der Durchführung der VTQ wird ein akustischer Impuls (orange dargestellt) in das Gewebe geschickt. Die Geschwindigkeit der dadurch verursachten transversalen Scherwellen wird mit Detektionssignalen (grüne Pfeile) gemessen und die Scherwellengeschwindigkeit berechnet. Zusätzlich zur gemessenen Geschwindigkeit wird die Tiefe der durchgeführten Messung angegeben (Benson und Fan 2012).

Die eingesetzten elastographischen Ultraschalltechniken sind zusammenfassend in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Zusammenfassende Erklärung der verwendeten elastographischen Ultraschallverfahren

(Hofauer et al. 2016b)

| Modalität | Erklärung |
|------------------------------|---|
| Real-time Elastographie | Das Elastogramm wird durch die Darstellung von Gewebeverschiebungen innerhalb einer zuvor gewählten Region erstellt. Die Gewebeverschiebung wird z.B. durch Pulsationen innerhalb des Gewebes oder durch Druck, der mit dem Ultraschallkopf ausgeübt wird, erzeugt und mit dem Ultraschallkopf registriert. |
| Virtual Touch Imaging | Die für die Erstellung des Elastogramms erforderliche Gewebeverschiebung wird durch einen akustischen Puls, der vom Ultraschallkopf ausgesendet wird, erzeugt. Die so erzeugte Gewebeverschiebung wird durch einen Detektionspuls, wiederum ausgehend vom Ultraschallkopf, erfasst. |
| Virtual Touch Quantification | Innerhalb einer zuvor ausgewählten Region wird ein akustischer Puls appliziert. Detektionspulse erfassen die Geschwindigkeit der davon ausgehenden Scherwellen und der Wert wird entsprechend angegeben. |

1.2.2. Sonographische Verfahren in der Diagnose des primären Sjögren-Syndroms

Entsprechend der AECG Klassifikationskriterien können die Speicheldrüsenbefunde bei Patienten mit einem vermuteten Sjögren-Syndrom – wie bereits beschrieben – durch verschiedene Modalitäten evaluiert werden. Diese über die Jahre etablierten Verfahren werden jedoch zuletzt aufgrund von verschiedenen Nachteilen wiederholt kritisch hinterfragt. Die bisherigen Modalitäten zur Beurteilung der Speicheldrüsen sind die Messung des unstimulierten Speichelflusses, eine Szintigraphie der Speicheldrüsen und eine Sialographie des Gangsystems der Ohrspeicheldrüsen (Vitali et al. 2002). Die Messung des unstimulierten Speichelflusses ist jedoch aufgrund der ausgeprägten Variation im Erkrankungsverlauf eines einzelnen Patienten und der geringen Sensitivität und Spezifität kritisch zu bewerten (Cornec et al. 2013) (Hocevar et al. 2005). Die Sialographie der Ohrspeicheldrüse weist zwar eine hohe Spezifität, vor allem in Frühstadien der Erkrankungen jedoch eine geringe Sensitivität auf (Kalk et al. 2002b). In manchen Patienten ist die Untersuchung zudem wegen anatomischer Schwierigkeiten oder Kontrastmittelallergien nicht möglich. Weitere Nachteile stellt die Invasivität der Untersuchung und die Strahlenbelastung dar (Cornec et al. 2013) (Makula et al. 1996). Die Szintigraphie der Speicheldrüsen hat sich als sehr sensitiv vor allem in der Frühphase der Erkrankung erwiesen und soll zudem einen gewissen prognostischen Wert besitzen. Andererseits ist die Spezifität nur gering und die eingeschränkte Verfügbarkeit sowie die Strahlenbelastung stellen weitere Nachteile dar (Cornec et al. 2013) (Milic et al. 2009).

Der Einsatz der Ultraschalluntersuchung der großen Kopfspeicheldrüsen zur Steigerung von Sensitivität und Spezifität der existierenden Klassifikationskriterien oder um existierende Modalitäten zu ersetzen, die zwar Bestandteil der Klassifikationskriterien sind, aber aufgrund oben angeführter Nachteile in Kritik geraten sind, wird anhaltend untersucht und diskutiert (Bootsma et al. 2013) (Cornec et al. 2013) (Cornec et al. 2014) (Cornec et al. 2015a) (De Vita et al. 1992) (Takagi et al. 2014) (Bowman und Fox 2014) (Ahuja und Metreweli 1996) (Milic et al. 2010) (Tzioufas und Moutsopoulos 2008). Aktuelle Untersuchungen konzentrierten sich auf diagnostische Genauigkeit der AECG und ACR Klassifikationskriterien, nachdem die Szintigraphie, Sialographie oder die diagnostische Entnahme kleiner Speicheldrüsen durch die Sonographie ersetzt wurden (Obinata et al. 2010) (Salaffi et al. 2000) (Salaffi et al. 2008) (Takagi et al. 2010). Bisher wurden verschiedene Ultraschallverfahren untersucht,

die meisten Studien konzentrierten sich jedoch auf den Einsatz der B-Mode Sonographie um Parenchymveränderungen der Speicheldrüsen bei Patienten mit einem Sjögren-Syndrom im Vergleich zu verschiedenen Kontrollgruppen zu evaluieren (Ariji et al. 1996) (Chikui et al. 2006). Zuletzt wurden jedoch auch Studien zum Einsatz der farb-kodierten Duplexsonographie sowie der kontrastmittelverstärkten Sonographie veröffentlicht (Gritzmann et al. 2003) (Carotti et al. 2001) (Giuseppetti et al. 2005) (Jousse-Joulin et al. 2007).

In den letzten Jahren wurden auf dem Gebiet der Sonographie entscheidende Fortschritte erzielt. Es konnten neue Ultraschall-Modalitäten entwickelt werden, die eine qualitative und quantitative Beurteilung der Festigkeit von verschiedenen Geweben ermöglichen. Hierunter zählt man vor allem die Real-time Elastographie (RTE), das Virtual Touch Imaging (VTI) und die Virtual Touch Quantification (VTQ) (Bhatia et al. 2010) (Bhatia et al. 2012a) (Westerland und Howlett 2012). Diese neuen Ultraschalltechniken konnten bereits in die klinische Routine verschiedener Fachdisziplinen Einzug finden. Die sonographische Beurteilung der Gewebesteifigkeit wird inzwischen zur Beurteilung von Pathologien im Bereich der Schilddrüse und der Brust angewendet (Wojcinski et al. 2013) (Zhang et al. 2015). Die Zuverlässigkeit der Gewebebeurteilung hat sich zudem im Bereich der Leber als so hoch erwiesen, dass histologische Beurteilungen zur Beurteilung des Grades einer Leberfibrose so ersetzt werden konnten (Corpechot et al. 2012) (Zhang et al. 2014). Auch in der Beurteilung von tumorösen Läsionen im Bereich der Speicheldrüsen erwies sich der Einsatz oben angeführter Methoden als nützlich (Mansour et al. 2012). Der Einsatz von RTE, VTI und VTQ in der Diagnostik des Sjögren-Syndroms wurde bisher jedoch noch nicht untersucht.

1.2.3. Die Scherwellenelastographie als Möglichkeit zur Beurteilung des Effekts von lokaltherapeutischen Maßnahmen zur Linderung der Sicca-Symptomatik des primären Sjögren-Syndroms

Im Rahmen der diagnostischen Aufarbeitung jedes Patienten mit Mundtrockenheit und im speziellen bei der Verdachtsdiagnose eines Sjögren-Syndroms sollte eine Ultraschalluntersuchung der Speicheldrüsen durchgeführt werden. Eine typische Veränderung, die sich bei einem Sjögren-Syndrom zeigen kann, ist ein inhomogenes, von multiplen hypoechogenen Arealen durchsetztes, teilweise sogar zystisches oder adipös degeneriertes Parenchym der Speicheldrüsen (De Vita et al. 1992) (Hofauer et al. 2016b). Bisher gibt es jedoch noch keine Bildgebungsmodalität, welche die tatsächlichen Gewebeeränderungen quantifizieren kann und davon ausgehend einen möglichen Therapieerfolg, sei es von einer lokalen oder einer systemischen Therapie, messen und überprüfen kann. In einer Vorarbeit unserer Arbeitsgruppe zur Scherwellenelastographie konnte jedoch der Einsatz dieser Technik als vielversprechend in der Diagnostik beschrieben werden (Knopf et al. 2015). Bei dieser Technik wird ausgehend vom Ultraschallkopf ein akustischer Impuls in das Gewebe gesandt, der wiederum innerhalb einer zuvor gewählten Region von dem dortigen Gewebe in unterschiedliche Richtungen abgelenkt wird. Die so entstehenden Scherwellen können durch Detektionspulse erfasst und als Geschwindigkeit angegeben werden (vergleiche Kapitel 1.2.1.3.). Je höher diese Geschwindigkeit, desto fester oder steifer ist das untersuchte Gewebe innerhalb dieser Region (Knopf et al. 2015) (Badea et al. 2013) (Bhatia et al. 2012b). Diese Ultraschallmodalität ist bereits Bestandteil in den diagnostischen Abläufen verschiedener Fachdisziplinen und dient hier vor allem der Evaluation und Charakterisierung fibröser parenchymatöser Veränderungen (Piscaglia et al. 2011) (Goertz et al. 2013). Es stellt sich nun die Frage, ob mit dieser Untersuchungstechnik der Effekt einer lokalen oder systemischen Therapie gemessen und überwacht werden kann. Die Scherwellenelastographie wurde bisher noch nie zur Überprüfung einer therapeutischen Maßnahme bei Patienten mit einem Sjögren-Syndrom eingesetzt (Hofauer et al. 2016c).

2. Studienziele

2.1. Etablierung sonographischer Marker zur Diagnose des primären Sjögren-Syndroms

Im ersten Teil dieser Dissertation soll der Einsatz von neuen sonographischen Untersuchungsmethoden, im speziellen der Real-time Elastographie (RTE), des Virtual Touch Imaging (VTI) und der Virtual Touch Quantification (VTQ) als Möglichkeiten zur Evaluation der Festigkeit von Gewebe in der Diagnose von Patienten mit einem vermuteten pSS untersucht werden. Der diagnostische Nutzen dieser Methoden soll anhand einer geeigneten Vergleichsgruppe ermittelt werden. Unterschiede hinsichtlich der Ergebnisse dieser sonographischen Untersuchungsmethoden gegenüber einer Vergleichsgruppe sollen ermittelt werden und die entsprechende Sensitivität und Spezifität der einzelnen Methoden berechnet werden.

2.2. Etablierung sonographischer Marker zur Verlaufskontrolle des primären Sjögren-Syndroms

Im zweiten Teil dieser Dissertation soll untersucht werden, ob sich die elastographische Methode des Virtual Touch Quantification (VTQ) eignet, um den Effekt einer Lokaltherapie zur Linderung der Mundtrockenheit bei Patienten mit einem pSS über eine Messung der Steifigkeit bzw. Festigkeit des Drüsenparenchyms zu messen. Dies soll mit dem Effekt auf die empfundene Mundtrockenheit und weitere subjektive Parameter sowie den unstimulierten Speichelfluss verglichen werden. Als Lokaltherapeutikum soll ein in der Linderung dieser Symptomatik bei Patienten mit einem Sjögren-Syndrom bereits bewährtes Produkt verwendet werden.

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

Fünfzig Patienten, die zwischen Juni 2011 und Juni 2013 mit einer Mundtrockenheit und Keratoconjunctivitis sicca zur weiteren Diagnostik an die Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar überwiesen wurden und bei denen ein pSS diagnostiziert werden konnte, wurden in diesen Teil der Untersuchung eingeschlossen. Die Diagnose wurde angelehnt an die AECG Klassifikationskriterien gestellt (Vitali et al. 2002). Entsprechend der Kriterien wurden Patienten mit einer vorangegangenen Strahlentherapie des Halses, Hepatitis C-Infektion, HIV-Infektion, bekanntem Lymphom, Sarkoidose, Graft-versus-Host Reaktion oder der Einnahme von anticholinergen Medikamenten ausgeschlossen. Subjektive Beschwerden (Xerostomie, Keratoconjunctivitis sicca, Schwellungen der Speicheldrüsen, Schluckbeschwerden, Probleme beim Tragen von Zahnprothesen und Probleme beim ausdauernden Sprechen) wurden mit visuellen Analogskalen erfasst (siehe Anhang). Okuläre Beschwerden wurden durch den Schirmer-I-Test objektiviert. Speicheldrüsenbeschwerden wurden mit dem Saxon-Test überprüft. Antikörper gegen SS-A und SS-B wurden bestimmt. Falls erforderlich wurde zudem eine diagnostische Entnahme von kleinen Speicheldrüsen aus der Unterlippe und eine histologische Untersuchung durchgeführt. Hierfür wurde eine vertikale Inzision an der Innenseite der Unterlippe im Bereich normal erscheinender Schleimhaut durchgeführt. Mindestens fünf Speicheldrüsen wurden für die weitere Beurteilung entnommen. Diese erfolgte entsprechend der Kriterien nach Chisholm und Mason (Chisholm und Mason 1968). Als Kontrollgruppe dienten ebenfalls fünfzig Patienten, die mit derselben Symptomatik an die Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik überwiesen wurden, bei denen aber entsprechend der AECG Klassifikationskriterien kein pSS festgestellt werden konnte.

3.2. Sonographische Untersuchung

3.2.1. Sonographische Untersuchung in der Diagnostik des primären Sjögren-Syndroms

Die sonographische Beurteilung erfolgte zum gleichen Zeitpunkt wie die übrigen erforderlichen Untersuchungen. Eingesetzt wurde hierfür das Ultraschallgerät Acuson S2000 (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) und ein Linearschallkopf (9L4, Siemens Medical Solutions, Erlangen,

Deutschland). Eine B-Mode-Sonographie, RTE, VTI und VTQ wurde im Bereich der rechten Gl. submandibularis und der rechten Gl. parotis durchgeführt. Im Fall der VTQ wurden zehn Einzelmessungen im Zentrum der Gl. submandibularis oder im zentralen Anteil des kaudalen Poles der Gl. parotis in einer Tiefe von einem Zentimeter durchgeführt. So sollte eine maximale Distanz zum Unterkieferknochen und zu umliegenden Gefäßen, welche die Messungen beeinflussen könnten, gewahrt werden. Die Messungen erfolgten zudem in einem möglichst gleichmäßig alterierten Drüsenareal. Für die Messungen wurde ein möglichst geringer Anpressdruck verwendet. Patienten wurden angewiesen sich während der Messung nicht zu bewegen und nicht zu schlucken. Um möglichst vergleichbare Ergebnisse zu erzielen, wurden die Patienten angewiesen, zwei Stunden vor der Untersuchung keine Nahrung zu sich nehmen und nicht zu rauchen. Die Untersuchungen wurden alle zu vergleichbaren Zeitpunkten während des Morgens durchgeführt, um zirkadiane Schwankungen zu vermeiden. Der Mittelwert der so erhobenen zehn Messungen wurde berechnet und für die weitere Analyse verwendet.

In der B-Mode-Sonographie wurde die Echostruktur der Speicheldrüsen anhand einer bereits etablierten Einteilung gewertet (Niemelä et al. 2004). Diese Einteilung reichte von einem Grad „0“ bis zu einem Grad „4“: Grad 0 = normales und homogenes Drüsenparenchym; Grad 1 = milde parenchymatöse Inhomogenitäten, hypoechogene Areale <2mm; Grad 2 = merkliche parenchymatöse Inhomogenitäten, hypoechogene Areale zwischen 2-6mm; Grad 3 = ausgeprägte parenchymatöse Inhomogenitäten, hypoechogene Areale >6mm; Grad 4 = adipöse Degeneration der Speicheldrüse, adipöse Echogenität und Atrophie des Drüsenparenchyms. Die Ergebnisse der B-Mode Sonographie wurden ab einem Grad 2 oder höher als pathologisch gewertet. In vorangegangenen Untersuchungen konnte dieser Wert als optimaler Grenzwert bestätigt werden (Niemelä et al. 2004).

Bei der Durchführung der RTE wurde ein farb-kodiertes Elastogramm generiert, welches einer weiteren Beurteilung bedurfte. Die Farbkodierung reicht von lila, was einer weichen Gewebebeschaffenheit entspricht, über blau und grün hin zu rot, was wiederum einer harten Gewebebeschaffenheit entspricht. Hier wurde eine Einteilung von Grad „1“ bis Grad „3“ durchgeführt. Die Einteilung wurde von einer bereits etablierten Einteilung für Patienten mit einer Leberfibrose adaptiert (Morikawa et al. 2011) (Paparo et al. 2014): Grad 1 = diffus weiche Darstellung, homogenes Bild, überwiegend hell-grünlich;

Grad 2 = intermediäre Darstellung, geflecktes oder gepunktetes Erscheinungsbild mit blauen Flecken auf einem grünlichen Hintergrund; Grad 3 = fleckige harte Darstellung, gemischtes Erscheinungsbild mit grünen, roten und blauen Arealen. Die RTE wurde ab einem Grad 2 oder höher als pathologisch gewertet. Der Qualitätsfaktor während der Untersuchung musste mindestens 75% betragen.

Bei der Durchführung der VTI wurde ein in Graustufen kodiertes Elastogram generiert, welches ebenfalls einer weiteren Beurteilung bedurfte. Die Kodierung reicht so von weiß, was einer weichen Gewebebeschaffenheit entspricht, über zunehmende Graustufen hin zu schwarz, was wiederum einer harten Gewebebeschaffenheit entspricht. Es wurde ebenfalls eine Einteilung mit drei einzelnen Graden angewendet: Grad 1 = homogene Darstellung mit überwiegend weißen oder hellgrauen Arealen; Grad 2 = intermediäre Darstellung, teilweise gefleckt, überwiegend graue Areale; Grad 3 = fleckiges, gemischte Darstellung mit überwiegend dunkelgrauen oder schwarzen Arealen. Alle Bewertungssysteme sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Bei der Durchführung der VTQ werden Absolutwerte generiert, eine weitere Beurteilung anhand einer Grad-Einteilung ist nicht erforderlich.

Repräsentative Ultraschallbilder, welche die durchschnittlichen Veränderungen des Drüsenparenchyms abbildeten, wurden für die weiteren Auswertungen archiviert. Jedes Ultraschallbild wurde unabhängig von drei erfahrenden Anwendern entsprechend der oben angeführten Einteilungen bewertet. Bei der Auswertung waren die Anwender hinsichtlich der Diagnose des untersuchten Patienten verblindet. Die Auswertung wurde zudem nach zwei Wochen wiederholt. So konnten die Interrater- und Intrarater-Reliabilitäten der einzelnen Methoden ermittelt werden.

Tabelle 3: Übersicht über die Bewertungssysteme der B-Mode Sonographie, der RTE und des VTI, wobei die Einteilung der B-Mode Sonographie von Grad „0“ bis „4“, die Einteilung der RTE und des VTI von „1“ bis „3“ reicht (Hofauer et al. 2016b)

| Grad | B-Mode | RTE | VTI |
|------|---|--|--|
| 0 | Normales, homogenes Drüsenparenchym | | |
| 1 | Milde parenchymatöse Inhomogenitäten, hypoechogene Areale <2mm | Diffus weiche Darstellung, homogenes Bild, überwiegend hell-grünlich | Homogene Darstellung mit überwiegend weißen oder hellgrauen Arealen |
| 2 | Merkliche parenchymatöse Inhomogenitäten, hypoechogene Areale zwischen 2-6mm | Intermediäre Darstellung, geflecktes oder gepunktetes Erscheinungsbild mit blauen Flecken auf grünlichem Hintergrund | Intermediäre Darstellung, teilweise gefleckt, überwiegend graue Areale |
| 3 | Ausgeprägte parenchymatöse Inhomogenitäten, hypoechogene Areale >6mm | Fleckige harte Darstellung, gemischtes Erscheinungsbild mit grünen, roten und blauen Arealen | Fleckige gemischte Darstellung mit überwiegend dunkelgrauen oder schwarzen Arealen |
| 4 | Adipöse Degeneration der Speicheldrüse, adipöse Echogenität und Atrophie des Drüsenparenchyms | | |

3.2.2. Sonographische Untersuchung in der Verlaufskontrolle des Sjögren-Syndroms

Die Methoden der sonographischen Untersuchungen entsprechen der Beschreibung unter Kapitel 3.2.1.

Die VTQ der Speicheldrüsen wurde vor und nach dem zweimonatigen Behandlungsintervall durchgeführt (Hofauer et al. 2016c).

3.3. Liposomale Lokaltherapie

Zur Untersuchung der Scherwellenelastographie als Möglichkeit zur Beurteilung des Effektes von lokaltherapeutischen Maßnahmen führten die Patienten für einen Behandlungszeitraum von zwei Monaten eine Lokaltherapie mit einem liposomalen Mundspray durch (LipoSaliva®, Optima Pharmaceutical GmbH, Wang, Deutschland). Hierbei handelt es sich um eine Lokaltherapie, deren Effekt zur Linderung von Sicca-Symptomen im Bereich der Augen, der Nasen- und Mundschleimhäute in einer Vorarbeit unserer Arbeitsgruppe bereits beschrieben werden konnte (Hofauer et al. 2013). Die Patienten wurden vor Studienbeginn in die Anwendung des Mundsprays eingewiesen und sollten dieses Spray während des gesamten Behandlungszeitraumes fünfmal täglich anwenden.

3.4. Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung wurde Version 23.0 des Programms SPSS für Windows verwendet (Statistical Package for the Social Sciences software for Windows, Chicago, IL, USA). Die Daten wurden als Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Die Angaben zu Patienten und Kontrollen wurden im Falle von metrischen Daten mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests verglichen, im Falle von ordinalen Daten mit Hilfe des χ^2 -Tests. Für die Berechnung der Interrater- und Intrarater-Reliabilität wurde die Intraclass Correlation Coefficient (ICC) berechnet (>0,9 = exzellent; >0,8 = gut; >0,7 = akzeptabel; >0,6 = fraglich; >0,5 = schwach; \leq 0,5 = nicht akzeptabel). Zur Analyse von Korrelationen wurde der Spearman Korrelationskoeffizient r verwendet (1,0-0,8 = sehr starke Korrelation; 0,79-0,6 = starke Korrelation; 0,59-0,4 = moderate Korrelation; 0,39-0,2 = schwache Korrelation; 0,19-0,0 = sehr schwache Korrelation). Zur Berechnung des optimalen Grenzwertes und die beste Kombination von Sensitivität und Spezifität wurde für jede der angewendeten Methoden die Receiver-Operating-Characteristics-Kurve berechnet und der Testwert mit dem höchsten Youden-Index verwendet. Die

Untersuchungsergebnisse der Scherwellenelastographie vor und nach der erfolgten Lokalthherapie wurden mit dem gepaarten T-Test analysiert. Ein p-Wert von $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant bewertet.

Die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München hat die Durchführung der Untersuchungen bewilligt.

4. Ergebnis

4.1. Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 100 Patienten in den ersten Teil der Untersuchungen eingeschlossen. Von diesen Patienten konnte ein pSS entsprechend der AECG Klassifikationskriterien in 50 Patienten diagnostiziert werden. Bei 50 Patienten konnten die AECG Klassifikationskriterien nicht erfüllt werden – diese Patienten bildeten die Kontrollgruppe. Die genaue Beschreibung des Gesamtkollektives wird in Tabelle 4 angegeben. Die beiden Gruppen waren hinsichtlich Alter und Geschlechterverteilung vergleichbar. Signifikante Unterschiede ließen sich jedoch hinsichtlich der okulären ($p=0,004$) und oralen Symptomatik ($p<0,001$) beobachten. Auch die Frequenz der pathologisch gewerteten Schirmer-I-Tests ($p<0,001$) und der Saxon-Tests ($p<0,001$) war in der Patientenkohorte signifikant erhöht. In der Gruppe mit einem pSS ließen sich häufiger Antikörper gegen SS-A oder SS-B nachweisen ($p<0,001$). In der Patientenkohorte wurde in 32 Fällen eine diagnostische Entnahme von kleinen Speicheldrüsen durchgeführt, in der Kontrollkohorte in 25 Fällen. In der Patientenkohorte konnte signifikant häufiger ein Chisholm und Mason Score von ≥ 3 nachgewiesen werden ($p<0,001$).

Tabelle 4: Angaben zu den Eigenschaften der Patienten- und Kontrollpopulation

| | Patienten (n=50) | Kontrollen (n=50) | p-Wert |
|------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------|
| Geschlecht m/w | 3/47 | 8/42 | p=0,112 |
| Alter (\pm SD) | 61.3 (\pm 16,4) | 58.2 (\pm 15,5) | p=0,372 |
| Umfang | 23-89 | 28-89 | |
| Okuläre Symptome | 39/50 (78%) | 25/50 (50%) | p=0,004 |
| Orale Symptome | 46/50 (92%) | 29/50 (58%) | p<0,001 |
| Schirmer-I Test ¹ | 26/50 (52%) | 3/50 (6%) | p<0,001 |
| MSGB ² | 30/32 (93,75%) | 10/25 (40%) | p<0,001 |
| Saxon Test ³ | 42/50 (84%) | 20/50 (40%) | p<0,001 |
| Anti-SS A | 29/50 (58%) | 6/50 (12%) | p<0,001 |
| Anti-SS B | 22/50 (44%) | 2/50 (4%) | p<0,001 |

¹ positiv bei \leq 5mm in 5 Minuten, ² minor salivary gland biopsy, ³ positiv bei \leq 2,5g in 2 Minuten

In den zweiten Teil der Untersuchungen wurden 50 Patienten eingeschlossen. Die genaue Beschreibung des Patientenkollektives wird in Tabelle 5 angegeben. Vor Beginn des Therapiezeitraums gaben die Patienten ihre Mundtrockenheit mit einem Wert von 7,1 (\pm 2,8) auf der VAS an. Schluckbeschwerden wurden mit einem Wert von 4,9 (\pm 2,3), Probleme beim Tragen von Zahnprothesen mit 0,9 (\pm 0,9) und Probleme beim ausdauernden Sprechen mit 4,5 (\pm 3,1) angegeben.

Tabelle 5: Angaben zu den Eigenschaften der Patientenpopulation

| Patienten (n=50) | |
|---------------------------|---------------------|
| Geschlecht m/w | 3/47 |
| Alter (\pm SD) | 61.3 (\pm 16,4) |
| Schirmer-I Test (mm/5min) | 8,4 (\pm 8,4) |
| Saxon Test (g/2min) | 0,82 (\pm 0,6) |
| Anti-SS A (U/ml) | 123,1 (\pm 95,9) |
| Anti-SS B (U/ml) | 59,7 (\pm 78,6) |
| MSGB ¹ | 3,5 (\pm 0,8) |
| Raucher | 2/50 |
| Alkohol | 3/50 |

¹minor salivary gland biopsy, beurteilt entsprechend der Kriterien nach Chisholm und Mason (Chisholm und Mason 1968)

4.2. Sonographische Marker in der Diagnose des primären Sjögren-Syndroms

4.2.1. B-Mode Ultraschall der Speicheldrüsen

In der B-Mode Sonographie wurden in der Patientenpopulation bei 34 von 50 untersuchten Gll. parotes (68%) und 38 von 50 untersuchten Gll. submandibulares (76%) pathologische Befunde festgestellt. In der Kontrollpopulation hingegen wurden bei 8 von 50 untersuchten Gll. parotes (16%) und 9 von 50 untersuchten Gll. submandibulares (18%) pathologische Befunde festgestellt. Der durchschnittliche Wert entsprechend der angewandten Einteilung betrug in der Patientenpopulation bei der Untersuchung der Gll. parotes 2,1 (\pm 0,9) und in der Kontrollpopulation 1,2 (\pm 0,7; $p < 0,001$). Der durchschnittliche Wert der Gll. submandibulares betrug in der Patientenpopulation 2,4 (\pm 1,0) und in der Kontrollpopulation 1,1 (\pm 0,7; $p < 0,001$). Mit einem ICC von 0,895 konnte eine gute Interrater-Reliabilität innerhalb der drei Beurteilern festgestellt werden. Die Werte für die Intrarater-Reliabilität betrugen 0,927 (Untersucher 1), 0,771 (Untersucher 2) und 0,930 (Untersucher 3) und lagen damit zwischen einem akzeptablen und einem exzellenten Bereich. Die Werte der B-Mode Sonographie der

Gll. parotes zeigten eine moderate Korrelation mit den Ergebnissen des Saxon-Tests ($p=0,032$; $r=-0,313$), mit den Ergebnissen des Schirmer-I-Tests ($p=0,016$; $r=-0,354$), dem Nachweis von Antikörpern gegen SS-A ($p=0,006$; $r=0,416$) und gegen SS-B ($p=0,013$; $r=0,376$) und den Chisholm und Mason Wert ($p=0,041$; $r=0,375$). Der ideale Grenzwert lag bei ≥ 2 und war mit einer Sensitivität von 70,2% und einer Spezifität von 83,4% verbunden. Die Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) lag bei 0,785 ($p<0,001$, 95%-Konfidenzintervall: 0,689-0,881, Abbildung 11). Die Werte der B-Mode Sonographie der Gll. submandibulares zeigten eine moderate Korrelation mit den Ergebnissen des Saxon-Tests ($p=0,009$; $r=-0,394$), dem Nachweis von Antikörpern gegen SS-A ($p=0,001$; $r=0,497$) und gegen SS-B ($p=0,039$; $r=0,327$). Eine starke Korrelation konnte mit dem B-Mode-Werten der Gll. parotes festgestellt werden ($p<0,001$; $r=0,671$). Der ideale Grenzwert lag bei ≥ 2 und war mit einer Sensitivität von 78,7% und einer Spezifität von 79,1% verbunden. Die AUC lag bei 0,834 ($p<0,001$, 95%-Konfidenzintervall: 0,751-0,917, Abbildung 11). Alle sonographischen Untersuchungsergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

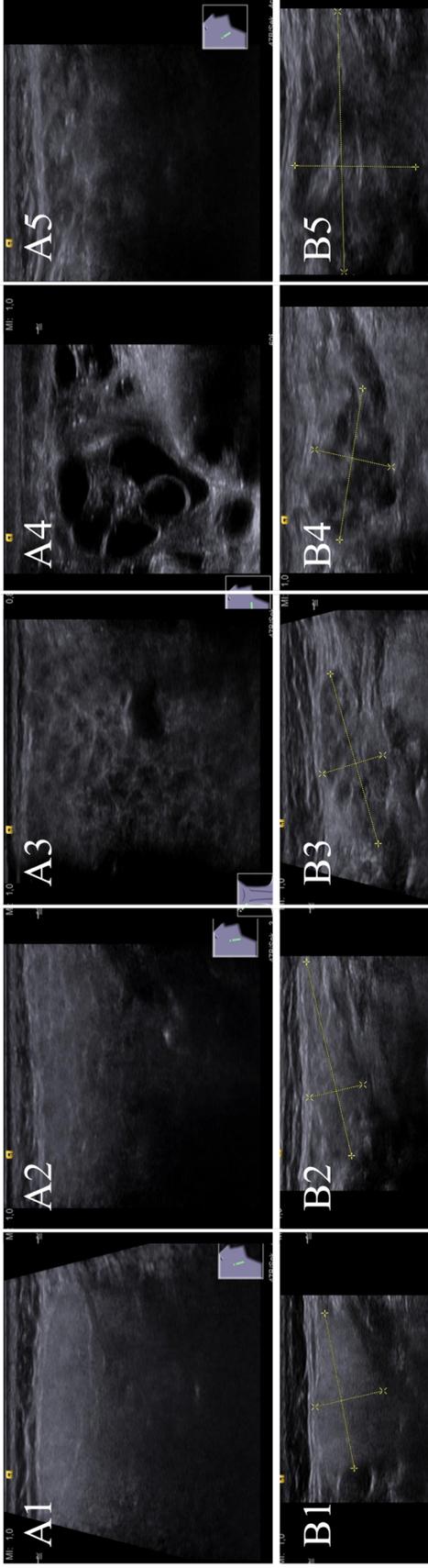


Abbildung 7: B-Mode Sonographie der Speicheldrüsen entsprechend der angewendeten Einteilung. Mit A1-A5 gekennzeichnet sind die verschiedenen Einteilungen der Gl. parotis, mit B1-B5 gekennzeichnet sind die verschiedenen Einteilungen der Gl. submandibularis (Hofauer et al. 2016b).

4.2.2. Real-time Elastographie

In der RTE wurden in der Patientenpopulation bei 47 von 50 untersuchten Gll. parotes (94%) und 42 von 50 untersuchten Gll. submandibulares (84%) pathologische Befunde festgestellt. In der Kontrollpopulation wurden bei 41 von 50 untersuchten Gll. parotes (82%) und 40 von 50 untersuchten Gll. submandibulares (80%) pathologische Befunde festgestellt. Der durchschnittliche Wert entsprechend der angewandten Einteilung betrug in der Patientenpopulation bei der Untersuchung der Gll. parotides 2,3 ($\pm 0,5$) und in der Kontrollpopulation 2,2 ($\pm 0,5$; $p=0,238$). Der durchschnittliche Wert der Gll. submandibulares betrug in der Patientenpopulation 1,9 ($\pm 0,4$) und in der Kontrollpopulation 2,1 ($\pm 0,5$; $p=0,107$). Mit einem ICC von 0,751 konnte eine akzeptable Interrater-Reliabilität innerhalb der drei Beurteilern festgestellt werden. Die Werte für die Intrarater-Reliabilität betrugen 0,916 (Untersucher 1), 0,826 (Untersucher 2) und 0,815 (Untersucher 3) und lagen damit zwischen einem guten und einem exzellenten Bereich. Der ideale Grenzwert für die Beurteilung der Gl. parotis lag bei ≥ 2 und war mit einer Sensitivität von 32,6% und einer Spezifität von 79,1% verbunden. Die AUC lag bei 0,557 ($p=0,356$, 95%-Konfidenzintervall: 0,437-0,677, Abbildung 11). Der ideale Grenzwert für die Beurteilung der Gl. submandibularis lag bei ≥ 2 und war mit einer Sensitivität von 87,0% und einer Spezifität von 7,0% verbunden. Die AUC lag bei 0,429 ($p=0,250$, 95%-Konfidenzintervall: 0,310-0,548, Abbildung 11). Alle sonographischen Untersuchungsergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

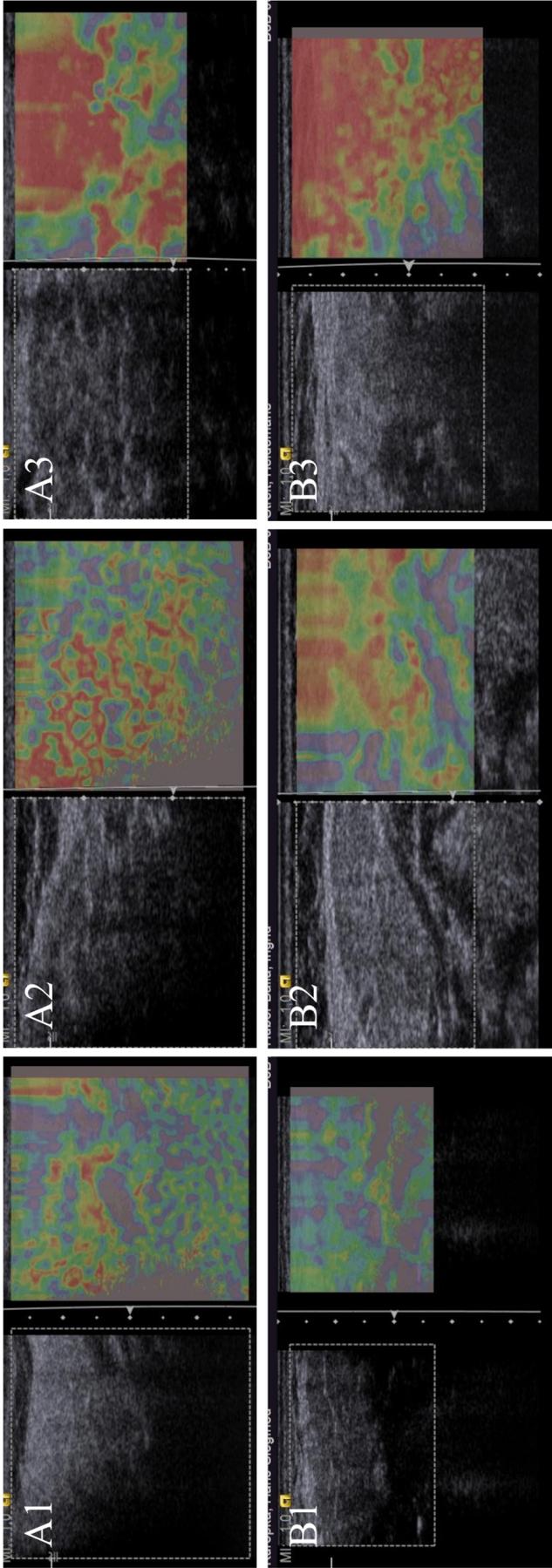


Abbildung 8: RTE der Speicheldrüsen entsprechend der angewendeten Einteilung. Mit A1-A3 gekennzeichnet sind die verschiedenen Einteilungen der Gl. parotis, mit B1-B3 gekennzeichnet sind die verschiedenen Einteilungen der Gl. submandibularis (Hofauer et al. 2016b).

4.2.3. Virtual Touch Imaging

Im VTI wurden in der Patientenpopulation bei 43 von 50 untersuchten Gll. parotes (86%) und 38 von 50 untersuchten Gll. submandibulares (76%) pathologische Befunde festgestellt. In der Kontrollpopulation wurden bei 46 von 50 untersuchten Gll. parotes (92%) und 43 von 50 untersuchten Gll. submandibulares (86%) pathologische Befunde festgestellt. Der durchschnittliche Wert entsprechend der angewandten Einteilung betrug in der Patientenpopulation bei der Untersuchung der Gll. parotes 2,4 ($\pm 0,7$) und in der Kontrollpopulation 2,4 ($\pm 0,6$; $p=0,647$). Der durchschnittliche Wert der Gll. submandibulares betrug in der Patientenpopulation 2,0 ($\pm 0,7$) und in der Kontrollpopulation 2,1 ($\pm 0,6$; $p=0,658$). Mit einem ICC von 0,787 konnte eine akzeptable Interrater-Reliabilität innerhalb der drei Beurteilern festgestellt werden. Die Werte für die Intrarater-Reliabilität betrugen 0,848 (Untersucher 1), 0,765 (Untersucher 2) und 0,901 (Untersucher 3) und lagen damit zwischen einem akzeptablen und einem exzellenten Bereich. Der ideale Grenzwert für die Beurteilung der Gl. parotis lag bei ≥ 2 und war mit einer Sensitivität von 58,1% und einer Spezifität von 48,8% verbunden. Die AUC lag bei 0,525 ($p=0,685$; 95%-Konfidenzintervall: 0,402-0,649, Abbildung 11). Der ideale Grenzwert für die Beurteilung der Gl. submandibularis lag bei ≥ 2 und war mit einer Sensitivität von 27,9% und einer Spezifität von 74,4% verbunden. Die AUC lag bei 0,467 ($p=0,595$, 95%-Konfidenzintervall: 0,344-0,590, Abbildung 11). Alle sonographischen Untersuchungsergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

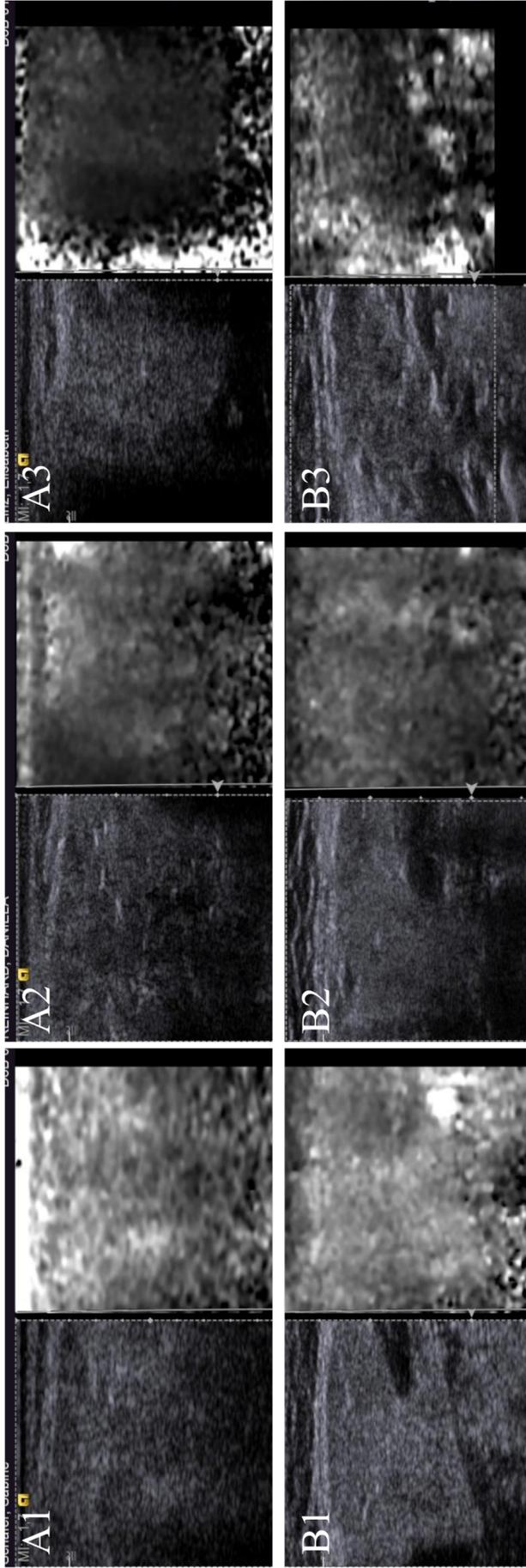


Abbildung 9: VTI der Speicheldrüsen entsprechend der angewendeten Einteilung. Mit A1 - A3 gekennzeichnet sind die verschiedenen Einteilungen der Gl. parotis, mit B1 - B3 gekennzeichnet sind die verschiedenen Einteilungen der Gl. submandibularis (Hofauer et al. 2016b).

4.2.4. Virtual Touch Quantification

Der durchschnittliche Wert der VTQ im Bereich der Gl. parotis betrug in der Patientenpopulation 2,99m/s ($\pm 0,96$) und in der Kontrollpopulation 2,16m/s ($\pm 0,71$; $p < 0,001$). Ein idealer Grenzwert von $\geq 2,34$ m/s wurde berechnet und war mit einer Sensitivität von 77,0% und einer Spezifität von 57,8% verbunden. Die AUC lag bei 0,759 ($p < 0,001$; 95%-Konfidenzintervall 0,729-0,789, Abbildung 11). Die Standarddeviation der zehn durchgeführten Einzelmessungen betrug für die Gl. parotis durchschnittlich 0,17. Der durchschnittliche Wert der VTQ im Bereich der Gl. submandibularis betrug in der Patientenpopulation 2,54m/s ($\pm 0,76$) und in der Kontrollpopulation 2,04m/s ($\pm 0,40$; $p = 0,008$). Ein idealer Grenzwert von $\geq 1,95$ m/s wurde berechnet und war mit einer Sensitivität von 63,0% und einer Spezifität von 46,2% verbunden. Die AUC lag bei 0,555 ($p = 0,004$; 95%-Konfidenzintervall 0,518-0,593, Abbildung 11). Die Standarddeviation der zehn durchgeführten Einzelmessungen betrug für die Gl. submandibularis durchschnittlich 0,16. Es konnte eine moderate Korrelation zwischen den VTQ-Werten der Gl. parotis und der Gl. submandibularis festgestellt werden ($p = 0,042$; $r = 0,291$). Alle sonographischen Untersuchungsergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Übersicht über die gesamten sonographischen Untersuchungsergebnisse (Hofauer et al. 2016b)

| Modalität | Patienten | Kontrollen | p-Wert | AUC | Sens. | Spec. |
|---------------------|---------------------|---------------------|---------------|------------|--------------|--------------|
| B-Mode | | | | | | |
| Gl. parotis | 2,1 ($\pm 0,9$) | 1,2 ($\pm 0,7$) | <0,001 | 0,785 | 70,2% | 83,4% |
| Gl. submandibularis | 2,4 ($\pm 1,0$) | 1,1 ($\pm 0,7$) | <0,001 | 0,834 | 78,7% | 79,1% |
| RTE | | | | | | |
| Gl. parotis | 2,3 ($\pm 0,5$) | 2,2 ($\pm 0,5$) | 0,238 | 0,557 | 32,6% | 79,1% |
| Gl. submandibularis | 1,9 ($\pm 0,4$) | 2,1 ($\pm 0,5$) | 0,107 | 0,429 | 87,0% | 7,0% |
| VTI | | | | | | |
| Gl. parotis | 2,4 ($\pm 0,7$) | 2,4 ($\pm 0,6$) | 0,647 | 0,525 | 58,1% | 48,8% |
| Gl. submandibularis | 2,0 ($\pm 0,7$) | 2,1 ($\pm 0,6$) | 0,658 | 0,467 | 27,9% | 74,4% |
| VTQ | | | | | | |
| Gl. parotis | 2,99 ($\pm 0,96$) | 2,16 ($\pm 0,71$) | <0,001 | 0,759 | 77,0% | 57,8% |
| Gl. submandibularis | 2,54 ($\pm 0,76$) | 2,04 ($\pm 0,40$) | 0,008 | 0,555 | 63,0% | 46,2% |

Alle verwendeten Ultraschallverfahren sind in Abbildung 10 am Beispiel eines Patienten sowohl für die Gl. parotis, als auch für die Gl. submandibularis dargestellt.

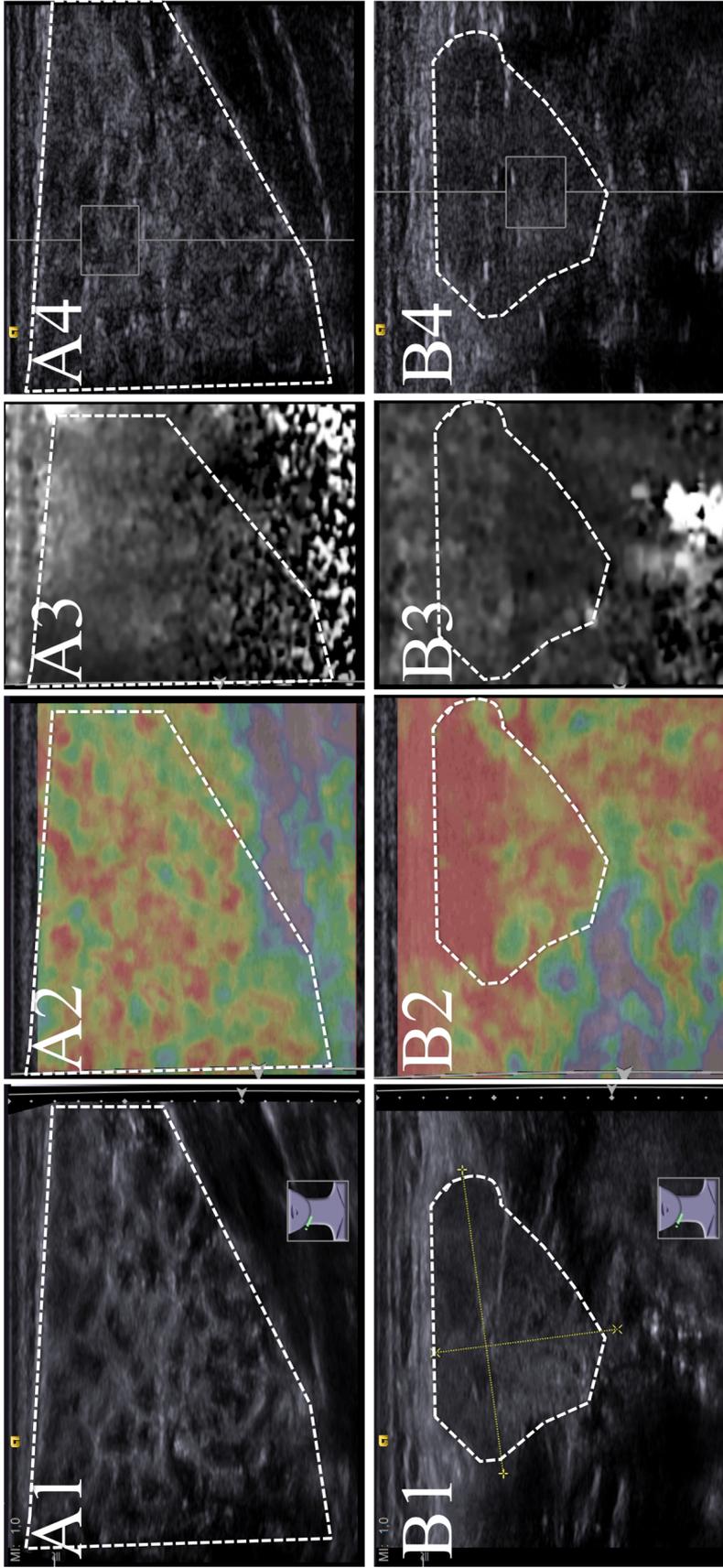


Abbildung 10: Ergebnisse aller eingesetzten Ultraschallverfahren an einem Patienten. Die gestrichelten Linien stellen die Begrenzung der untersuchten Speicheldrüse dar. Die Ergebnisse der B-Mode Sonographie der Gl. parotis (Grad 2) und Gl. submandibularis (Grad 2) sind in A1 und B1 dargestellt. RTE in A2 (Grad 3) und B2 (Grad 3). VTI in A3 (Grad 2) und B3 (Grad 3). Die VTQ der Gl. parotis ist in A4 (2,51m/s, Tiefe=1,0cm) und der Gl. submandibularis in B4 (1,72m/s, Tiefe=1,0cm) dargestellt (Hofauer et al. 2016b).

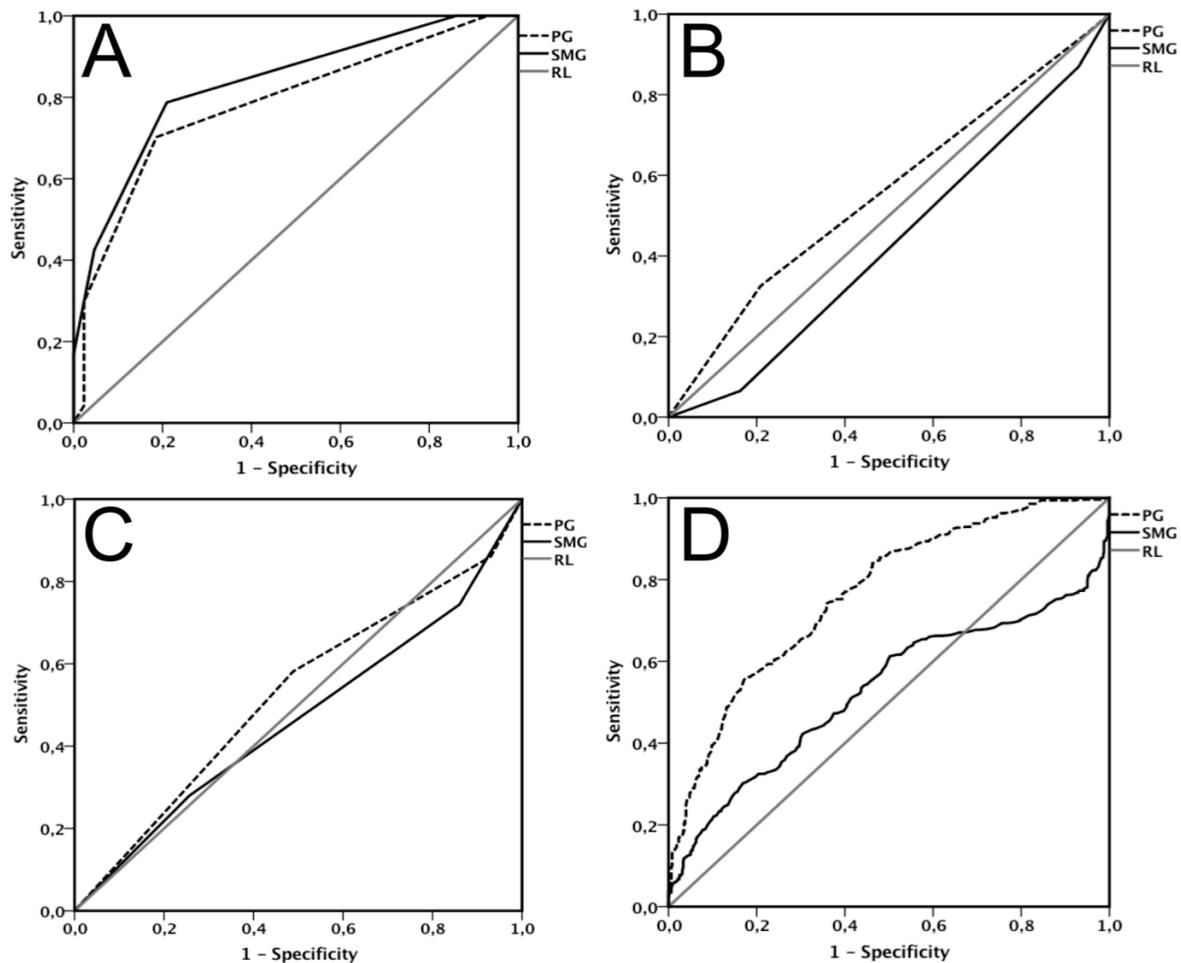


Abbildung 11: Receiver-Operating-Characteristics-Kurve für die B-Mode Sonographie (A), RTE (B), VTI (C) und VTQ (D) jeweils für die Gl. parotis (PG) und Gl. submandibularis (SMG). Ebenfalls dargestellt ist eine Referenzlinie (RL) (Hofauer et al. 2016b)

4.3. Sonographische Marker zur Verlaufskontrolle des primären Sjögren-Syndroms

Vor Beginn des Therapiezeitraums ergab die VTQ der Gl. parotis einen durchschnittlichen Wert von 2,96m/s ($\pm 0,97$). Im Bereich der Gl. submandibularis konnte ein durchschnittlicher Wert von 2,18m/s ($\pm 0,58$) gemessen werden. Nach dem zweimonatigen Behandlungsintervall ergab die VTQ der Gl. parotis einen signifikant geringeren Wert von nun 2,34m/s ($\pm 0,70$; $p < 0,001$). Im Bereich der Gl. submandibularis zeigte sich zwar ein Trend in Richtung eines geringeren Wertes von nun 2,09m/s ($\pm 0,71$), signifikante Änderungen konnten jedoch nicht beobachtet werden ($p = 0,095$, Tabelle 7). Eine exemplarische Durchführung einer VTQ der Gl. parotis ist in Abbildung 12 dargestellt.

Tabelle 7: Tabellarische Darstellung der Messwerte der VTQ der Gl. parotis und Gl. submandibularis vor und nach dem zweimonatigen Behandlungsintervall (Hofauer et al. 2016c)

| | Vorher | Nachher | p-Wert |
|------------------------------|---------------------|---------------------|---------------|
| Gl. parotis [m/s] | 2,96 ($\pm 0,97$) | 2,34 ($\pm 0,70$) | p<0,001 |
| Gl. submandibularis [m/s] | 2,18 ($\pm 0,58$) | 2,09 ($\pm 0,71$) | p=0,095 |

Die Ausprägung der von den Patienten empfundenen Mundtrockenheit wurde nach dem Behandlungszeitraum mit einem Wert von 5,9 ($\pm 3,0$; p=0,002) angegeben, wohingegen sich die übrigen Parameter nicht signifikant veränderten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt. Unerwünschte Nebenwirkungen traten während des Studienzeitraums nicht auf.

Tabelle 8: Tabellarische Darstellung der VAS vor und nach dem zweimonatigen Behandlungsintervall (Hofauer et al. 2016c)

| | Vorher | Nachher | p-Wert |
|---|-------------------|-------------------|---------------|
| Mundtrockenheit | 7,1 ($\pm 2,8$) | 5,9 ($\pm 3,0$) | p=0,002 |
| Schluckbeschwerden | 4,9 ($\pm 3,3$) | 4,1 ($\pm 3,1$) | p=0,143 |
| Probleme beim Tragen von Zahnprothesen | 0,9 ($\pm 0,9$) | 1,5 ($\pm 2,3$) | p=0,078 |
| Probleme bei ausdauernden Sprechen | 4,5 ($\pm 3,1$) | 4,7 ($\pm 2,9$) | p=0,746 |

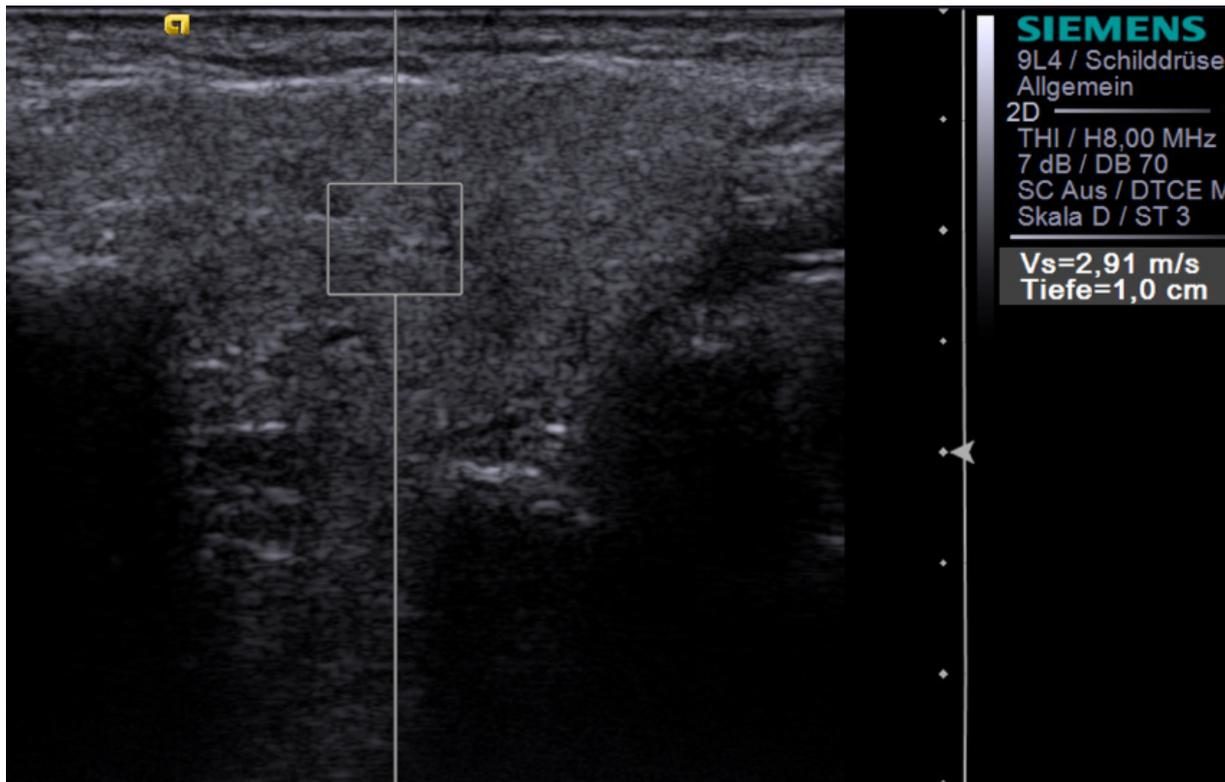


Abbildung 12: Exemplarische Darstellung der Virtual Touch Quantification im Bereich der rechten Gl. parotis bei einem Patienten mit einem primären Sjögren-Syndrom. Das Rechteck stellt die zuvor ausgewählte zu untersuchende Region dar. Innerhalb dieser Region wird die Scherwellengeschwindigkeit bestimmt und entsprechend als Geschwindigkeit angegeben (Hofauer et al. 2016c).

5. Diskussion

Die Sonographie bietet gegenüber anderer Bildgebungsmodalitäten verschiedene Vorteile und wird daher im Rahmen der klinischen Diagnostik regelhaft eingesetzt. Für die Sonographie spricht die breite Verfügbarkeit, geringe Kosten der Untersuchung und die Tatsache, dass die Untersuchung mit keiner Invasivität oder Strahlenbelastung einhergeht und daher auch wiederholt werden kann. Die qualitative Weiterentwicklung bereits bestehender Ultraschallmodalitäten, wie etwa der B-Mode Sonographie und der farb-kodierten Duplexsonographie, sowie die Entwicklung neuer sonographischer Modalitäten, im Speziellen elastographischer oder Kontrastmittel-unterstützter Verfahren, führte dazu, dass die Sonographie zusätzliche Anwendungsgebiete erschließen konnte. Elastographische Verfahren haben sich vor allem in der Beurteilung von Organveränderungen bewährt, die mit einer Fibrose des Gewebes einhergehen. Daher werden diese Methoden zur Beurteilung von Fibrosierungen der Nieren, Leberfibrose oder -zirrhose und vergleichbaren Veränderungen der Milz eingesetzt und erwiesen sich dort als so zuverlässig, dass Biopsien teilweise vermieden werden konnten (Cui et al. 2014) (Grgurevic et al. 2011) (Grgurevic et al. 2015) (Goertz et al. 2010) (Piscaglia et al. 2011) (Goertz et al. 2013). Erstmals wurden elastographische Verfahren im Kopf-Hals-Bereich von Sporea et al. und Xu et al. eingesetzt. Sie verwendeten die VTQ zur Untersuchung von diffusen und nodulären Schilddrüsenerkrankungen und beschrieben einen Benefit dieser Methode in der Diagnostik (Sporea et al. 2011) (Sporea et al. 2012) (Xu et al. 2014). Der Einsatz der VTQ zur Beurteilung von Tumoren in Speicheldrüsen wurde ebenfalls in Hinblick auf eine mögliche Dignitäts- oder Entitätsbestimmung untersucht (Dumitriu et al. 2011) (Knopf et al. 2012) (Mansour et al. 2012) (Klintworth et al. 2012) (Westerland und Howlett 2012). Allerdings erwies sich hier die VTQ vor allem in der Beurteilung von fibrosierenden Veränderungen der Speicheldrüsen, wie etwa Patienten nach einer Strahlentherapie unter Einbeziehung der Speicheldrüsen oder Patienten mit einem pSS, als nützlich (Knopf et al. 2015) (Badea et al. 2013) (Kafużny et al. 2014).

Verschiedene sonographische Methoden waren bereits Bestandteil von klinischen Untersuchungen hinsichtlich eines Einsatzes zur Beurteilung der Speicheldrüsenkomponente des Sjögren-Syndroms. Neben der B-Mode Sonographie wurde die FKDS untersucht (Shimizu et al. 2008). Diese erwies sich erwartungsgemäß bei der Beurteilung von Auffälligkeiten der Speicheldrüsendurchblutung als hilfreich.

Darüber hinaus konnten Veränderungen der Vaskularisation der Speicheldrüsen vor und nach Stimulation des Speichelflusses beobachtet werden. Eine mögliche Eignung der FKDS in der Beurteilung des Ansprechens auf lokale oder systemische Therapien wurde diskutiert (Carotti et al. 2001) (Jousse-Joulin et al. 2007). Giuseppetti et al. konnten im Rahmen ihrer Untersuchungen feststellen, dass die Kontrastmittel-verstärkte Sonographie zusätzliche Informationen bei der Charakterisierung der Speicheldrüsen liefern kann (Giuseppetti et al. 2005). Die meisten der vorangegangenen Studien konzentrierten sich jedoch auf den Einsatz der B-Mode Sonographie und verschiedene Einteilungssysteme oder ob die Sonographie in den Klassifikationskriterien etablierte Untersuchungsmodalitäten ersetzen könnte (Cornec et al. 2013) (Cornec et al. 2014) (Hocevar et al. 2005) (Kawamura et al. 1990) (Milic et al. 2012) (Niemelä et al. 2004) (Takashima et al. 1992) (Wernicke et al. 2008) (Yonetsu et al. 2002) (El Miedany et al. 2004) (Hocevar et al. 2007). Inzwischen existieren mehrere validierte Einteilungssysteme, die sich nur leicht voneinander unterscheiden. Die Beurteilung der Speicheldrüsen konzentriert sich dabei in aller Regel auf die Echostruktur, die auffälligste Veränderung der Speicheldrüsen. In unserer Untersuchung wiesen insgesamt 72% aller untersuchten Speicheldrüsen in der Patientenpopulation auffällige Veränderungen auf. In der Kontrollpopulation hingegen waren es lediglich 17%. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit Resultaten von anderen Arbeitsgruppen, wie etwa Niemela et al., der bei betroffenen Patienten in 78% Auffälligkeiten nachweisen konnte, wohingegen Kontrollen lediglich mit 7% entsprechende Auffälligkeiten aufwiesen (Niemelä et al. 2004). Makula et al. verwendeten ein ähnliches Einteilungssystem: es wurden insgesamt vier Grade unterschieden, identisch zu dem in der hier vorgestellten Untersuchung verwendeten System, allerdings mit einem fehlenden Grad 4 (adipöse Degeneration). Es wurden merkliche und ausgeprägte Inhomogenitäten des Parenchyms (entsprechend Grad 2 und Grad 3) in 72% aller Patienten mit einem Sjögren-Syndrom beobachtet, ähnlich wie bei den hier vorgestellten Ergebnissen (Makula et al. 1996). Carotti et al. verwendeten ebenfalls ein ähnliches Einteilungssystem und konnten bei 86,6% der Patienten mit einem Sjögren-Syndrom und bei 30% der Kontrollen Auffälligkeiten beobachten (Carotti et al. 2001).

Die Anwendung von elastographischen Methoden, im Speziellen der RTE und VTI, die sich z.B. in der Abklärung von Läsionen im Bereich der Brust oder der Leberfibrose als hilfreich erwiesen hat, ergab

im Bereich der Speicheldrüsen andere Ergebnisse. So konnten zwischen den beiden Vergleichsgruppen keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden. Während die RTE der Gl. parotis einen Trend in Richtung höherer Werte in der Patientenkohorte ergab, zeigte die RTE der Gl. submandibularis einen Trend zu höheren Werten in der Kontrollkohorte, wobei kein signifikanter Unterschied erreicht werden konnte. Das VTI ergab im Bereich der Gl. submandibularis einen Trend zu höheren Werten in der Kontrollkohorte, es konnte jedoch ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Beurteilung der Gl. parotis ergab identische Ergebnisse. Diese beiden Methoden lieferten daher keine zusätzlichen Informationen zur reinen B-Mode Sonographie hinsichtlich der Beurteilung der Speicheldrüsenaffektion. Eine Erklärung für diese Beobachtung könnten die verschiedenen Möglichkeiten der Beeinflussbarkeit dieser Modalitäten sein. Auf der einen Seite kann die Erstellung des Elastogramms beeinflusst werden (= inadäquate Datenakquise, z.B. durch unterschiedliche Anpressdrücke oder Bewegungen des Patienten während der Untersuchung), auf der anderen Seite muss bei diesen Modalitäten das entstandene Elastogramm weiter interpretiert und mit einem Bewertungssystem eingestuft werden. So ist eine weitere Möglichkeit der Varianz gegeben (= inadäquate Interpretation). Auch das verwendete Bewertungssystem kann einen weiteren Effekt auf die Ergebnisse gehabt haben. Bisher gibt es zu diesen Untersuchungen keine vergleichbaren Studien.

Bei der Auswertung der VTQ (für diese Modalität werden ebenfalls die Begriffe Scherwellen-Elastographie und Acoustic Radiation Force Impulse imaging verwendet) zeigten sich vielversprechende Ergebnisse. Es zeigten sich signifikant erhöhte Werte beider untersuchten Kopfspeicheldrüsen in der Patientenpopulation gegenüber der Vergleichsgruppe. Diese Methode hat gegenüber der im vorangegangenen Absatz diskutierten Modalitäten den entscheidenden Vorteil, dass sie Absolutwerte generiert, die nicht über den Zwischenschritt eines Bewertungssystems weiter interpretiert werden müssen und das Verfahren so objektiver und weniger untersucherabhängig macht. Nichtsdestotrotz muss der Anwender gewahr der Tatsache sein, dass die Durchführung der VTQ sehr wohl möglichen Einflussfaktoren unterliegen kann. Der wichtigste Einflussfaktor ist der Anpressdruck während der Durchführung der Untersuchung (Mantsopoulos et al. 2015) (Wojcinski et al. 2013). Das bedeutet, dass verschiedene Anpressdrücke während der Durchführung der Untersuchung zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können. Auch Schluckmanöver oder Sprechen des Patienten

während der Untersuchung können zu verschiedenen Drücken innerhalb des zu untersuchenden Gewebes führen. Mit der Einführung einer einheitlichen Durchführung der VTQ konnten in unserer Arbeitsgruppe jedoch verlässliche Interrater- und Intrarater-Reliabilitäten erzielt werden (Knopf et al. 2015). In der zitierten Vorarbeit unserer Arbeitsgruppe berichten wir von VTQ-Werten im Bereich der Speicheldrüsen bei gesunden Probanden, die vergleichbar zu vorher veröffentlichten Messwerten waren. Die Messwerte in der Patientenpopulation waren im Vergleich dazu ebenfalls signifikant erhöht. Die Messwerte der Untersuchungen der zitierten Arbeit waren dabei vergleichbar mit den Ergebnissen der hier vorgestellten Untersuchungen, wobei anzuführen ist, dass sich die Patientenpopulationen teilweise überschneiden (Knopf et al. 2015). Der errechnete ideale Grenzwert betrug für die Gl. parotis bei Knopf et al. 2,395m/s, also vergleichbar mit dem hier errechneten Grenzwert von 2,34m/s. Für die Gl. submandibularis wird in der zitierten Untersuchung kein idealer Grenzwert angegeben. Dies wurde auf eine zu geringe Inter- und Intrarater-Reliabilität dieser Methode im Bereich der Gl. submandibularis zurückgeführt, was sich wiederum negativ auf die ROC-Kurven auswirkte. Es konnte jedoch eine charakteristische Diskrepanz zwischen den Werten der VTQ der Gl. parotis und der Gl. submandibularis festgestellt werden, der auf die verschiedenen histologischen Zusammensetzungen der untersuchten Drüsen zurückgeführt wurde. Aus diesen Beobachtungen wurde geschlossen, dass die VTQ neben der histologischen Untersuchung von Speicheldrüsen Gewebe das wichtigste Diagnostikum bei einer möglichen Integration in die AECG Klassifikationskriterien sei und vor allem in der Identifikation von Frühformen des Sjögren-Syndroms einen Stellenwert hat (Knopf et al. 2015) (Hofauer et al. 2016b). In einer kürzlich veröffentlichten Untersuchung von Samier-Guérin et al. wurde ebenfalls der Beitrag der VTQ in der Diagnostik des Sjögren-Syndroms untersucht. Auch hier kam man zu der Schlussfolgerung, dass die VTQ in der Diagnose des Sjögren-Syndroms über die Erkennung von pathologischen Parenchymveränderungen einen Stellenwert einnehmen kann (Samier-Guérin et al. 2016).

Aufgrund der bereits bekannten Ergebnisse zur objektiven sonographischen Beurteilung fibrosierender Organ- und Speicheldrüsenpathologien ergibt sich konsequenterweise die Fragestellung, ob die VTQ auch zur Überwachung von therapeutischen Maßnahmen geeignet ist. Die B-Mode- und die farb-kodierte Duplex-Sonographie konnten bereits eingesetzt werden, um den Effekt einer Therapie mit Rituximab bei Patienten mit einem Sjögren-Syndrom nachzuweisen. Die mit Rituximab behandelten

Patienten zeigten im Vergleich zu Patienten, die mit einem Placebo behandelt wurden, Verbesserungen hinsichtlich der Ausprägung der sonomorphologischen Veränderungen der Speicheldrüsen und signifikante Veränderungen in der FKDS der arteriellen Blutversorgung der Speicheldrüsen (Jousse-Joulin et al. 2015) (Jousse-Joulin et al. 2007). Auch im Falle einer obstruktiven Erkrankung der Speicheldrüsen konnte mittels VTQ der Schweregrad der Symptomatik und der Effekt der Therapie messbar gemacht werden (Zengel et al. 2012). Der Einsatz der VTQ zur Überwachung von therapeutischen Maßnahmen wurde auch in anderen Organen untersucht. So konnte der Behandlungserfolg von einer Gallengangsdrainage bei Patienten mit einer obstruktiven Cholestase oder Cholangitis durch die VTQ gemessen werden. Die mittels VTQ gemessene Festigkeit der Milz könnte zudem ein quantifizierbarer Marker bei der Überwachung des portalvenösen Druckes und folglich der korrekten Funktion von intrahepatisch platzierten porto-systemischen Shunts, wie sie bei Patienten mit einer portalvenösen Hypertension eingesetzt werden, sein (Attia et al. 2014) (Gao et al. 2012). Es konnte jedoch nicht nur der Effekt von lokaltherapeutischen Maßnahmen überprüft werden, auch der Therapieerfolg von systemischen Therapien konnte nachgewiesen werden. So hatte die antivirale Therapie bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B oder C Infektion Einfluss auf die Festigkeit der Leber (Goertz et al. 2014) (Forestier et al. 2012).

In unserer Untersuchung des Effektes einer Lokalthherapie mit Liposomen zur Linderung der Mundtrockenheit von Patienten mit einem pSS konnten wir eine Verringerung der Festigkeit der serösen Ohrspeicheldrüsen messen, die mit einer gleichzeitigen Verbesserung der subjektiv empfundenen Mundtrockenheit korrelierte. Diese Beobachtung stellte die erste Beschreibung des Einsatzes von VTQ zur Messung einer lokaltherapeutischen Maßnahme im Rahmen des Sjögren-Syndroms dar. Die gemischt seromuköse Gl. submandibularis zeigte keine Veränderungen während des Beobachtungszeitraums. Zum aktuellen Zeitpunkt ist noch unklar, welche spezifischen Veränderungen im Bereich der Mundhöhle oder der Speicheldrüsen verantwortlich für diesen Effekt sind. Der Wirkmechanismus der lokal applizierten Liposomen ist jedoch eine Stabilisierung des Schutzfilmes der Schleimhäute durch die Integration der in den Liposomen enthaltenen Phospholipide in die Zellmembran (Schmid und Korting 1993). Daher wird vermutet, dass eine verbesserte Schutzbarriere der Mundschleimhäute zu einer Reduktion der oralen, ggf. subklinisch verlaufenden, Infektionen führt

und die Speicheldrüse so die Möglichkeit zur Erholung bekommt (Böhm et al. 2012). Eine Erholung der Speicheldrüse im Sinne einer tatsächlichen Reduktion der fibrosierenden Veränderungen kann nach einem Behandlungszeitraum von lediglich zwei Monaten nicht angenommen werden (Hofauer et al. 2016c).

Eine Limitation dieses Teiles der Arbeit stellt die Tatsache dar, dass keine Kontrollgruppe herangezogen wurde, die während des gleichen Behandlungszeitraums keine Therapie erhielt oder mit einem Placebo behandelt wurde. Zu Beginn der Untersuchungen wurde dies diskutiert, jedoch entschieden wir uns aufgrund des charakteristischen Geschmacks und Geruchs des verwendeten Lokaltherapeutikums gegen eine Kontrollgruppe. Zudem muss angemerkt werden, dass das Ziel dieser Studie nicht der Effektivitätsnachweis des hier verwendeten Lokaltherapeutikums war, sondern die Überprüfung der Eignung der VTQ zur Überwachung von therapeutischen Maßnahmen bei Patienten mit einem SS und dass der Effekt der hier verwendeten Lokaltherapie bereits in einer Vorarbeit unserer Arbeitsgruppe beschrieben wurde (Hofauer et al. 2013).

6. Schlussfolgerungen aus den Untersuchungen

Im ersten Teil der hier vorgestellten Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die untersucher-abhängigen sonographischen Modalitäten der Real-time Elastographie und des Virtual Touch Imaging in der Beurteilung der Speicheldrüsenaffektion bei Patienten mit einem primären Sjögren-Syndrom keine zusätzlichen Informationen zur B-Mode Sonographie liefern können. Die Bedeutung der B-Mode Sonographie in der Beurteilung des Speicheldrüsenparenchyms konnte hier erneut festgestellt werden. Vielversprechend waren die Ergebnisse der Virtual Touch Quantification. Diese Methode scheint mit einer gewissen Unabhängigkeit von einer weiteren Interpretation mit Bewertungssystemen signifikante Unterschiede gegenüber Patienten mit einer Sicca-Symptomatik, bei denen jedoch die Diagnose eines Sjögren-Syndroms nicht gestellt werden konnte, aufzuweisen. Genau diese Kohorte stellt die Gruppe dar, aus derer eine Untersuchungsmethode mit einer gewissen Sensitivität und Spezifität tatsächlich erkrankte Patienten erkennen muss. Neben der B-Mode Sonographie gelang dies vor allem der Virtual Touch Quantification.

Im zweiten Teil der hier vorgestellten Untersuchung konnte gezeigt werden, dass sich der Effekt einer Lokaltherapie zur Linderung der Mundtrockenheit bei Patienten mit einem primären Sjögren-Syndrom durch die Virtual Touch Quantification nachweisen lässt. Nach dem zweimonatigen Behandlungszeitraum konnte die zuvor gemessene Steifigkeit der Gl. parotis signifikant reduziert werden. Gleichzeitig besserten sich die von den Patienten beklagten subjektiven oralen Beschwerden. Die Virtual Touch Quantification konnte keinen Effekt auf die Steifigkeit der Gl. submandibularis nachweisen. Nachdem nun diese Möglichkeit nachgewiesen wurde, könnten zukünftige Studien diesen Effekt mit einer parallelen Kontrollgruppe bestätigen und Untersuchungen folgen, um zu erklären welche histologischen Veränderungen der Ohrspeicheldrüse diesen Effekt bedingen. Ein weiteres mögliches Anwendungsgebiet dieser Modalität ist die Überwachung von systemischen Therapieversuchen.

7. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Glanduläre Symptomatik des Sjögren-Syndroms und daraus resultierende Folgebeschwerden und Komplikationen
- Abbildung 2: Manifestation eines MALT-Lymphoms im Bereich der rechten Gl. parotis
- Abbildung 3: Typisches Ultraschallbild im B-Modus einer Patientin mit einem primären Sjögren-Syndrom. Die Gl. parotis weist eine charakteristische feinfleckige Maserung auf.
- Abbildung 4: Durch den Schallkopf (transducer) oder Pulsationen innerhalb des untersuchten Gewebes werden Gewebeverschiebungen verursacht, die wiederum durch Detektionssignale (detection pulse) erfasst werden. Aus diesen Messwerten wird bei der Real-time Elastographie ein Elastogram berechnet und die Steifigkeit des untersuchten Gewebes graphisch dargestellt.
- Abbildung 5: Für das VTI ist ein akustischer Impuls (orange dargestellt) erforderlich, der innerhalb des Gewebes Verschiebungen verursacht, die wiederum mit einem Detektionssignal (grüner Pfeil) gemessen werden und als Elastogram dargestellt werden. Das Elastogram ist in der Regel in Graustufen kodiert.
- Abbildung 6: Bei der Durchführung der VTQ wird ein akustischer Impuls (orange dargestellt) in das Gewebe geschickt. Die Geschwindigkeit der dadurch verursachten transversalen Scherwellen wird mit Detektionssignalen (grüne Pfeile) gemessen und die Scherwellengeschwindigkeit berechnet. Zusätzlich zur gemessenen Geschwindigkeit wird die Tiefe der durchgeführten Messung angegeben.
- Abbildung 7: B-Mode Sonographie der Speicheldrüsen entsprechend der angewendeten Einteilung. Mit A1-A5 gekennzeichnet sind die verschiedenen Einteilungen der Gl. parotis, mit B1-B5 gekennzeichnet sind die verschiedenen Einteilung der Gl. submandibularis.
- Abbildung 8: RTE der Speicheldrüsen entsprechend der angewendeten Einteilung. Mit A1-A3 gekennzeichnet sind die verschiedenen Einteilungen der Gl. parotis, mit B1-B3 gekennzeichnet sind die verschiedenen Einteilung der Gl. submandibularis.

- Abbildung 9: VTI der Speicheldrüsen entsprechend der angewendeten Einteilung. Mit A1-A3 gekennzeichnet sind die verschiedenen Einteilungen der Gl. parotis, mit B1-B3 gekennzeichnet sind die verschiedenen Einteilung der Gl. submandibularis.
- Abbildung 10: Ergebnisse aller eingesetzten Ultraschallverfahren an einem Patienten. Die gestrichelten Linien stellen die Begrenzung der untersuchten Speicheldrüse dar. Die Ergebnisse der B-Mode Sonographie der Gl. parotis (Grad 2) und Gl. submandibularis (Grad 2) sind in A1 und B1 dargestellt. RTE in A2 (Grad 3) und B2 (Grad 3). VTI in A3 (Grad 2) und B3 (Grad 3). Die VTQ der Gl. parotis ist in A4 (2,51m/s, Tiefe=1,0cm) und der Gl. submandibularis in B4 (1,72m/s, Tiefe=1,0cm) dargestellt.
- Abbildung 11: Receiver-Operating-Characteristics-Kurve für die B-Mode Sonographie (A), RTE (B), VTI (C) und VTQ (D) jeweils für die Gl. parotis (PG) und Gl. submandibularis (SMG). Ebenfalls dargestellt ist eine Referenzlinie (RL).
- Abbildung 12: Exemplarische Darstellung der Virtual Touch Quantification im Bereich der rechten Gl. parotis bei einem Patienten mit einem primären Sjögren-Syndrom. Das Rechteck stellt die zuvor ausgewählte zu untersuchende Region dar. Innerhalb dieser Region wird die Scherwellengeschwindigkeit bestimmt und entsprechend als Geschwindigkeit angegeben.

8. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Amerikanisch-Europäische Konsensuskriterien zur Klassifikation des Sjögren-Syndroms
- Tabelle 2: Angaben zu den Eigenschaften der Patienten- und Kontrollpopulation
- Tabelle 3: Übersicht über die Bewertungssysteme der B-Mode Sonographie, der RTE und des VTI, wobei die Einteilung der B-Mode Sonographie von Grad „0“ bis „4“, die Einteilung der RTE und des VTI von „1“ bis „3“ reicht
- Tabelle 4: Angaben zu den Eigenschaften der Patienten- und Kontrollpopulation
- Tabelle 5: Übersicht über die gesamten sonographischen Untersuchungsergebnisse
- Tabelle 6: Angaben zu den Eigenschaften der Patientenpopulation
- Tabelle 7: Tabellarische Darstellung der Messwerte der VTQ der Gl. parotis und Gl. submandibularis vor und nach dem zweimonatigen Behandlungsintervall
- Tabelle 8: Tabellarische Darstellung der VAS vor und nach dem zweimonatigen Behandlungsintervall

9. Liste der Vorveröffentlichungen

Publikationen:

- Hofauer B, Mansour N, Heiser C, Straßen U, Bas M, Knopf A. Effect of liposomal local therapy on salivary glands in acoustic radiation force impulse imaging in Sjögren's Syndrome. Clin Rheumatol 2016;35(10):2597-601
- Hofauer B, Mansour N, Heiser C, Gahleitner C, Thuermel K, Bas M, Knopf A. Sonoelastographic Modalities in the Evaluation of Salivary Gland Characteristics in Sjögren's Syndrome. Ultrasound Med Biol 2016;42(9):2637-42
- Knopf A, Hofauer B, Thuermel K, Meier R, Stock K, Bas M, Mansour N. Diagnostik utility of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) imaging in primary Sjögren's syndrome. Eur Radiol 2015;25(10):9887-96

Kongressbeiträge:

- Hofauer B, Bas M, Mansour N, Knopf A. Further insights on advanced ultrasonographic modalities in primary Sjögren's Syndrome. International Symposium on Sjögren's Syndrome 2015
- Hofauer B, Bas M, Heiser C, Schuhkraft J, Mansour N, Knopf A. Monitoring local therapy in Sjögren's Syndrome with Virtual Touch Tissue Quantification sonography. Annual European Congress on Rheumatology 2015
- Hofauer B, Bas M, Heiser C, Schuhkraft J, Mansour N, Knopf A. Beurteilung des Effekts einer liposomalen Lokalthherapie auf die Speicheldrüsen mittels Virtual Touch Tissue Quantification. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V. 2015
- Hofauer B, Bas M, Mansour N, Knopf A. Pathological findings using high end ultrasonography in primary Sjögren's Syndrome. Annual European Congress on Rheumatology 2014
- Hofauer B, Bas M, Mansour N, Knopf A. Einsatz moderner Ultraschalltechniken in der Abklärung des Sjögren-Syndroms. Dreiländertreffen DEGUM ÖGUM SGUM 2014

10. Literaturverzeichnis

- Afzelius P, Fallentin EM, Larsen S, Møller S, Schiødt M. Pancreatic function and morphology in Sjögren's syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45:752-758.
- Ahuja AT, Metreweli C. Ultrasound features of Sjögren's syndrome. *Australas Radiol.* 1996;40:10-14.
- Alves MB, Motta AC, Messina WC, Migliari DA. Saliva substitute in xerostomic patients with primary Sjögren's syndrome: a single-blind trial. *Quintessence Int.* 2004;35:392-396.
- Amezcu-Guerra LM, Hofmann F, Vargas A, Rodriguez-Henriquez P, Solano C, Hernández-Díaz C, Castillo-Martinez D, Ventura-Ríos L, Gutiérrez M, Pineda C. Joint involvement in primary Sjögren's syndrome: an ultrasound "target area approach to arthritis". *Biomed Res Int.* 2013;2013:640265.
- Ariji Y, Ohki M, Eguchi K, Izumi M, Ariji E, Mizokami A, Nagataki S, Nakamura T. Texture analysis of sonographic features of the parotid gland in Sjögren's syndrome. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;166:935-941.
- Attia D, Pischke S, Negm AA, Rifai K, Manns MP, Gebel MJ, Lankisch TO, Potthoff A. Changes in liver stiffness using acoustic radiation force impulse imaging in patients with obstructive cholestasis and cholangitis. *Dig Liver Dis.* 2014;46:625-631.
- Badea AF, Tamas Szora A, Ciuleanu E, Chioreanu I, Băciuț G, Lușor Platon M, Badea R. ARFI quantitative elastography of the submandibular glands. Normal measurements and the diagnosis value of the method in radiation submaxillitis. *Med Ultrason.* 2013;15:173-179.
- Bartoloni E, Baldini C, Schillaci G, Quartuccio L, Priori R, Carubbi F, Bini V, Alunno A, Bombardieri S, De Vita S, Valesini G, Giacomelli R, Gerli R. Cardiovascular disease risk burden in primary Sjögren's syndrome: results of a population-based multicentre cohort study. *J Intern Med.* 2015;278:185-192.
- Benson J, Fan L. White Paper: Tissue Strain Analytics - A Complete Ultrasound Solution for Elastography. Siemens Medical Solutions USA, Inc. 20121-20.
- Bhatia K, Tong CS, Cho CC, Yuen EH, Lee J, Ahuja AT. Reliability of shear wave ultrasound elastography for neck lesions identified in routine clinical practice. *Ultraschall Med.*

- 2012a;33:463-468.
- Bhatia KS, Cho CC, Tong CS, Lee YY, Yuen EH, Ahuja AT. Shear wave elastography of focal salivary gland lesions: preliminary experience in a routine head and neck US clinic. *Eur Radiol.* 2012b;22:957-965.
- Bhatia KS, Rasalkar DD, Lee YP, Wong KT, King AD, Yuen HY, Ahuja AT. Evaluation of real-time qualitative sonoelastography of focal lesions in the parotid and submandibular glands: applications and limitations. *Eur Radiol.* 2010;20:1958-1964.
- Böhm M, Avgitidou G, El Hassan E, Mösges R. Liposomes: a new non-pharmacological therapy concept for seasonal-allergic-rhinoconjunctivitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269:495-502.
- Bootsma H, Spijkervet FK, Kroese FG, Vissink A. Toward new classification criteria for Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013;65:21-23.
- Classification criteria for Sjogren's syndrome: nothing ever stands still [editorial]. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):1.
- Bradus RJ, Hybarger P, Gooding GA. Parotid gland: US findings in Sjögren syndrome. *Work in progress. Radiology.* 1988;169:749-751.
- Carotti M, Salaffi F, Manganelli P, Argalia G. Ultrasonography and colour doppler sonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 2001;20:213-219.
- Carsons S. A review and update of Sjögren's syndrome: manifestations, diagnosis, and treatment. *Am J Manag Care.* 2001;7:S433-43.
- Chen G, Cheuk W, Chan JK. [IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2010;39:851-868.
- Chikui T, Okamura K, Tokumori K, Nakamura S, Shimizu M, Koga M, Yoshiura K. Quantitative analyses of sonographic images of the parotid gland in patients with Sjögren's syndrome. *Ultrasound Med Biol.* 2006;32:617-622.
- Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J Clin Pathol.* 1968;21:656-660.
- Cornec D, Jousse-Joulin S, Marhadour T, Pers JO, Boisramé-Gastrin S, Renaudineau Y, Saraux A,

- Devauchelle-Pensec V. Salivary gland ultrasonography improves the diagnostic performance of the 2012 American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1604-1607.
- Cornec D, Jousse-Joulin S, Pers JO, Marhadour T, Cochener B, Boisramé-Gastrin S, Nowak E, Youinou P, Saraux A, Devauchelle-Pensec V. Contribution of salivary gland ultrasonography to the diagnosis of Sjögren's syndrome: toward new diagnostic criteria. *Arthritis Rheum*. 2013;65:216-225.
- Cornec D, Jousse-Joulin S, Saraux A, Devauchelle-Pensec V. Salivary gland ultrasound to diagnose Sjögren's syndrome: a claim to standardize the procedure. *Rheumatology (Oxford)*. 2015a;54:199-200.
- Cornec D, Saraux A, Jousse-Joulin S, Pers JO, Boisramé-Gastrin S, Renaudineau Y, Gauvin Y, Roguedas-Contios AM, Genestet S, Chastaing M, Cochener B, Devauchelle-Pensec V. The Differential Diagnosis of Dry Eyes, Dry Mouth, and Parotidomegaly: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015b;49:278-287.
- Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouillères O, Poupon R. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2012;56:198-208.
- Cui G, Yang Z, Zhang W, Li B, Sun F, Xu C, Wang K. Evaluation of acoustic radiation force impulse imaging for the clinicopathological typing of renal fibrosis. *Exp Ther Med*. 2014;7:233-235.
- Daniels TE, Silverman S, Michalski JP, Greenspan JS, Sylvester RA, Talal N. The oral component of Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1975;39:875-885.
- 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;10:351-356.
- Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, Dubucquoi S, Pruvo JP, Vermersch P, Hatron PY. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83:280-291.
- Dumitriu D, Duda S, Botar-Jid C, Baciut M, Baciut G. Real-time sonoelastography of major salivary gland tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197:W924-30.

- Ekström Smedby K, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martínez-Maza O, Turner J, Hjalgrim H, Vineis P, Seniori Costantini A, Bracci PM, Holly EA, Willett E, Spinelli JJ, La Vecchia C, Zheng T, Becker N, De Sanjosé S, Chiu BC, Dal Maso L, Cocco P, Maynadié M, Foretova L, Staines A, Brennan P, Davis S, Severson R, Cerhan JR, Breen EC, Birmann B, Grulich AE, Cozen W. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood*. 2008;111:4029-4038.
- El Miedany YM, Ahmed I, Mourad HG, Mehanna AN, Aty SA, Gamal HM, El Baddini M, Smith P, El Gafaary M. Quantitative ultrasonography and magnetic resonance imaging of the parotid gland: can they replace the histopathologic studies in patients with Sjogren's syndrome. *Joint Bone Spine*. 2004;71:29-38.
- Forestier N, Gaus A, Herrmann E, Sarrazin C, Bojunga J, Poynard T, Albert J, Gerber L, Schneider MD, Dultz G, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. Acoustic radiation force impulse imaging for evaluation of antiviral treatment response in chronic hepatitis C. *J Gastrointest Liver Dis*. 2012;21:367-373.
- Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet*. 2005;366:321-331.
- Fox RI, Dixon R, Guarrasi V, Krubel S. Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study. *Lupus*. 1996;5 Suppl 1:S31-6.
- Freeman SR, Sheehan PZ, Thorpe MA, Rutka JA. Ear, nose, and throat manifestations of Sjögren's syndrome: retrospective review of a multidisciplinary clinic. *J Otolaryngol*. 2005;34:20-24.
- Furness S, Bryan G, McMillan R, Worthington HV. Interventions for the management of dry mouth: non-pharmacological interventions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013CD009603.
- Furness S, Worthington HV, Bryan G, Birchenough S, McMillan R. Interventions for the management of dry mouth: topical therapies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011CD008934.
- Gao J, Ran HT, Ye XP, Zheng YY, Zhang DZ, Wang ZG. The stiffness of the liver and spleen on ARFI Imaging pre and post TIPS placement: a preliminary observation. *Clin Imaging*. 2012;36:135-141.
- Giuseppetti GM, Argalia G, Salera D, Ranaldi R, Danieli G, Cappelli M. Ultrasonographic contrast-enhanced study of sicca syndrome. *Eur J Radiol*. 2005;54:225-232.

- Goertz RS, Sturm J, Pfeifer L, Wildner D, Wachter DL, Neurath MF, Strobel D. ARFI cut-off values and significance of standard deviation for liver fibrosis staging in patients with chronic liver disease. *Ann Hepatol.* 2013;12:935-941.
- Goertz RS, Sturm J, Zopf S, Wildner D, Neurath MF, Strobel D. Outcome analysis of liver stiffness by ARFI (acoustic radiation force impulse) elastometry in patients with chronic viral hepatitis B and C. *Clin Radiol.* 2014;69:275-279.
- Goertz RS, Zopf Y, Jugl V, Heide R, Janson C, Strobel D, Bernatik T, Haendl T. Measurement of liver elasticity with acoustic radiation force impulse (ARFI) technology: an alternative noninvasive method for staging liver fibrosis in viral hepatitis. *Ultraschall Med.* 2010;31:151-155.
- Gottenberg JE, Cinquetti G, Larroche C, Combe B, Hachulla E, Meyer O, Pertuiset E, Kaplanski G, Chiche L, Berthelot JM, Gombert B, Goupille P, Marcelli C, Feuillet S, Leone J, Sibia J, Zarnitsky C, Carli P, Rist S, Gaudin P, Salliot C, Piperno M, Deplas A, Breban M, Lequerre T, Richette P, Ghiringhelli C, Hamidou M, Ravaud P, Mariette X, Club REIATFSOR. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1026-1031.
- Grgurevic I, Cikara I, Horvat J, Lukic IK, Heinzl R, Banic M, Kujundzic M, Brkljacic B. Noninvasive assessment of liver fibrosis with acoustic radiation force impulse imaging: increased liver and splenic stiffness in patients with liver fibrosis and cirrhosis. *Ultraschall Med.* 2011;32:160-166.
- Grgurevic I, Puljiz Z, Brnic D, Bokun T, Heinzl R, Lukic A, Luksic B, Kujundzic M, Brkljacic B. Liver and spleen stiffness and their ratio assessed by real-time two dimensional-shear wave elastography in patients with liver fibrosis and cirrhosis due to chronic viral hepatitis. *Eur Radiol.* 2015;25:3214-3221.
- Gritzmann N, Rettenbacher T, Hollerweger A, Macheiner P, Hübner E. Sonography of the salivary glands. *Eur Radiol.* 2003;13:964-975.
- Gudbjörnsson B, Broman JE, Hetta J, Hällgren R. Sleep disturbances in patients with primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1993;32:1072-1076.
- Hansen A, Dörner T. [Sjögren syndrome]. *Internist (Berl).* 2010;51:1267-79; quiz 1280.

- Hatron PY, Tillie-Leblond I, Launay D, Hachulla E, Fauchais AL, Wallaert B. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Presse Med.* 2011;40:e49-64.
- Hocevar A, Ambrozic A, Rozman B, Kveder T, Tomsic M. Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjögren's syndrome. Diagnostic value of a novel scoring system. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:768-772.
- Hocevar A, Rainer S, Rozman B, Zor P, Tomsic M. Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjögren's syndrome. Evaluation of a novel scoring system. *Eur J Radiol.* 2007;63:379-383.
- Hofauer B, Bas M, Manour N, Knopf A. [Liposomal local therapy as treatment for sicca symptoms in patients with primary Sjögren's syndrome]. *HNO.* 2013;61:921-927.
- Hofauer B, Chaker A, Strenger T, Bas M, Mansour N, Knopf A. [Swelling of the submandibular and parotid glands : A description of possible differential diagnoses]. *HNO.* 2016a;64:333-348.
- Hofauer B, Mansour N, Heiser C, Gahleitner C, Thuermel K, Bas M, Knopf A. Sonoelastographic Modalities in the Evaluation of Salivary Gland Characteristics in Sjögren's Syndrome. *Ultrasound Med Biol.* 2016b
- Hofauer B, Mansour N, Heiser C, Strassen U, Bas M, Knopf A. Effect of liposomal local therapy on salivary glands in acoustic radiation force impulse imaging in Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 2016c;35:2597-2601.
- Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V, Cornec D, Marhadour T, Bressollette L, Gestin S, Pers JO, Nowak E, Saraux A. Brief Report: Ultrasonographic Assessment of Salivary Gland Response to Rituximab in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:1623-1628.
- Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V, Morvan J, Guias B, Pennec Y, Pers JO, Daridon C, Jamin C, Renaudineau Y, Roué IQ, Cochener B, Bressollette L, Youinou P, Saraux A. Ultrasound assessment of salivary glands in patients with primary Sjögren's syndrome treated with rituximab: Quantitative and Doppler waveform analysis. *Biologics.* 2007;1:311-319.
- Jousse-Joulin S, Milic V, Jonsson MV, Plagou A, Theander E, Luciano N, Rachele P, Baldini C, Bootsma H, Vissink A, Hocevar A, De Vita S, Tzioufas AG, Alavi Z, Bowman SJ,

- Devauchelle-Pensec V, US-pSS SG. Is salivary gland ultrasonography a useful tool in Sjögren's syndrome? A systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:789-800.
- Juarez M, Toms TE, de Pablo P, Mitchell S, Bowman S, Nightingale P, Price EJ, Griffiths B, Hunter J, Gupta M, Bombardieri M, Sutcliffe N, Pitzalis C, Pease C, Andrews J, Emery P, Regan M, Giles I, Isenberg D, Moots R, Collins KS, Ng WF, Kitas GD, UK PSSR. Cardiovascular risk factors in women with primary Sjögren's syndrome: United Kingdom primary Sjögren's syndrome registry results. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:757-764.
- Kalk WW, Mansour K, Vissink A, Spijkervet FK, Bootsma H, Kallenberg CG, Roodenburg JL, Nieuw Amerongen AV. Oral and ocular manifestations in Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2002a;29:924-930.
- Kalk WW, Vissink A, Spijkervet FK, Bootsma H, Kallenberg CG, Roodenburg JL. Parotid sialography for diagnosing Sjögren syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002b;94:131-137.
- Kałużny J, Kopeć T, Szczepanek-Parulska E, Stangierski A, Gurgul E, Ruchała M, Milecki P, Wierzbicka M. Shear wave elastography: a new noninvasive tool to assess the intensity of fibrosis of irradiated salivary glands in head and neck cancer patients. *Biomed Res Int*. 2014;2014:157809.
- Karageorgas T, Fragioudaki S, Nezos A, Karaikos D, Moutsopoulos HM, Mavragani CP. Fatigue in Primary Sjögren's Syndrome: Clinical, Laboratory, Psychometric, and Biologic Associations. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68:123-131.
- Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med*. 2004;164:1275-1284.
- Kawamura H, Taniguchi N, Itoh K, Kano S. Salivary gland echography in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1990;33:505-510.
- Kittridge A, Routhouska SB, Korman NJ. Dermatologic manifestations of Sjögren syndrome. *J Cutan Med Surg*. 2011;15:8-14.
- Klintworth N, Mantsopoulos K, Zenk J, Psychogios G, Iro H, Bozzato A. Sonoelastography of parotid gland tumours: initial experience and identification of characteristic patterns. *Eur Radiol*.

- 2012;22:947-956.
- Knopf A, Bas M, Chaker A, Strassen U, Pickhard A, Stark T, Lahmer T, Thürmel K. Rheumatic disorders affecting the head and neck: underestimated diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:2029-2034.
- Knopf A, Hofauer B, Thürmel K, Meier R, Stock K, Bas M, Manour N. Diagnostic utility of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) imaging in primary Sjögren's syndrome. *Eur Radiol*. 2015;25:3027-3034.
- Knopf A, Mansour N, Chaker A, Bas M, Stock K. Multimodal ultrasonographic characterisation of parotid gland lesions--a pilot study. *Eur J Radiol*. 2012;81:3300-3305.
- Kraus A, Caballero-Urbe C, Jakez J, Villa AR, Alarcón-Segovia D. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Association with other extraglandular manifestations. *J Rheumatol*. 1992;19:1572-1574.
- Lehrer S, Bogursky E, Yemini M, Kase NG, Birkenfeld A. Gynecologic manifestations of Sjögren's syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:835-837.
- Leppilahti M, Tammela TL, Huhtala H, Kiilholma P, Leppilahti K, Auvinen A. Interstitial cystitis-like urinary symptoms among patients with Sjögren's syndrome: a population-based study in Finland. *Am J Med*. 2003;115:62-65.
- Liu B, Dion MR, Jurassic MM, Gibson G, Jones JA. Xerostomia and salivary hypofunction in vulnerable elders: prevalence and etiology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;114:52-60.
- Liu SY, Vlantis AC, Lee WC. Bilateral parotid and submandibular gland enlargement: rare features of Wegener's granulomatosis. *J Laryngol Otol*. 2003;117:148-150.
- Makula E, Pokorny G, Kiss M, Vörös E, Kovács L, Kovács A, Csernay L, Palkó A. The place of magnetic resonance and ultrasonographic examinations of the parotid gland in the diagnosis and follow-up of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39:97-104.
- Makula E, Pokorny G, Rajtár M, Kiss I, Kovács A, Kovács L. Parotid gland ultrasonography as a diagnostic tool in primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1996;35:972-977.
- Mandel L. Salivary gland disorders. *Med Clin North Am*. 2014;98:1407-1449.

- Mandel L, Orchowski YS. Using ultrasonography to diagnose Sjögren's syndrome. *J Am Dent Assoc.* 1998;129:1129-1133.
- Mandel L, Surattanont F. Bilateral parotid swelling: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;93:221-237.
- Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Antimalarials in Sjögren's syndrome--the Greek experience. *Lupus.* 1996;5 Suppl 1:S28-30.
- Mansour N, Bas M, Stock KF, Strassen U, Hofauer B, Knopf A. Multimodal Ultrasonographic Pathway of Parotid Gland Lesions. *Ultraschall Med.* 2015
- Mansour N, Stock KF, Chaker A, Bas M, Knopf A. Evaluation of parotid gland lesions with standard ultrasound, color duplex sonography, sonoelastography, and acoustic radiation force impulse imaging - a pilot study. *Ultraschall Med.* 2012;33:283-288.
- Mantsopoulos K, Klintworth N, Iro H, Bozzato A. Applicability of shear wave elastography of the major salivary glands: values in healthy patients and effects of gender, smoking and pre-compression. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41:2310-2318.
- Matsuyama N, Ashizawa K, Okimoto T, Kadota J, Amano H, Hayashi K. Pulmonary lesions associated with Sjögren's syndrome: radiographic and CT findings. *Br J Radiol.* 2003;76:880-884.
- Maury CP, Törnroth T, Teppo AM. Atrophic gastritis in Sjögren's syndrome. Morphologic, biochemical, and immunologic findings. *Arthritis Rheum.* 1985;28:388-394.
- Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FK, Abdulahad W, Kamminga N, Brouwer E, Kallenberg CG, Bootsma H. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62:960-968.
- Mengshoel AM, Norheim KB, Omdal R. Primary Sjögren's syndrome: fatigue is an ever-present, fluctuating, and uncontrollable lack of energy. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66:1227-1232.
- Milic V, Petrovic R, Boricic I, Radunovic G, Marinkovic-Eric J, Jeremic P, Damjanov N.

- Ultrasonography of major salivary glands could be an alternative tool to sialoscintigraphy in the American-European classification criteria for primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1081-1085.
- Milic VD, Petrovic RR, Boricic IV, Marinkovic-Eric J, Radunovic GL, Jeremic PD, Pejnovic NN, Damjanov NS. Diagnostic value of salivary gland ultrasonographic scoring system in primary Sjogren's syndrome: a comparison with scintigraphy and biopsy. *J Rheumatol*. 2009;36:1495-1500.
- Milic VD, Petrovic RR, Boricic IV, Radunovic GL, Pejnovic NN, Soldatovic I, Damjanov NS. Major salivary gland sonography in Sjögren's syndrome: diagnostic value of a novel ultrasonography score (0-12) for parenchymal inhomogeneity. *Scand J Rheumatol*. 2010;39:160-166.
- Morikawa H, Fukuda K, Kobayashi S, Fujii H, Iwai S, Enomoto M, Tamori A, Sakaguchi H, Kawada N. Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of liver stiffness in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2011;46:350-358.
- Niemelä RK, Takalo R, Pääkkö E, Suramo I, Päivänsalo M, Salo T, Hakala M. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjogren's syndrome. A comparison with magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:875-879.
- Obinata K, Sato T, Ohmori K, Shindo M, Nakamura M. A comparison of diagnostic tools for Sjögren syndrome, with emphasis on sialography, histopathology, and ultrasonography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;109:129-134.
- Paparo F, Corradi F, Cevasco L, Revelli M, Marziano A, Molini L, Cenderello G, Cassola G, Rollandi GA. Real-time elastography in the assessment of liver fibrosis: a review of qualitative and semi-quantitative methods for elastogram analysis. *Ultrasound Med Biol*. 2014;40:1923-1933.
- Pease CT, Shattles W, Barrett NK, Maini RN. The arthropathy of Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1993;32:609-613.
- Pfanzelter R, Spiro T. Strengere Qualitätskontrollen in den Praxen. *Deutsches Ärzteblatt*. 2008;105:A2566-7.
- Piscaglia F, Salvatore V, Di Donato R, D'Onofrio M, Gualandi S, Gallotti A, Peri E, Borghi A, Conti

- F, Fattovich G, Sagrini E, Cucchetti A, Andreone P, Bolondi L. Accuracy of VirtualTouch Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) imaging for the diagnosis of cirrhosis during liver ultrasonography. *Ultraschall Med.* 2011;32:167-175.
- Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, Rosas J, Bové A, Claver G, Diaz LA, Herrero C, Font J. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore).* 2004a;83:96-106.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, García-Carrasco M, Font J. Sarcoidosis or Sjögren syndrome? Clues to defining mimicry or coexistence in 59 cases. *Medicine (Baltimore).* 2004b;83:85-95.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X. Primary Sjogren syndrome. *BMJ.* 2012;344:e3821.
- Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA.* 2010;304:452-460.
- Rhodus NL, Bloomquist C, Liljemark W, Bereuter J. Prevalence, density, and manifestations of oral *Candida albicans* in patients with Sjögren's syndrome. *J Otolaryngol.* 1997;26:300-305.
- Rodallec M, Guermazi A, Brice P, Attal P, Zagdanski AM, Frija J, de Kerviler E. Imaging of MALT lymphomas. *Eur Radiol.* 2002;12:348-356.
- 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;27:1229-1236.
- Salaffi F, Carotti M, Iagnocco A, Luccioli F, Ramonda R, Sabatini E, De Nicola M, Maggi M, Priori R, Valesini G, Gerli R, Punzi L, Giuseppetti GM, Salvolini U, Grassi W. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome: a comparison with contrast sialography and scintigraphy. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:1244-1249.
- Samier-Guérin A, Saraux A, Gestin S, Cornec D, Marhadour T, Devauchelle-Pensec V, Bressollette L, Nonent M, Jousse-Joulin S. Can ARFI elastometry of the salivary glands contribute to the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Joint Bone Spine.* 2016;83:301-306.
- Schmid MH, Korting HC. Liposomes for atopic dry skin: the rationale for a promising approach. *Clin Investig.* 1993;71:649-653.

- Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, Schiødt M, Umehara H, Vivino F, Zhao Y, Dong Y, Greenspan D, Heidenreich AM, Helin P, Kirkham B, Kitagawa K, Larkin G, Li M, Lietman T, Lindegaard J, McNamara N, Sack K, Shirlaw P, Sugai S, Vollenweider C, Witcher J, Wu A, Zhang S, Zhang W, Greenspan J, Daniels T, Sjögren's ICCASICCARG. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:475-487.
- Shimizu M, Okamura K, Yoshiura K, Ohyama Y, Nakamura S. Sonographic diagnosis of Sjögren syndrome: evaluation of parotid gland vascularity as a diagnostic tool. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;106:587-594.
- Smidt D, Torpet LA, Nauntofte B, Heegaard KM, Pedersen AM. Associations between oral and ocular dryness, labial and whole salivary flow rates, systemic diseases and medications in a sample of older people. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2011;39:276-288.
- Soto-Rojas AE, Kraus A. The oral side of Sjögren syndrome. Diagnosis and treatment. A review. *Arch Med Res*. 2002;33:95-106.
- Soto-Rojas AE, Villa AR, Sifuentes-Osornio J, Alarcón-Segovia D, Kraus A. Oral manifestations in patients with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 1998;25:906-910.
- Sporea I, Sirli R, Bota S, Vlad M, Popescu A, Zosin I. ARFI elastography for the evaluation of diffuse thyroid gland pathology: Preliminary results. *World J Radiol*. 2012;4:174-178.
- Sporea I, Vlad M, Bota S, Sirli RL, Popescu A, Danila M, Sendroiu M, Zosin I. Thyroid stiffness assessment by acoustic radiation force impulse elastography (ARFI). *Ultraschall Med*. 2011;32:281-285.
- Szodoray P, Barta Z, Lakos G, Szakáll S, Zeher M. Coeliac disease in Sjögren's syndrome--a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatol Int*. 2004;24:278-282.
- Takagi Y, Kimura Y, Nakamura H, Sasaki M, Eguchi K, Nakamura T. Salivary gland ultrasonography: can it be an alternative to sialography as an imaging modality for Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1321-1324.
- Takagi Y, Sumi M, Nakamura H, Iwamoto N, Horai Y, Kawakami A, Nakamura T. Ultrasonography

- as an additional item in the American College of Rheumatology classification of Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1977-1983.
- Takashima S, Morimoto S, Tomiyama N, Takeuchi N, Ikezoe J, Kozuka T. Sjogren syndrome: comparison of sialography and ultrasonography. *J Clin Ultrasound*. 1992;20:99-109.
- Thanou-Stavraki A, James JA. Primary Sjogren's syndrome: current and prospective therapies. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;37:273-292.
- Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:796-803.
- Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Ultrasonography of salivary glands: an evolving approach for the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4:454-455.
- van der Reijden WA, van der Kwaak H, Vissink A, Veerman EC, Amerongen AV. Treatment of xerostomia with polymer-based saliva substitutes in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1996;39:57-63.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH, European SGOCCFSS. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:554-558.
- Vitali C, Carotti M, Salaffi F. Is it the time to adopt salivary gland ultrasonography as an alternative diagnostic tool for the classification of patients with Sjögren's syndrome? Comment on the article by Cornec et al. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1950.
- Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury PL, Tran-Johnson TK, Muscoplat CC, Trivedi M, Goldlust B, Gallagher SC. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group. *Arch Intern Med*. 1999;159:174-181.
- Voulgarelis M, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Mortality in Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:S66-71.
- Wernicke D, Hess H, Gromnica-Ihle E, Krause A, Schmidt WA. Ultrasonography of salivary glands --

- a highly specific imaging procedure for diagnosis of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 2008;35:285-293.
- Westerland O, Howlett D. Sonoelastography techniques in the evaluation and diagnosis of parotid neoplasms. *Eur Radiol.* 2012;22:966-969.
- Wojcinski S, Brandhorst K, Sadigh G, Hillemanns P, Degenhardt F. Acoustic radiation force impulse imaging with Virtual Touch™ tissue quantification: mean shear wave velocity of malignant and benign breast masses. *Int J Womens Health.* 2013;5:619-627.
- Wu AJ. Optimizing dry mouth treatment for individuals with Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34:1001-10, x.
- Xu JM, Xu XH, Xu HX, Zhang YF, Zhang J, Guo LH, Liu LN, Liu C, Zheng SG. Conventional US, US elasticity imaging, and acoustic radiation force impulse imaging for prediction of malignancy in thyroid nodules. *Radiology.* 2014;272:577-586.
- Yonetsu K, Takagi Y, Sumi M, Nakamura T, Eguchi K. Sonography as a replacement for sialography for the diagnosis of salivary glands affected by Sjögren's syndrome.[letter]. *Ann Rheum Dis* 2002;61(3):276-277.
- Zengel P, Schrötzlmair F, Reichel C, Paprottka P, Clevert DA. Sonography: the leading diagnostic tool for diseases of the salivary glands. *Semin Ultrasound CT MR.* 2013;34:196-203.
- Zengel P, Schrötzlmair F, Schwarz F, Paprottka P, Kramer M, Berghaus A, Clevert DA. Elastography: a new diagnostic tool for evaluation of obstructive diseases of the salivary glands; primary results. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2012;50:91-99.
- Zhang DK, Chen M, Liu Y, Wang RF, Liu LP, Li M. Acoustic radiation force impulse elastography for non-invasive assessment of disease stage in patients with primary biliary cirrhosis: A preliminary study. *Clin Radiol.* 2014;69:836-840.
- Zhang YF, Xu HX, Xu JM, Liu C, Guo LH, Liu LN, Zhang J, Xu XH, Qu S, Xing M. Acoustic Radiation Force Impulse Elastography in the Diagnosis of Thyroid Nodules: Useful or Not Useful. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41:2581-2593.
- Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2005;165:2337-2344.

11. Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Knopf für die ausgezeichnete Betreuung dieser Dissertation, aber auch für die Unterstützung bei vielen Projekten während der vergangenen Jahre danken. Die Zusammenarbeit mit ihm war in all den Jahren geprägt von einem zwischenmenschlich äußerst angenehmen und konstruktiven Verhältnis – einen besseren Mentor in klinischen und wissenschaftlichen Belangen sowie ein geeigneteres Vorbild für meine medizinische Ausbildung und persönliche Entwicklung hätte ich mir nicht vorstellen können.

Mein ausdrücklicher Dank gilt zudem Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Henning A. Bier, dem Direktor der Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar, für seine Unterstützung während meiner Zeit als Assistenzarzt und die Erschaffung eines Umfeldes, das die Verwirklichung eigener Projekte ermöglicht und fördert. Ich bin sehr dankbar, unter einem Ordinarius wie Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Henning A. Bier zu arbeiten, dem in Zeiten, in denen die Wirtschaftlichkeit auf dem Gebiet des Gesundheitswesens zunehmend an Bedeutung gewinnt, der Blick für den Patienten und moralische Werte wichtig sind und der diese Ansprüche auch an seine Mitarbeiter weitergibt.

Mein Dank gebührt in besonderer Weise Magdalena Costa, die mir in allen Lebensbereichen eine große Stütze ist und ohne deren große Geduld und Halt nicht nur diese Dissertation nicht möglich gewesen wären. Ebenfalls bedanken möchte ich mich für den Rückhalt, den mir meiner Familie, nicht nur im Zusammenhang mit dieser Dissertation, bietet. Ich weiß, dass dies nicht selbstverständlich ist und es bedeutet mir sehr viel.

12. Lebenslauf

Beruflicher Werdegang

Seit 06/2011 Wissenschaftlicher Assistent an der Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Henning A. Bier

Studium

10/2005 – 04/2011 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Innsbruck

Diplomarbeit zum Thema: „Mittel- und langfristige Ergebnisse der totalendoskopischen Bypasschirurgie“ (Note 1,0)

Studienbegleitende Praktika, Famulaturen und Klinisch Praktisches Jahr

09/2006 und 02/2007 Praktikum, Kreisklinik Altötting, Viszeralchirurgie

07/2007 – 08/2007 Famulatur, Kreisklinik Altötting, Viszeralchirurgie

08/2008 – 09/2008 Famulatur, Charité Berlin Campus Benjamin Franklin, Unfallchirurgie

02/2009 und 02/2010 Famulatur, Universitätsspital Zürich, Herz- und Gefäßchirurgie

08/ 2009 – 09/2009 Famulatur, Hadassah Medical Organization Jerusalem, Radiologie

08/2010 – 09/2010 Klinisch-Praktisches Jahr, Addenbrooke´s Hospital, University of Cambridge, Anästhesie

09/2010 – 11/2010 Klinisch-Praktisches Jahr, Guy´s Hospital, King´s College London, Hämatologie

11/2010 – 12/2010 Klinisch-Praktisches Jahr, Klinikum rechts der Isar, TU München, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde

01/2011 – 03/2011 Klinisch-Praktisches Jahr, Klinikum rechts der Isar, TU München, Viszeralchirurgie

03/2011 Klinisch-Praktisches Jahr, Klinikum rechts der Isar, TU München, Interventionelle Radiologie

03/2011 – 04/2011

Klinisch-Praktisches Jahr, Praxis Dr. Kostner (Südtirol),

Allgemeinmedizin

Mitgliedschaften

- Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V.
- Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.
- Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
- Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
- European Rhinologic Society
- European Vasculitis Study Group
- International Surgical Sleep Society

Zusatzqualifikationen

Prüfarzt „Introduction to Good Clinical Practice“, DEGUM Stufe 2

13. Anhang



Klinikum rechts der Isar



Technische Universität München

Erhebungsbogen Sjögren-Syndrom

Patienten-ID:

Bitte beurteilen Sie Ihre Beschwerden und ordnen Sie diesen einen Zahlenwert zu.

1 = keine Beschwerden bzw. nie bis 10 = starke Beschwerden bzw. sehr häufig

1. Trockene Augen / Augenbrennen

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
2. Gerötete Augen

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
3. Lichtempfindliche Augen

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
4. Sehstörungen

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

5. Trockener Mund

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
6. Schwieriges Schlucken

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
7. Geschmackstörungen

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
8. Karies

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
9. Erschwertes Tragen der Zahn-
Prothese

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
10. Schwierigkeiten bei ausdauerndem
Sprechen

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
11. Trockene Nase

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
12. Riechstörungen

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
13. Nasenbluten

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

14. Schmerzlose Schwellungen der Speicheldrüsen

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

15. Schmerzhaftes Entzündungen der Speicheldrüsen

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

16. Schmerzlose Schwellungen der Lymphknoten

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

17. MALT-Lymphom

| | |
|----|------|
| ja | nein |
|----|------|

18. Benutzen Sie Augentropfen?

| | |
|----|------|
| ja | nein |
|----|------|

19. Leiden Sie unter weiteren Autoimmunerkrankungen?

- 1.
- 2.
- 3.

Bitte machen Sie Angaben zu Ihren Vorerkrankungen:

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.
- 7.
- 8.

Bitte machen Sie Angaben zur Ihren Medikamenteneinnahmen:

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.
- 7.
- 8.

Wurden Sie jemals im Kopf-Hals-Bereich bestrahlt?

| | |
|----|------|
| ja | nein |
|----|------|

Bitte machen Sie Angaben zu Ihren Lebensgewohnheiten:

1. Trinkmenge pro Tag:
2. Zigarettenkonsum (wie viele pro Tag, seit wie vielen Jahren):
3. Alkoholgenuss (wie viel pro Woche):