



**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

Häufige Assoziation zu anderen systemischen und organspezifischen Autoimmunerkrankungen

Frauen:  
Männer  
9:1

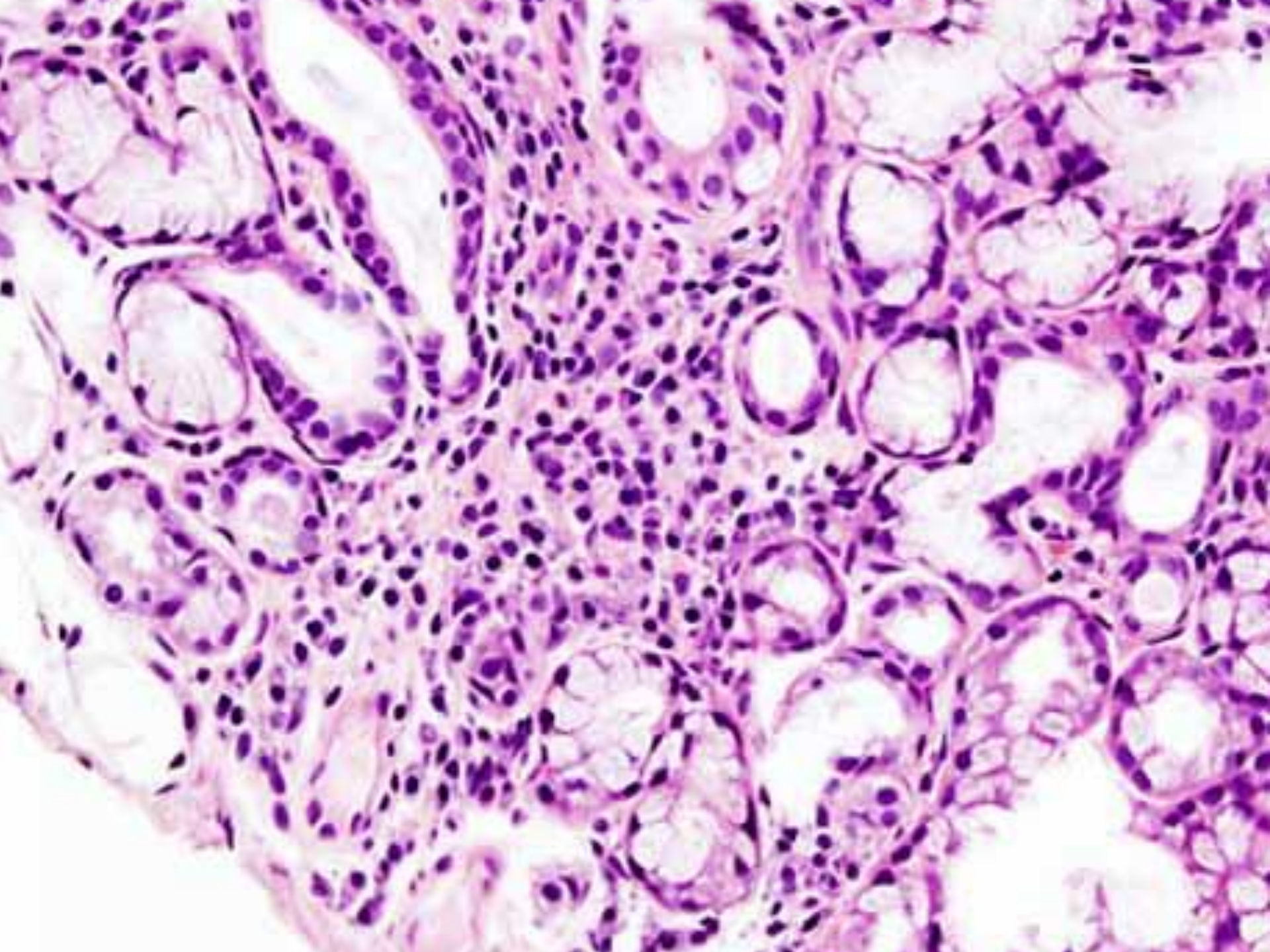
Systemische Manifestationen wie Gelenkentzündung oder Gefässentzündung, lokale Erkrankung der Speicheldrüsen, unspezifische Symptome wie Schmerz und Fatigue

1/3 der Patienten !

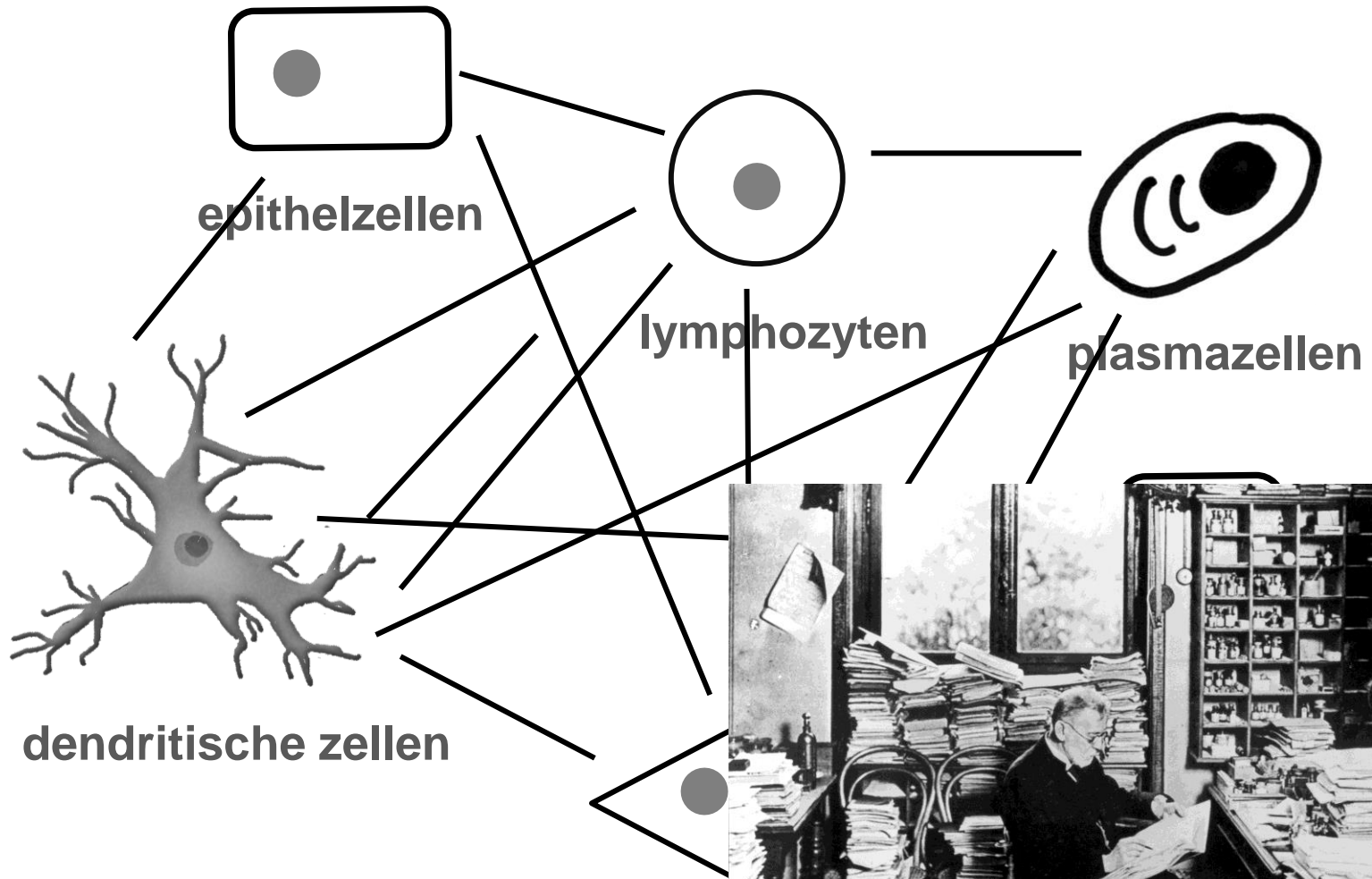
lokal und systemisch!

Trockene Luftröhre kann zu Husten führen

Zwei Krankheitsmechanismen: Einwanderung von Entzündungszellen und zirkulierende Antikörperkomplexe







***horror autotoxicus***

*Paul Ehrlich (1854-1915)*

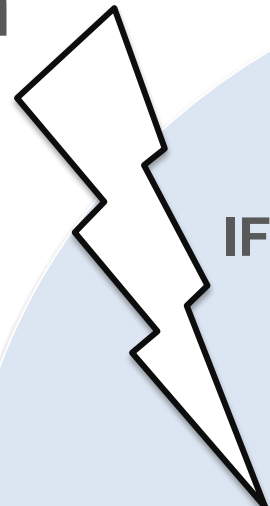
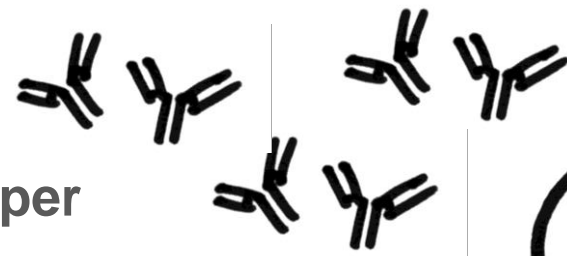
copyright: wikipedia

umwelt

viren

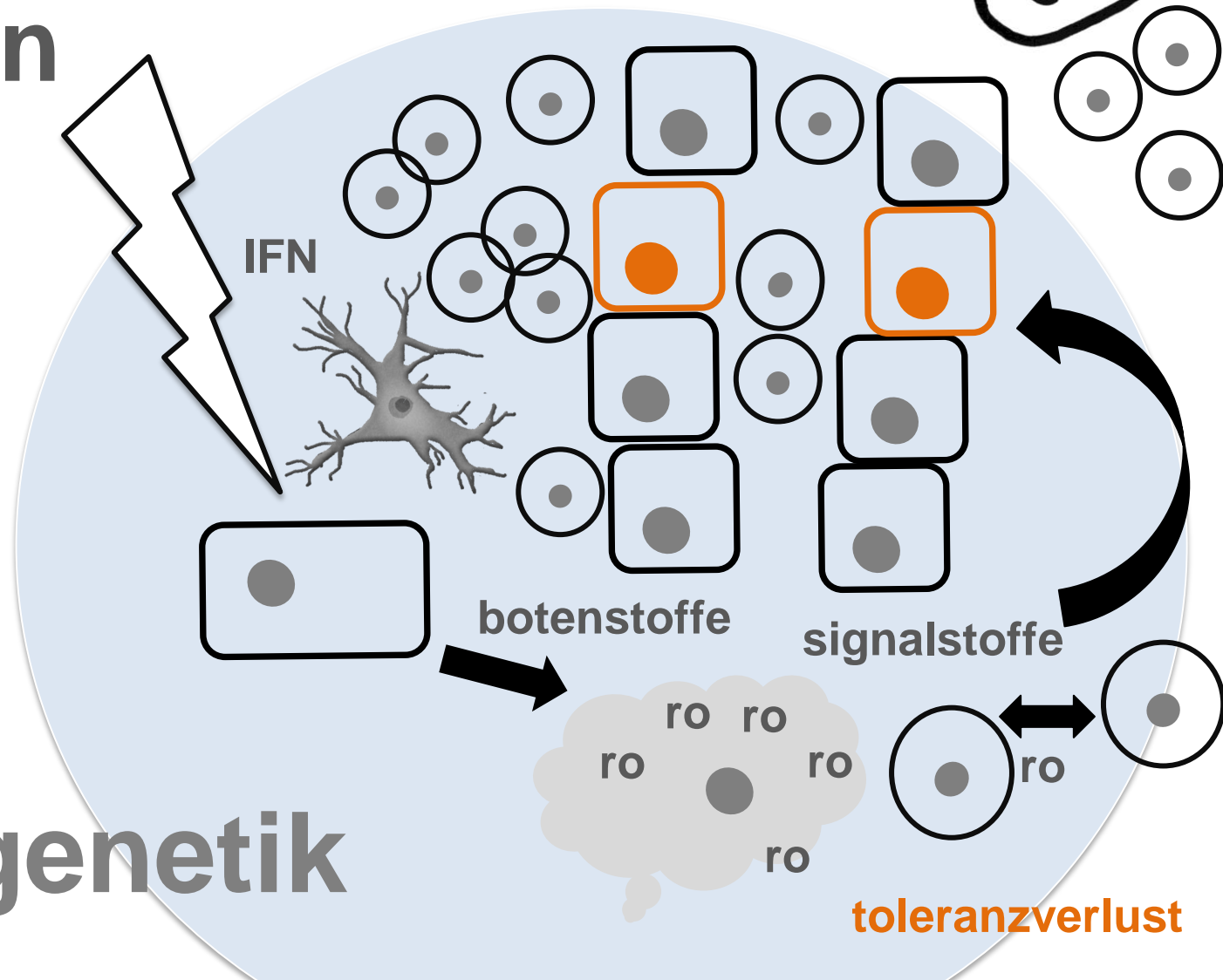
noxen

autoantikörper



IFN

- autoimmune epithelialitis
- ausbildung sekundärer lymphknoten
- immunkomplex erkrankung



botenstoffe

signalstoffe

genetik

toleranzverlust

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

# sickness behavior: Krankheitsverhalten

Komplexe  
Verhaltensstrategie

**Alles oder  
Nichts!**

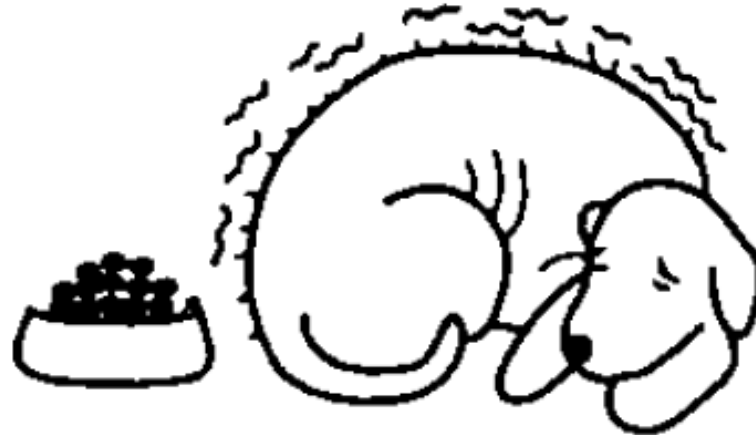
Körpertemperatur ↑

Lethargie,  
Schläfrigkeit

Muskelaktivität ↓

Kein Interesse  
an der  
Umgebung

Wärmeverlust  
vermeiden



Eisenaufnahme ↓

Kein Interesse  
an Fellpflege

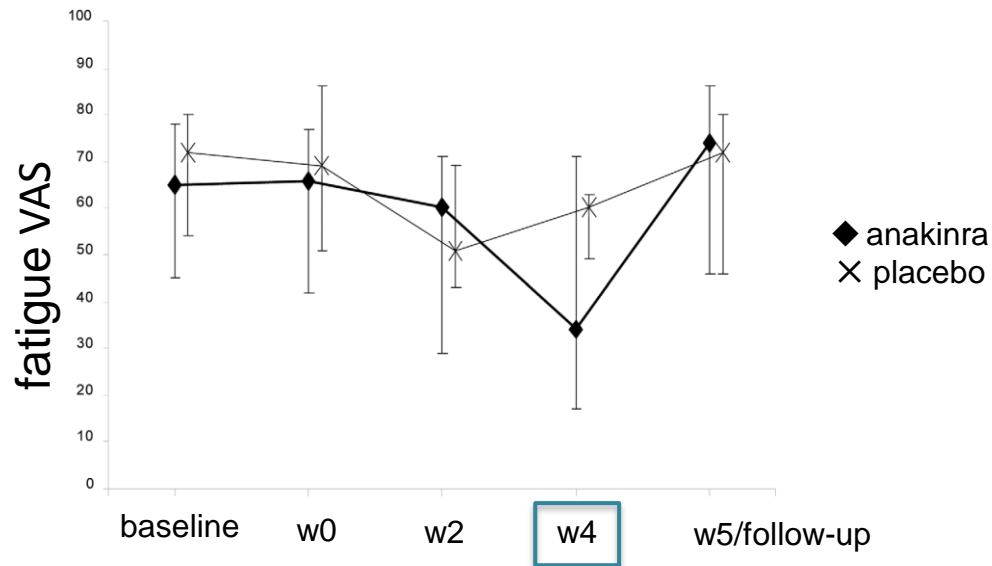
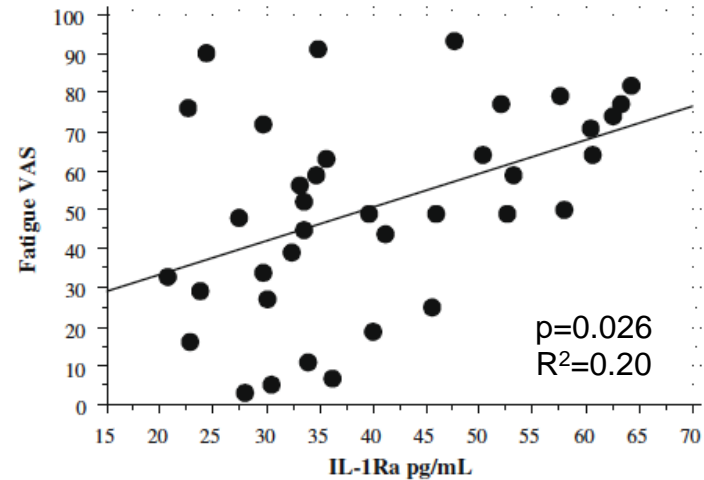
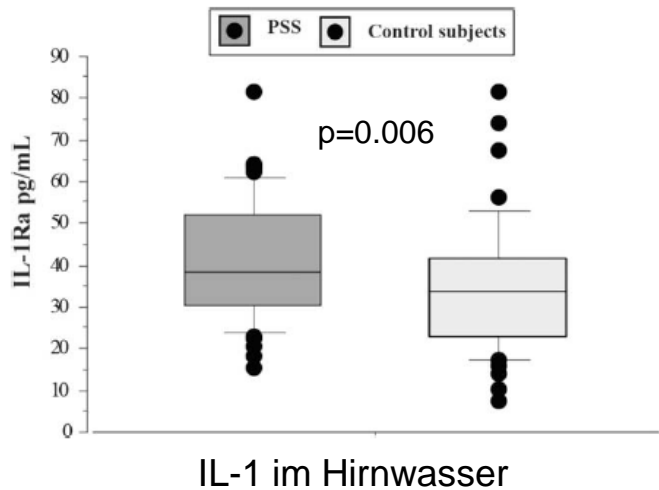
Schutz vor  
Feinden

Kein Interesse an  
Wasser oder  
Nahrungsaufnahme

Wasser sparen

TNF $\alpha$  IL-1 $\beta$  IL-6  
IFN $\gamma$  IL-2

# IL-1 Blockade



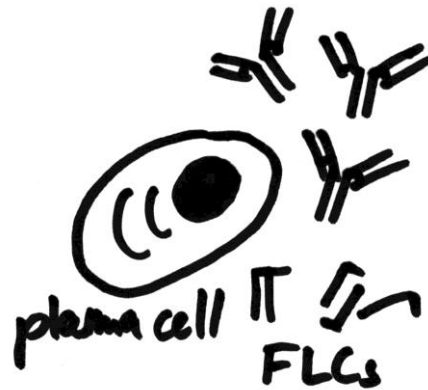
Harboe et al., fatigue in primary Sjögren`s syndrome – a link to sickness behavior in animals, *Brain, Behavior, and Immunity*, 2009

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

# Eine Auswahl an Entzündungsmarkern



β2 microglobulin



freie Leichtketten

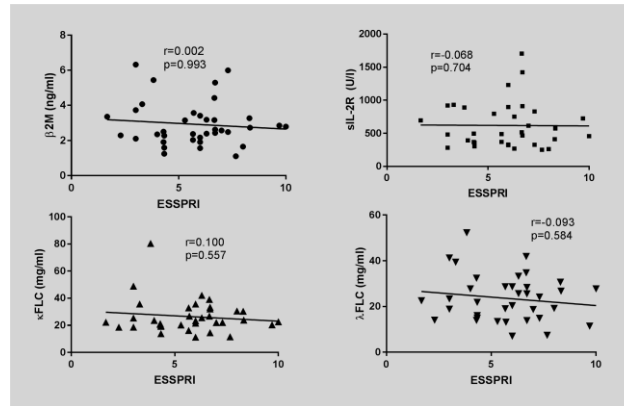
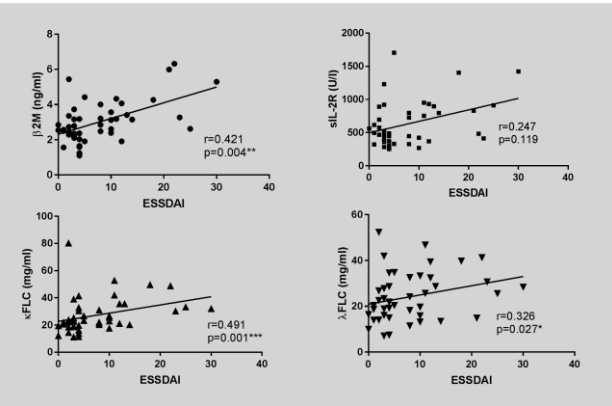


löslicher IL-2  
Rezeptor

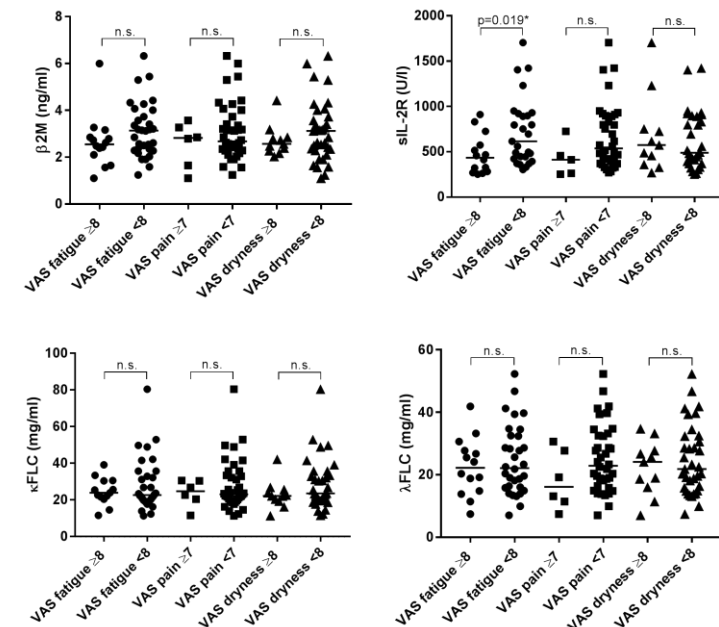
**IL-2 Therapie: humanes Modell des  
„sickness behavior“**



# Keine Assoziation zwischen Patienten-berichten Endpunkten und Entzündungsmarkern im Blut



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



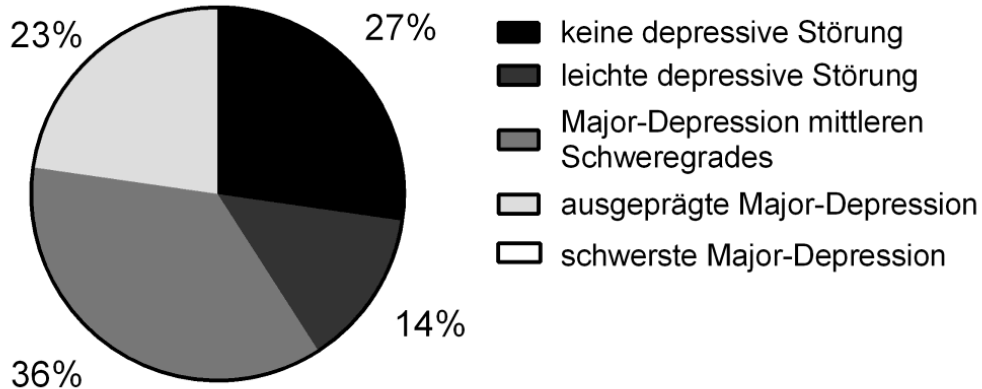
**Niedrige Entzündungsmarker assoziiert mit Fatigue (IP-10, lymphotoxin- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ )**

*Howard Tripp et al., RMD Open, 2016*

**Keine Assoziation zwischen Entzündungsmarkern und Fatigue (IL-2, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ )**

*Hartkamp et al., ARD, 2004*

# Depression ~ Müdigkeit



## Patienten mit Depression:

VAS fatigue (p=0.006) ↑

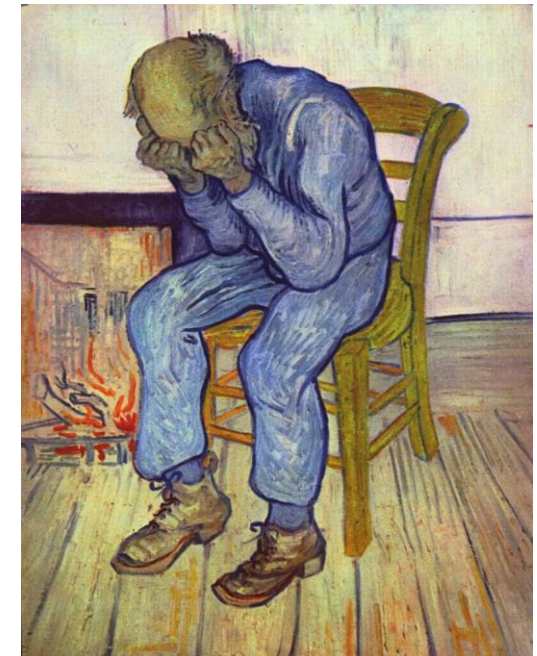
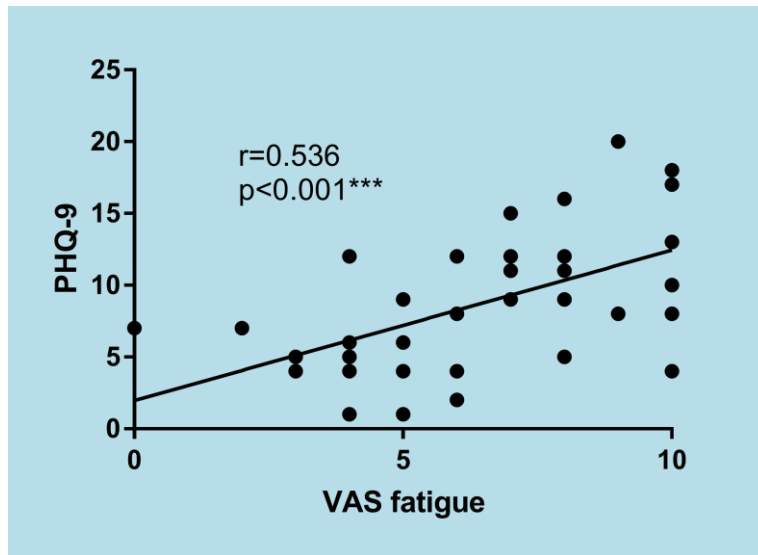
VAS pain (p=0.036) ↑

ESSPRI (p=0.002) ↑

QoL PCS (p=0.003) ↓

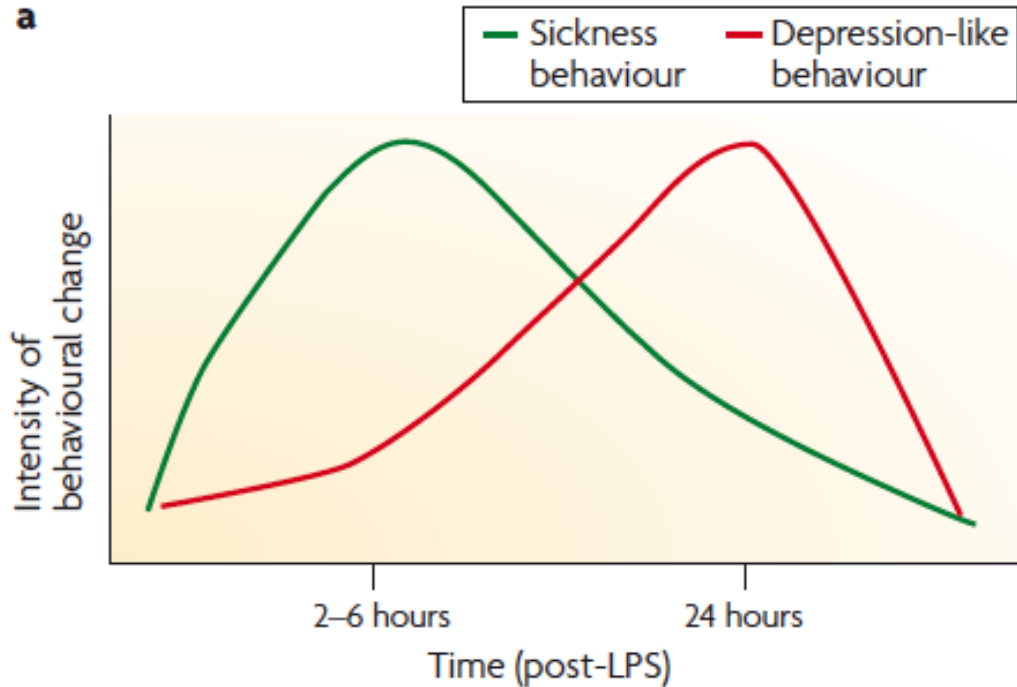
QoL MCS (p=0.051) ↓

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



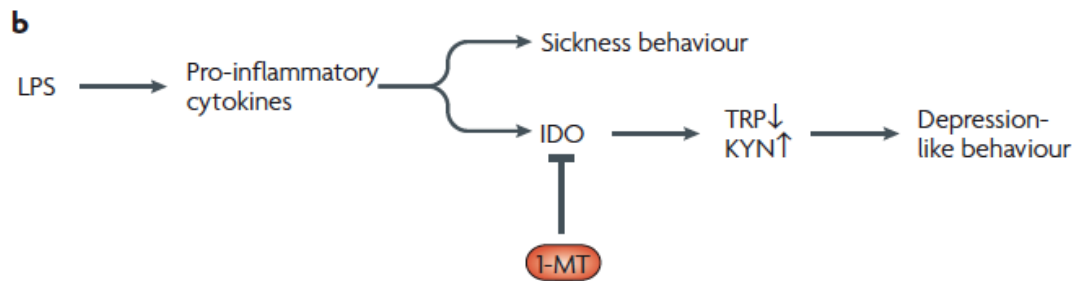
copyright: wikipedia  
Vincent van Gogh 1890

# sickness behavior: zu spät gemessen?

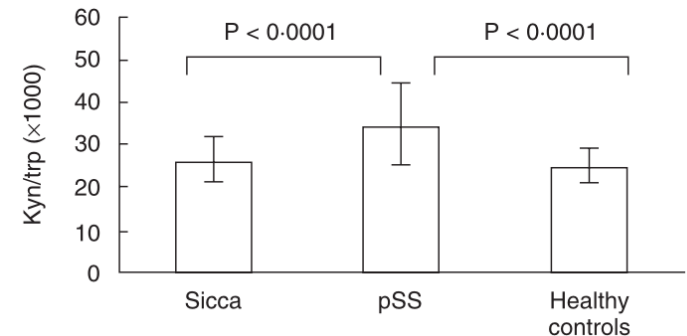


## IFN und IL-2 Therapie

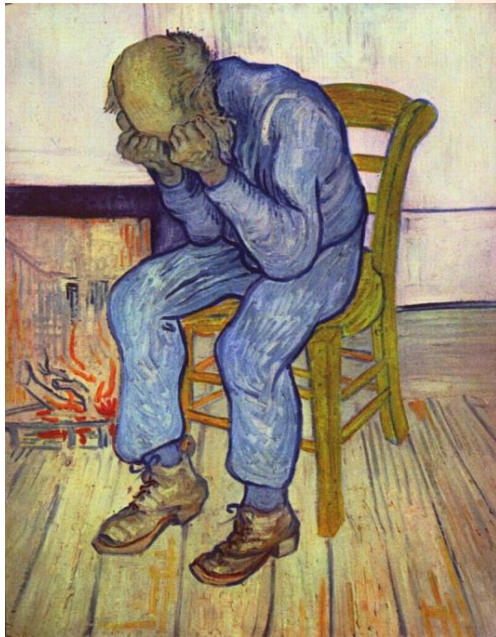
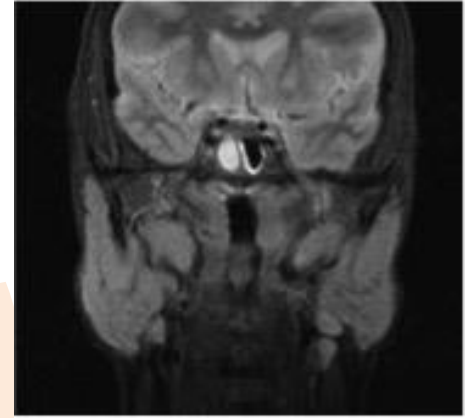
Früh: Grippe-artige  
Symptome, Fatigue,  
Gewichtsverlust  
Spät: Depression



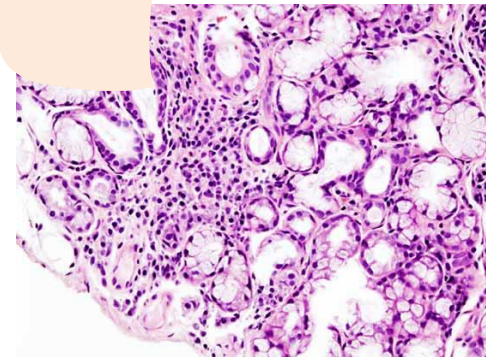
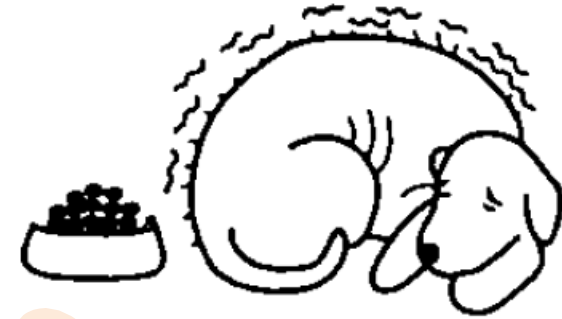
Dantzer et al., *Nature Reviews Neuroscience*, 2008



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



Fatigue



copyright: wikipedia  
Vincent Van Gogh 1890

(i) Hintergrund und Krankheitsentstehung

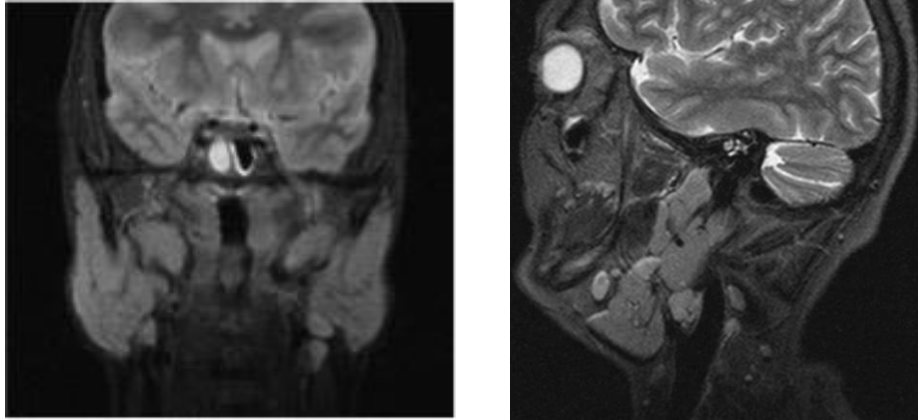
(ii) Müdigkeit und Entzündung

**(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**



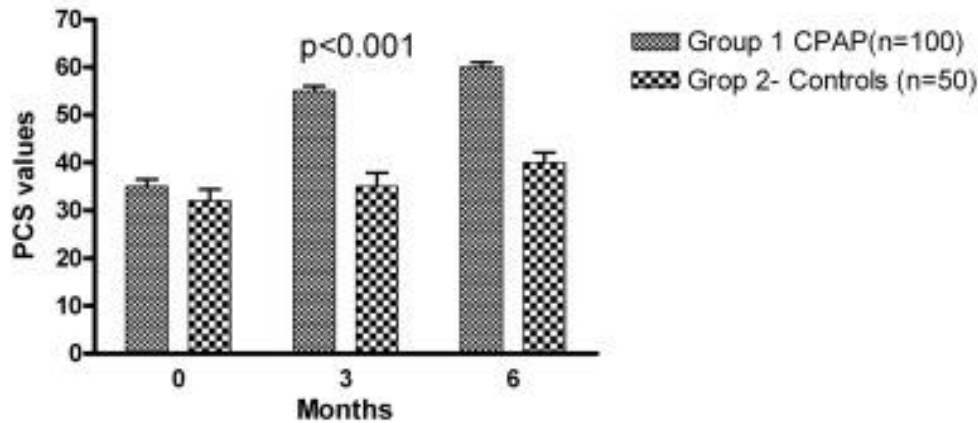
# Schlafapnoe?



Ornetti et al., NEJM, 2011

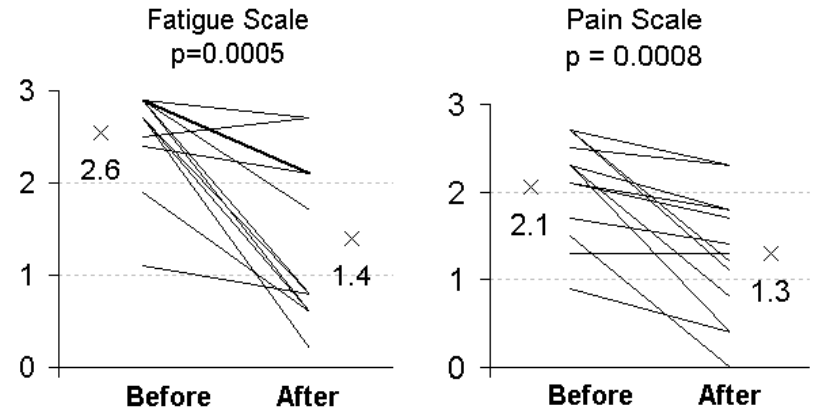
CPAP vs. Standard treatment in patients with OSAS and fibromyalgia

SF-36 questionnaire- PCS component



Marvisi et al., Eur J Internal Med, 2015

CPAP treatment in 14 patients with fibromyalgia



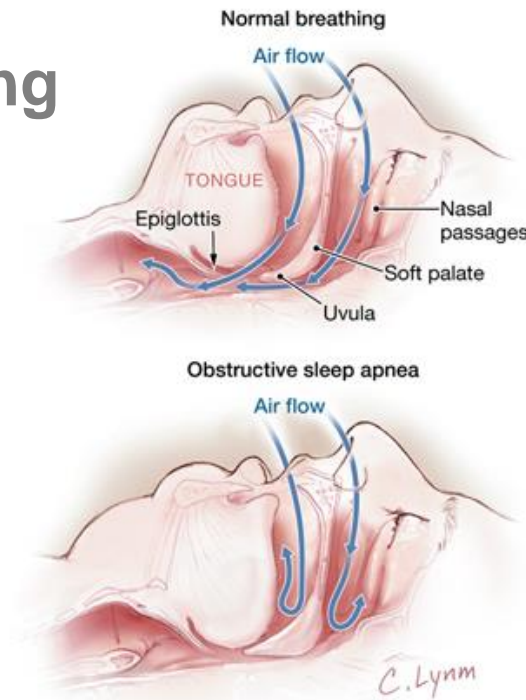
Gold et al., SLEEP, 2004

# 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

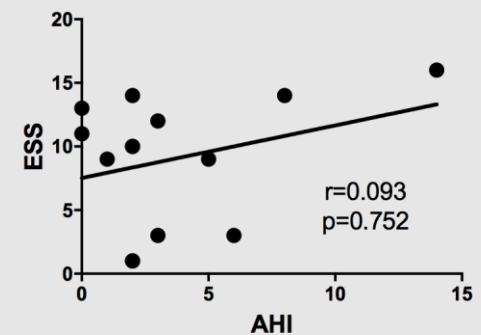
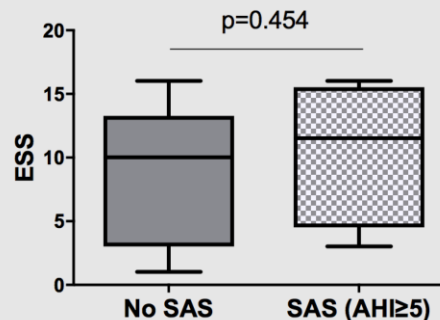
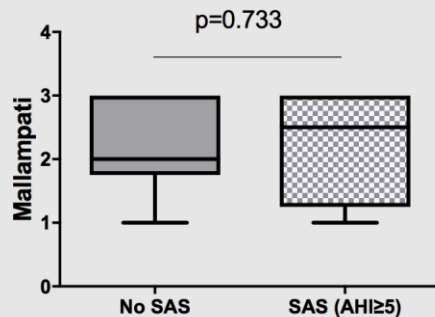
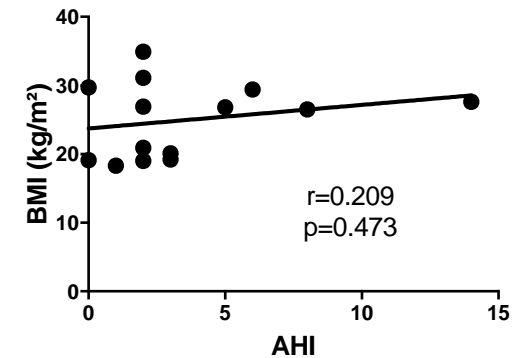
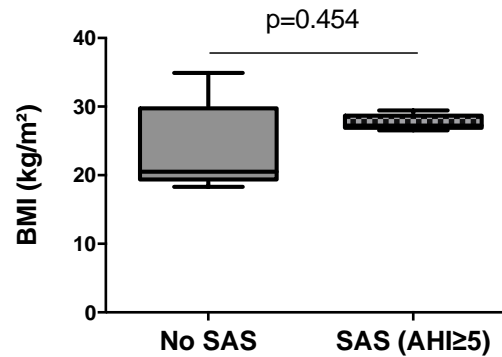
Sleep Medicine 2012 (Usami et al.):

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

respiratory polygraphy\*

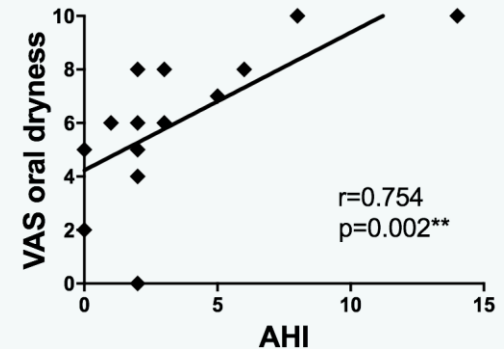
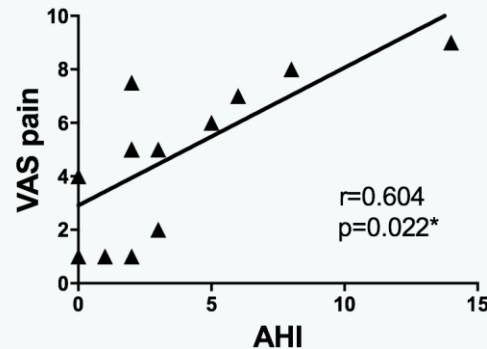
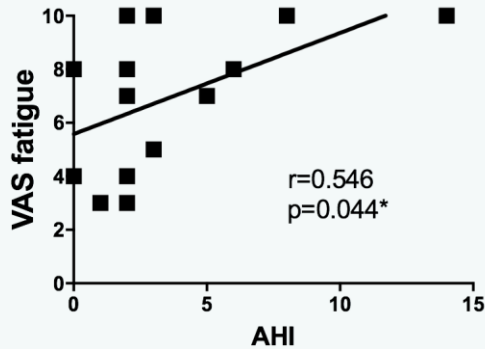
28.5 % SAS (n=4)

mean AHI 8.1/h

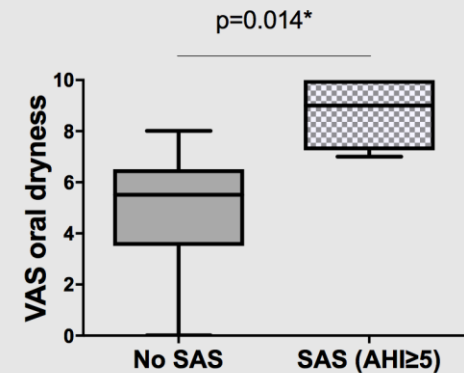
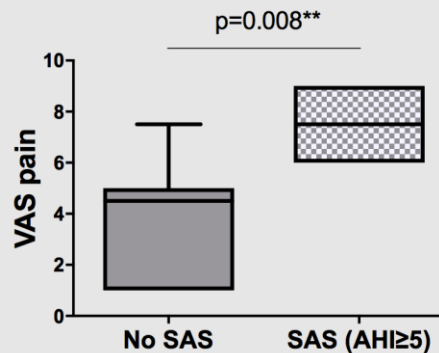
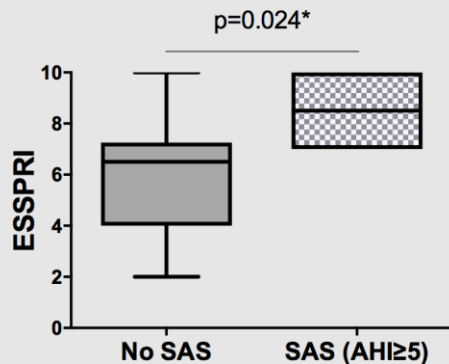
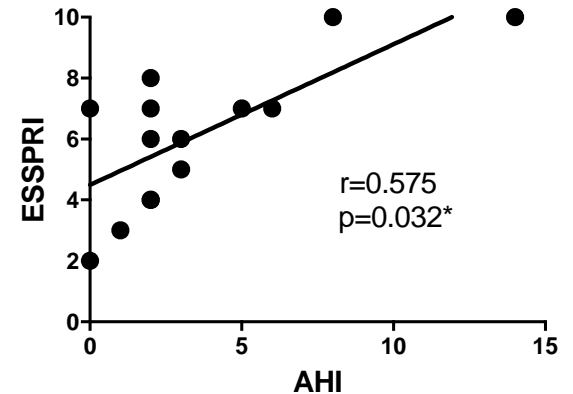


\*approx 30% lower AHI compared to PSG (Escourrou et al, J Sleep Res, 2015)

# Mundtrockenheit und Schmerz sind assoziiert mit Schlafapnoe



Mundtrockenheit und Schmerzen  
sagen Schlafapnoe am besten  
voraus



# Zusammenfassung

**(i) Entzündungsmarker im Blut korrelieren nicht mit Müdigkeit**

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

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

# **Herzlichen Dank an unsere Patienten!**

**Reinhard Voll**

**Anna-Maria Kanne**

**Stephanie Finzel**

**Maike Jülich**