



**UNIVERSITÄTS
KLINIKUM** **FREIBURG**

Der grosse Schlaf – Fatigue beim Sjögren-Syndrom

12. Deutscher Sjögren-Tag, 17. März 2018

Dr. Florian Kollert

 **INSELSPITAL**

*UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL*

(i) Hintergrund und Krankheitsentstehung

(ii) Müdigkeit und Entzündung

(iii) Einflussfaktoren Müdigkeit

(i) Hintergrund und Krankheitsentstehung

(ii) Müdigkeit und Entzündung

(iii) Einflussfaktoren Müdigkeit

Das Sjögren-Syndrom

Wahrscheinlich die zweithäufigste systemische Autoimmunerkrankung nach der Rheumatoiden Arthritis

Frauen:
Männer
9:1

Systemische Manifestationen wie Gelenkentzündung oder Gefässentzündung, lokale Erkrankung der Speicheldrüsen, unspezifische Symptome wie Schmerz und Fatigue

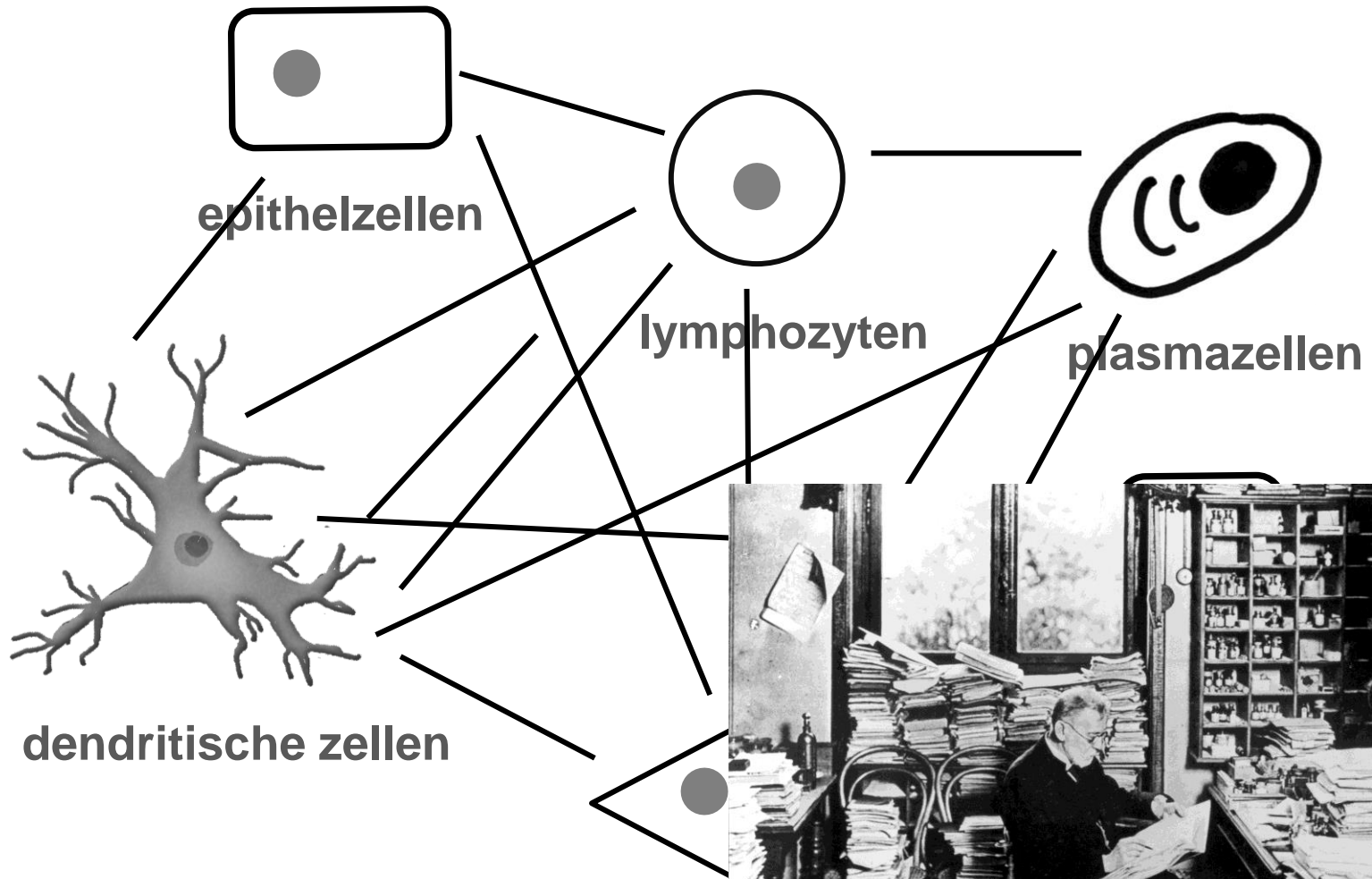
lokal und
systemisch!

Häufige Assoziation zu anderen systemischen und organspezifischen Autoimmunerkrankungen

1/3 der
Patienten !

Trockene
Luftröhre kann zu
Husten führen

Zwei Krankheitsmechanismen:
Einwanderung von Entzündungszellen
und zirkulierende Antikörperkomplexe



horror autotoxicus strom

Paul Ehrlich (1854-1915)

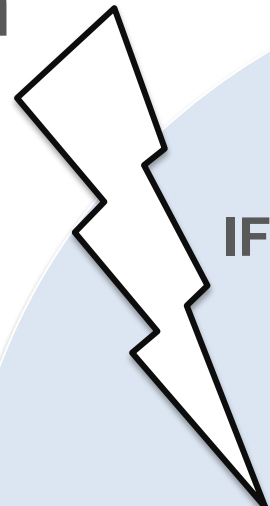
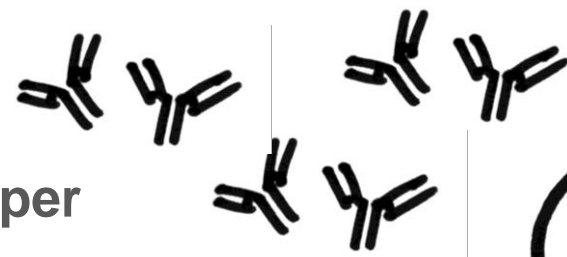
copyright: wikipedia

umwelt

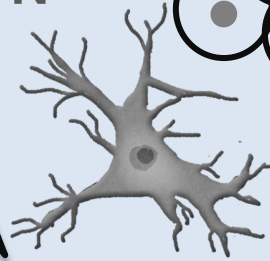
viren

noxen

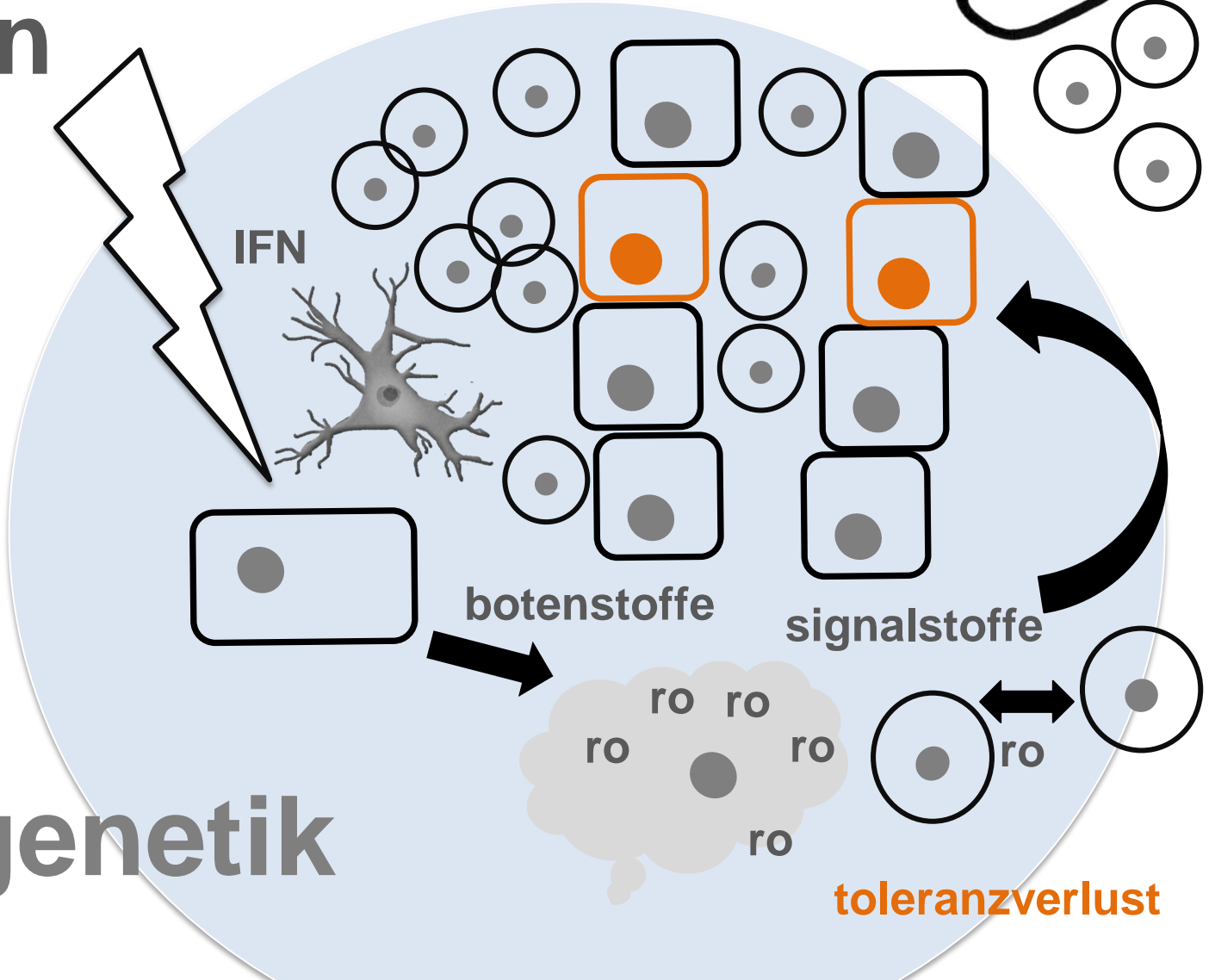
autoantikörper



IFN

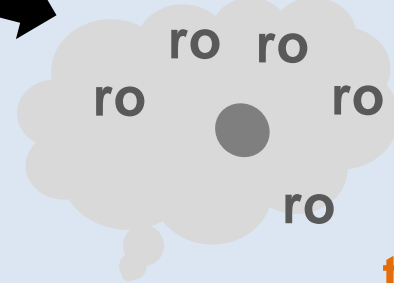


- autoimmune epithelialitis
- ausbildung sekundärer lymphknoten
- immunkomplex erkrankung



botenstoffe

signalstoffe



toleranzverlust

genetik

(i) Hintergrund und Krankheitsentstehung

(ii) Müdigkeit und Entzündung

(iii) Einflussfaktoren Müdigkeit

ESSDAI

constitutional (max. score 6)
lymphadenopathy (max. score 12)
glandular (max. score 4)
articular (max. score 6)
cutaneous (max. score 9)
pulmonary (max. score 15)
renal (max. score 15)
muscular (max. score 18)
PNS (max. score 15)
CNS (max. score 15)
hematological (max. score 6)
biological (max. score 2)
total max. score 123

ESSPRI

VAS dryness (0 – 10)
VAS fatigue (0 –10)
VAS pain (0 –10)
total max. score 10

**Ca. 70 % der Patienten mit
SS leiden unter Fatigue**

**Die wichtigsten Symptome
für unsere Patienten:**

Fatigue und Trockenheit

WIKIPEDIA

„Müdigkeit ist ein physiologischer und psychologischer Zustand verminderter Aufmerksamkeit sowie Kraft- und Antriebslosigkeit.“

„Fatigue im medizinischen Sinne umfasst weit mehr als Müdigkeit. Fatigue ist definiert als signifikante Müdigkeit, erschöpfte Kraftreserven oder erhöhtes Ruhebedürfnis, disproportional zu allen kürzlich vorangegangenen Anstrengungen.“

„fatigue [in pSS] is an ever-present, fluctuating, and uncontrollable lack of energy“*

Patienten-berichtete Messwerte bestimmen die Lebensqualität!

post hoc analysis TEARS trial (n=120)

		Physical Functioning	Physical role	Bodily pain	Mental Health	Emotionnal role	Social Functioning	Vitality	General Health
ESSDAI	Rho	-0.247	-0.170	-0.159	0.031	-0.082	0.055	-0.149	-0.141
	P	0.008	0.068	0.089	0.737	0.382	0.557	0.108	0.132
ESSPRI	Rho	-0.401	-0.384	-0.611	-0.327	-0.287	-0.498	-0.467	-0.431
	P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.002	<0.001	<0.001	<0.001
Global VAS	Rho	-0.298	-0.270	-0.396	-0.186	-0.248	-0.363	-0.268	-0.285
	P	0.001	0.003	<0.001	0.044	0.007	<0.001	0.004	0.002
Pain VAS	Rho	-0.438	-0.446	-0.703	-0.292	-0.324	-0.403	-0.413	-0.352
	P	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Fatigue VAS	Rho	-0.300	-0.286	-0.415	-0.341	-0.128	-0.421	-0.530	-0.352
	P	0.001	0.002	<0.001	<0.001	0.173	<0.001	<0.001	<0.001
Dryness VAS	Rho	-0.051	-0.001	-0.117	0.002	-0.089	-0.219	-0.060	-0.212
	P	0.587	0.989	0.212	0.985	0.343	0.018	0.522	0.022

sickness behavior: Krankheitsverhalten

Komplexe
Verhaltensstrategie

Lethargie,
Schläfrigkeit

Kein Interesse
an der
Umgebung

Kein Interesse
an Fellpflege

Kein Interesse an
Wasser oder
Nahrungsaufnahme

Körpertemperatur ↑

TNF α IL-1 β IL-6
IFN γ IL-2

**Alles oder
Nichts!**

Muskelaktivität ↓

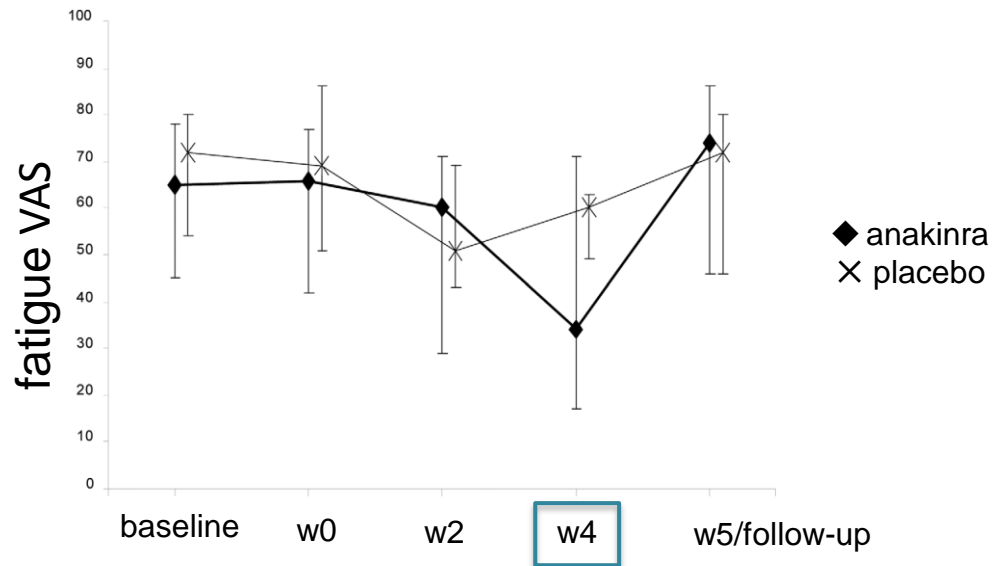
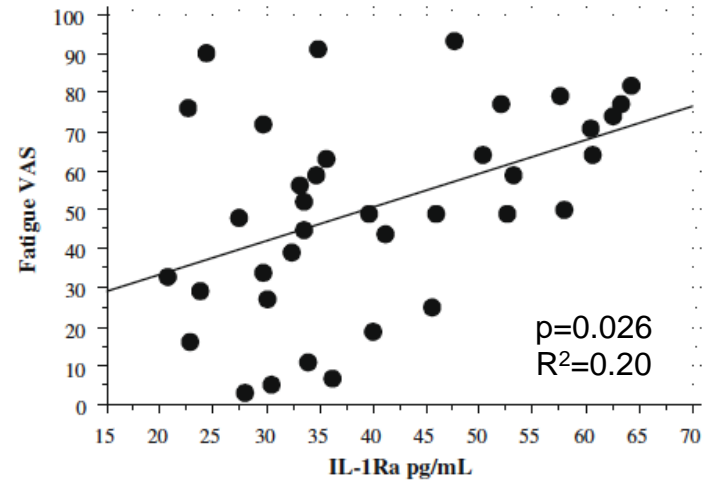
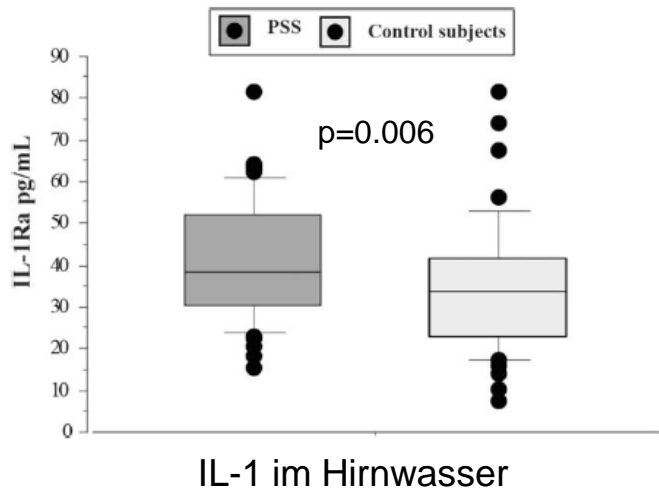
Wärmeverlust
vermeiden

Eisenaufnahme ↓

Schutz vor
Feinden

Wasser sparen

IL-1 Blockade



Harboe et al., fatigue in primary Sjögren`s syndrome – a link to sickness behavior in animals, *Brain, Behavior, and Immunity*, 2009

Norheim et al., interleukin-1 inhibition and fatigue in primary Sjögren`s syndrome, *PLoS one*, 2012

Eine Auswahl an Entzündungsmarkern



β 2 microglobulin



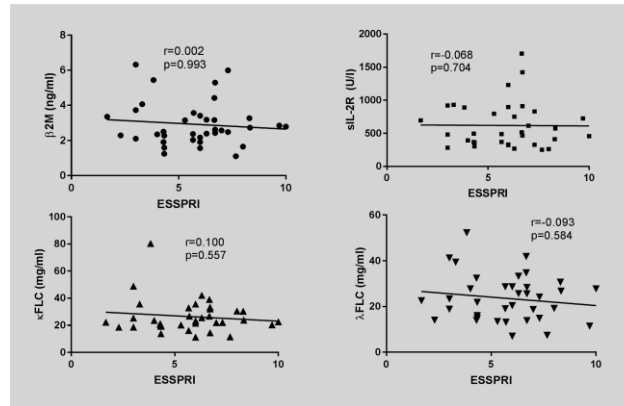
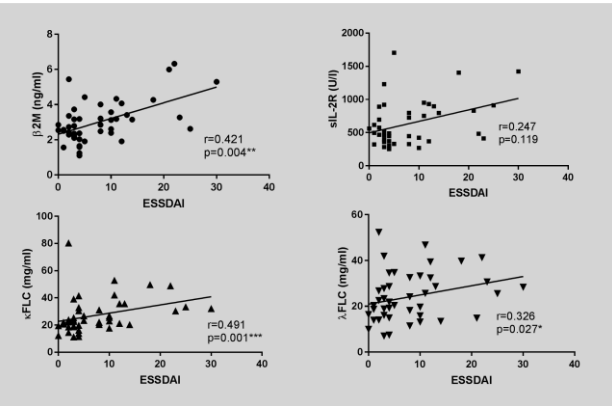
freie Leichtketten



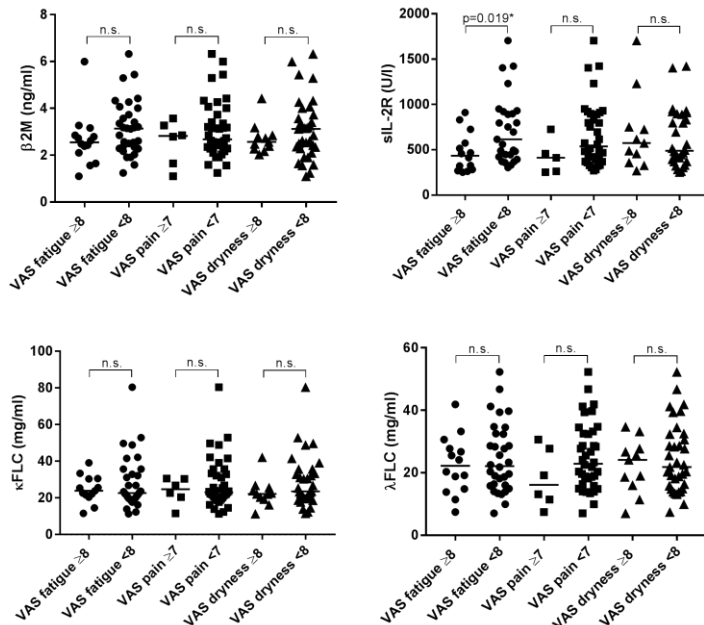
löslicher IL-2
Rezeptor

**IL-2 Therapie: humanes Modell des
„sickness behavior“**

Keine Assoziation zwischen Patienten-berichten Endpunkten und Entzündungsmarkern im Blut



Fatigue: Keine Assoziation zu: Autoantikörpern, Blutsenkung, CRP, Komplement



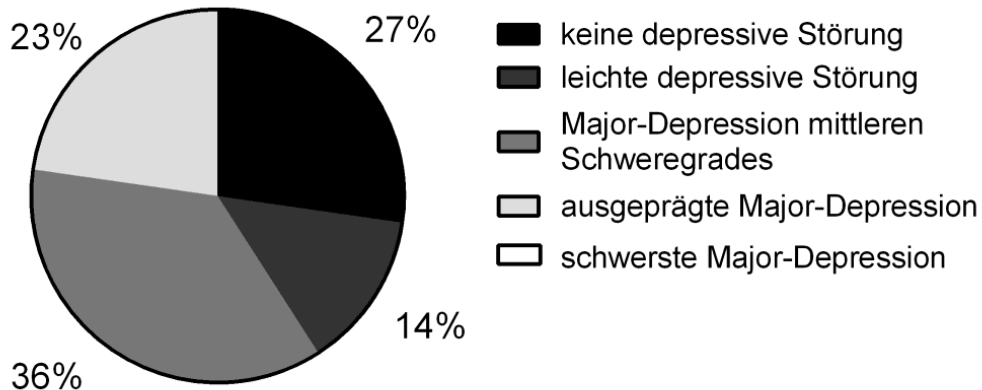
Niedrige Entzündungsmarker assoziiert mit Fatigue (IP-10, lymphotoxin- α , TNF- α , INF- γ)

Howard Tripp et al., RMD Open, 2016

Keine Assoziation zwischen Entzündungsmarkern und Fatigue (IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α)

Hartkamp et al., ARD, 2004

Depression ~ Müdigkeit



Patienten mit Depression:

VAS fatigue (p=0.006) ↑

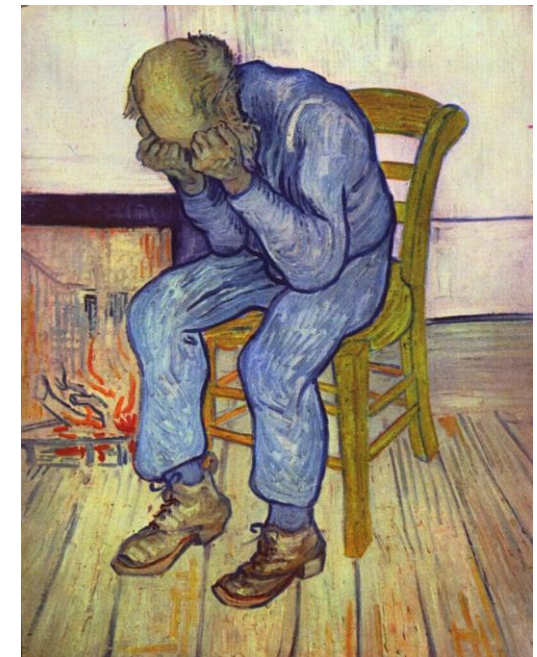
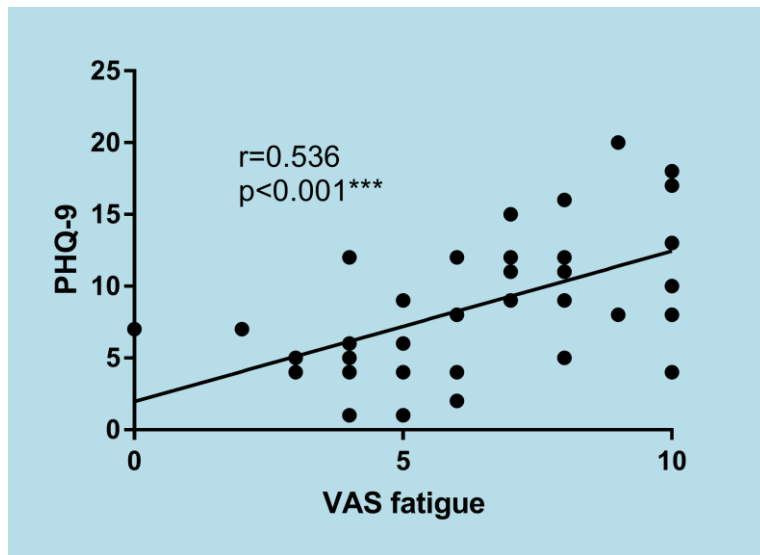
VAS pain (p=0.036) ↑

ESSPRI (p=0.002) ↑

QoL PCS (p=0.003) ↓

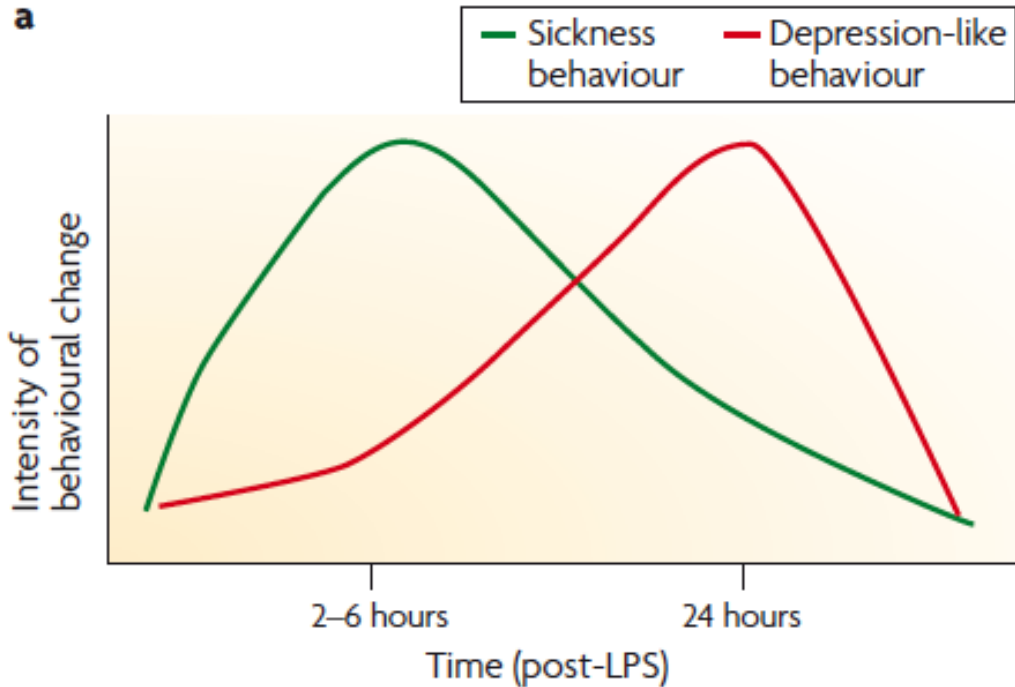
QoL MCS (p=0.051) ↓

Keine Unterschiede für
sIL-2R, FLCs, β 2M, IgG, C3,
C4, CRP, BSG, anti-Ro/SS-A,
anti-La/SS-B



copyright: wikipedia
Vincent van Gogh 1890

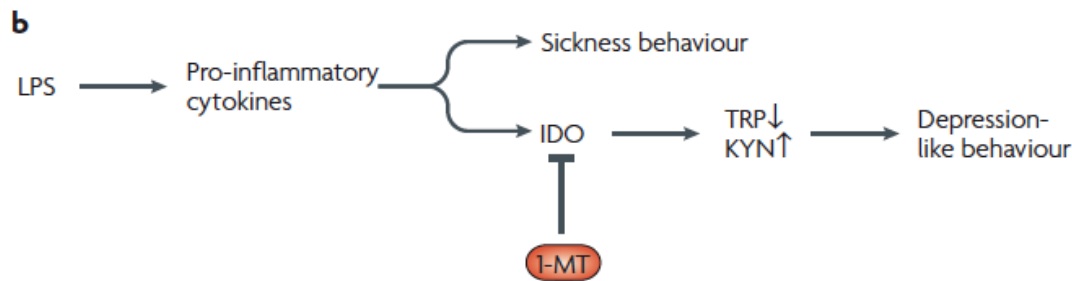
sickness behavior: zu spät gemessen?



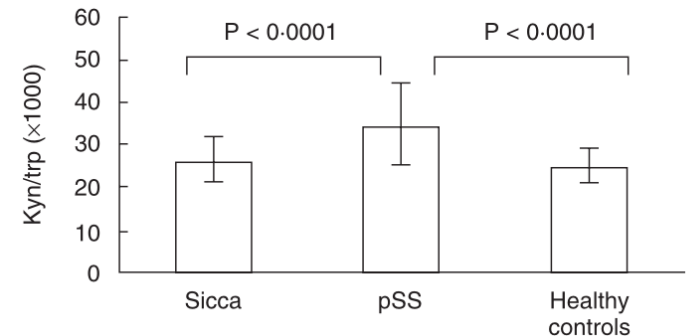
IFN und IL-2 Therapie

Früh: Grippe-artige Symptome, Fatigue, Gewichtsverlust

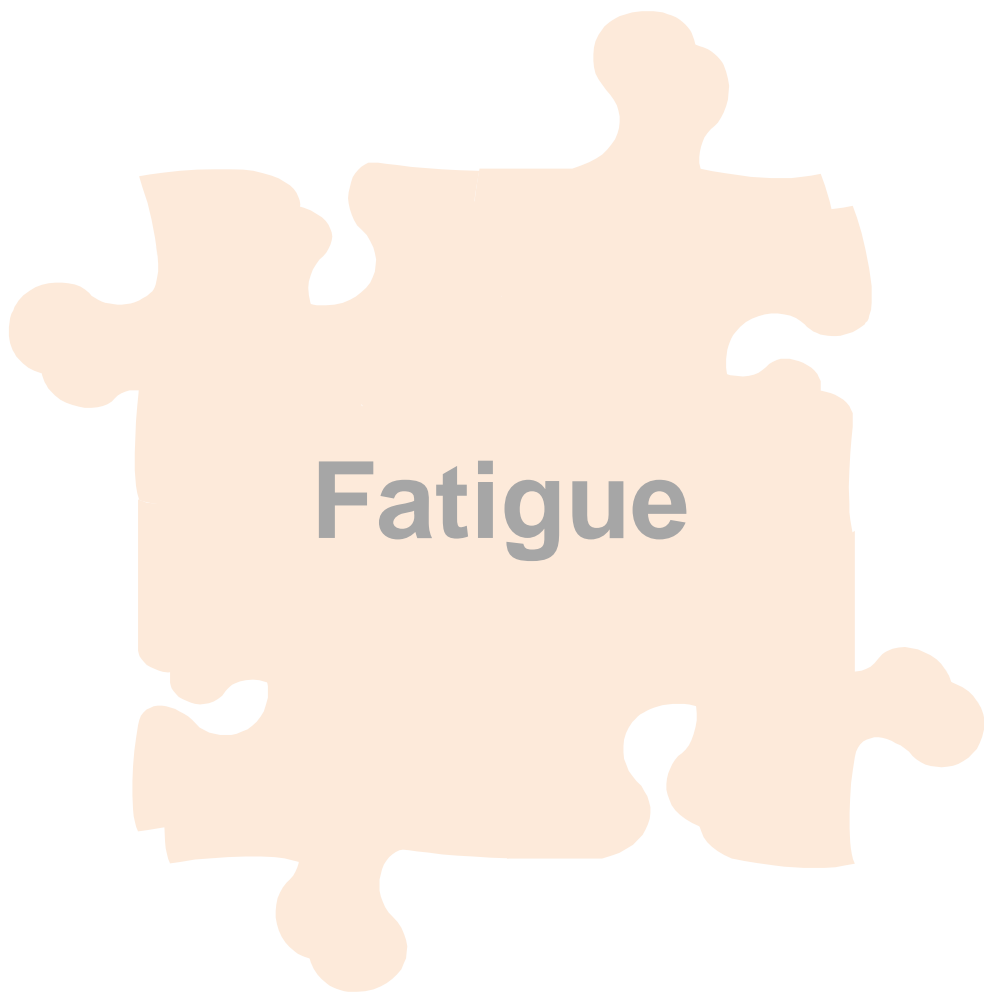
Spät: Depression



Dantzer et al., *Nature Reviews Neuroscience*, 2008



Pertovaara et al., *Clin Exp Rheum*, 2005



Fatigue

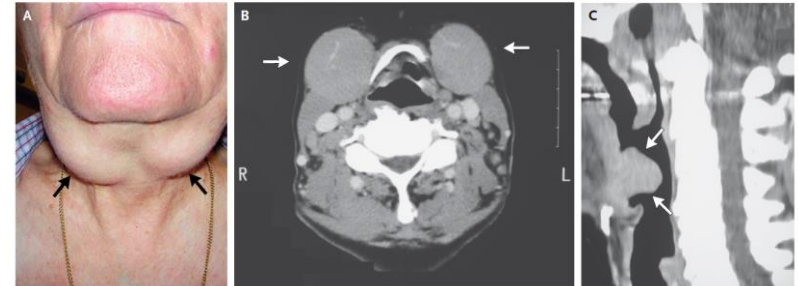
(i) Hintergrund und Krankheitsentstehung

(ii) Müdigkeit und Entzündung

(iii) Einflussfaktoren Müdigkeit

körperliche Aktivität
Nieren- und Lebererkrankungen
Kleinkinder Eisenmangel
Fibromyalgie Multiple Sklerose
Schilddrüse Herzschwäche
Müdigkeitspuzzle Burnout
Schichtdienst Psyche
Hormone Stress Lichtmangel
Begleiterkrankungen Vitamin D Mangel
Anämie Wetter und Schlechter Schlaf
Depression Jahreszeiten
Alkohol Sauerstoffmangel

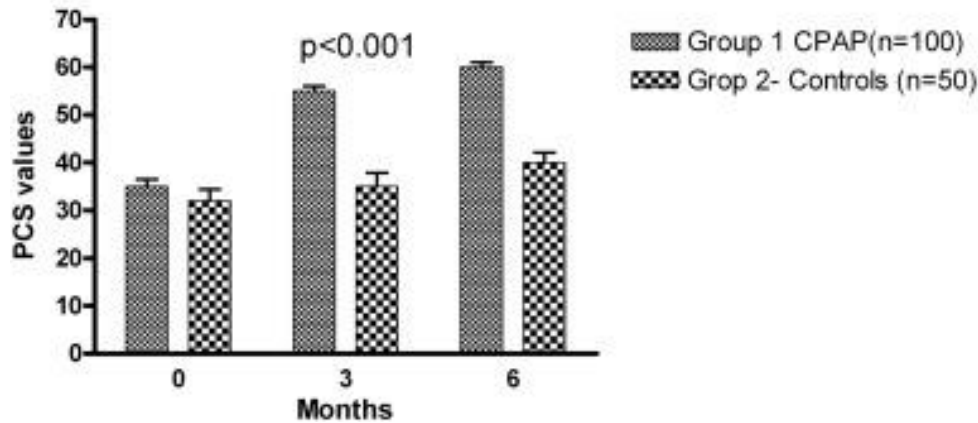
Schlafapnoe?



Ornetti et al., NEJM, 2011

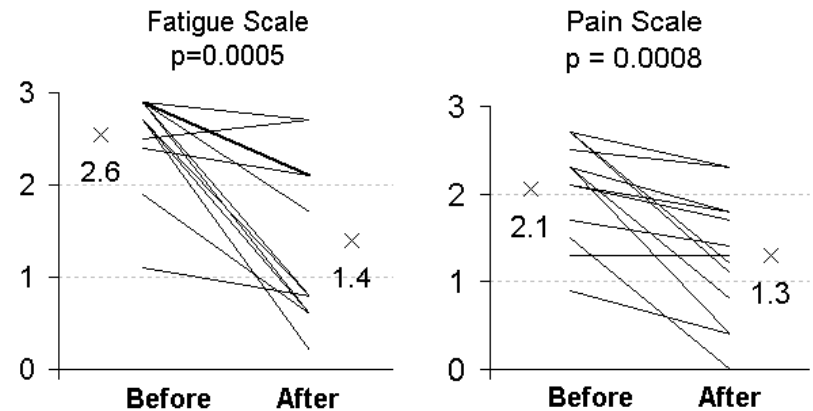
CPAP vs. Standard treatment in patients with OSAS and fibromyalgia

SF-36 questionnaire- PCS component



Marvisi et al., Eur J Internal Med, 2015

CPAP treatment in 14 patients with fibromyalgia



Gold et al., SLEEP, 2004

Schlafapnoe?

ca. 10 % der
Normalbevölkerung

**erhöhtes
kardiovaskuläres
Risiko und
erhöhte
Sterblichkeit**

morgendliche Kopfschmerzen

Konzentrations- und
Gedächtnisstörungen

Gereiztheit

depressive
Verstimmungszustände

Libidoverlust

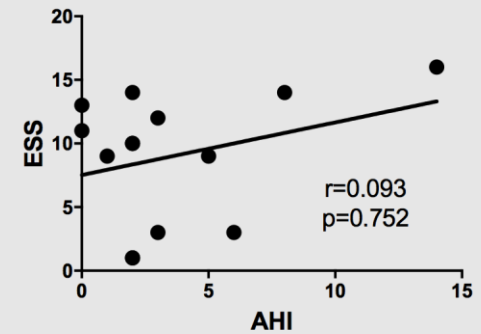
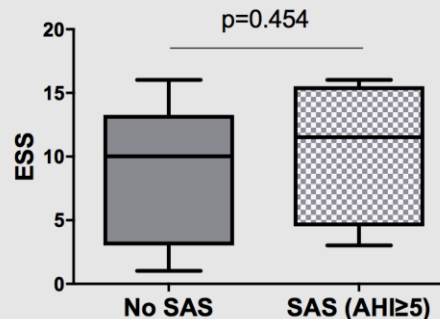
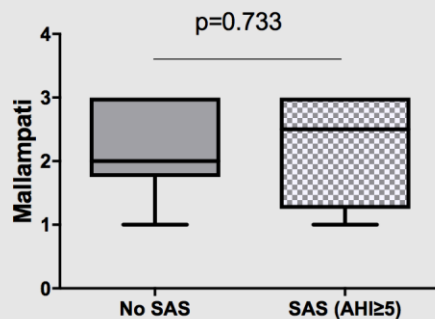
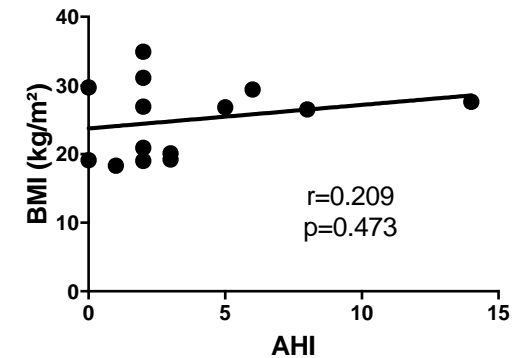
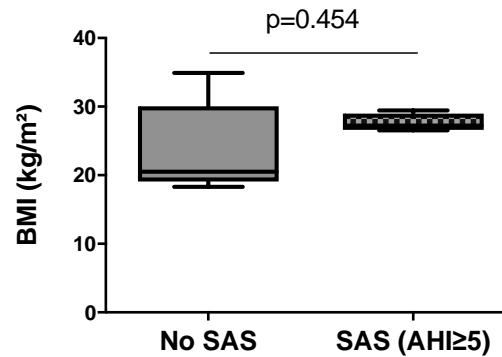
Potenzstörungen

Leistungsverlust

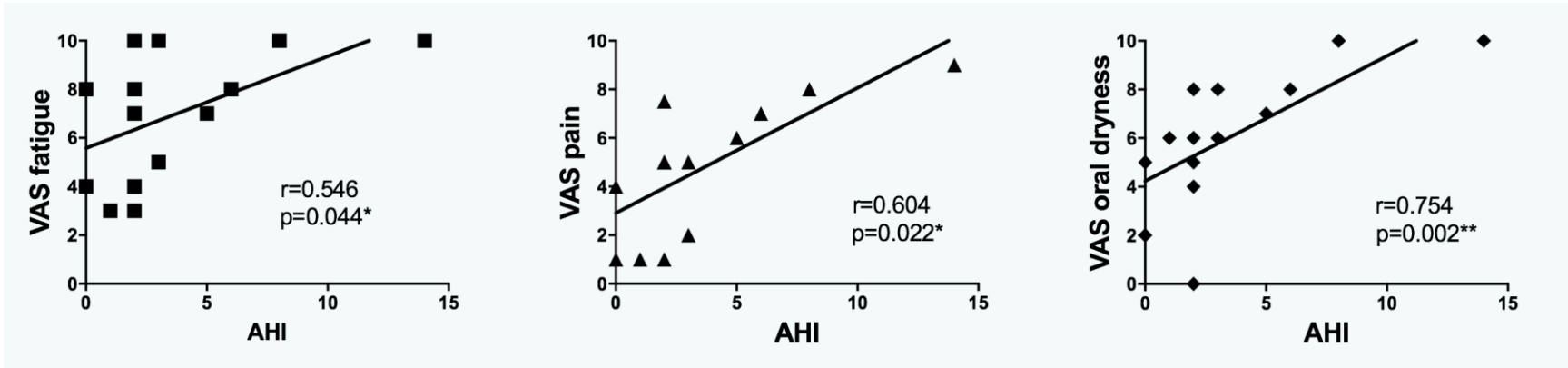
Pilotstudie Schlafapnoe Freiburg

Sleep Medicine 2012 (Usami et al.):

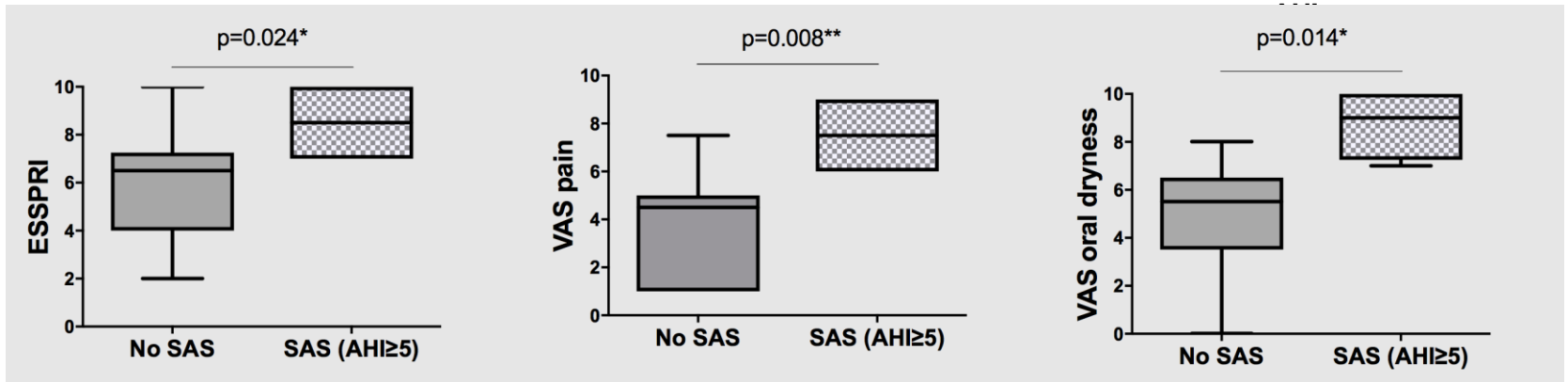
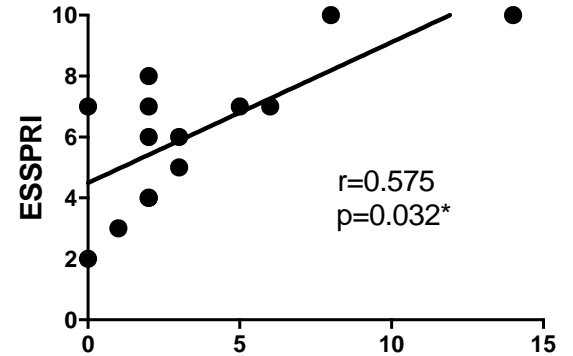
28 Patienten mit Sjögren versus 18 Gesunde (gleiche Verteilung von Geschlecht und Körpergewicht): 64% versus 28%



Mundtrockenheit und Schmerz sind assoziiert mit Schlafapnoe



Mundtrockenheit und Schmerzen sagen Schlafapnoe am besten voraus



Zusammenfassung

- (i) Möglicherweise sind wir nicht empfindlich oder spezifisch genug oder schlicht zu spät um “sickness behavior” zu erfassen**

- (ii) Müdigkeit ist ein unspezifisches Symptom: Es gibt diverse Störfaktoren!**

- (iii) Schlafapnoe kann in einer Subgruppe von Patienten ursächlich sein für Schmerzen und orale Trockenheit**

Herzlichen Dank an unsere Patienten!

Reinhard Voll

Anna-Maria Kanne

Stephanie Finzel

Maike Jülich