

**Einfluss von Schmerzen  
auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität  
bei Patienten mit  
systemischem Lupus erythematoses**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

Susanne Saha  
aus Krefeld

2011

Angefertigt mit der Genehmigung

der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Hans-Christian Wartenberg
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Claus Jürgen Preuße

Tag der Mündlichen Prüfung: 6. Mai 2011

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Hoeft

**Allen Menschen,  
die mit SLE leben müssen.**

**„Widersprecht!  
Geht raus!  
Lebt!“**

**Inge Meysel**



# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>10</b>
<b>1.1 Fragestellung</b> .....	<b>12</b>
<b>2 Theoretischer Hintergrund</b> .....	<b>13</b>
<b>2.1 Systemischer Lupus erythematoses</b> .....	<b>13</b>
2.1.1 Historischer Hintergrund .....	13
2.1.2 Systematik .....	14
2.1.3 Epidemiologie .....	15
2.1.4 Manifestationen und Mortalitätsrate .....	15
2.1.5 Triggerfaktoren.....	20
2.1.5.1 Genetische Disposition .....	20
2.1.5.2 Exogene Faktoren .....	21
2.1.5.3 Medikamenteninduzierter SLE.....	21
2.1.6 Ätiopathogenese .....	22
2.1.7 Diagnostik .....	23
2.1.7.1 ACR Kriterien.....	23
2.1.7.2 Labordiagnostische Maßnahmen.....	26
2.1.8 Medikamentöse Therapieoptionen.....	27
<b>2.2 Schmerz</b> .....	<b>28</b>
2.2.1 Ein Definitionsversuch .....	28
2.2.2 Historische Entwicklung des physiologischen Schmerzverständnisses .....	30
2.2.3 Physiologie der Schmerzentstehung – Nozizeption .....	31
2.2.4 Schmerzen bei rheumatischen Erkrankungen .....	32
2.2.4.1 Akuter Schmerz .....	33
2.2.4.1.1 Akuter Schmerz bei SLE .....	33
2.2.4.2 Chronischer Schmerz .....	34
2.2.4.2.1 Neurobiologisches Krankheitsmodell chronischer Schmerzen .....	34
2.2.4.2.2 Biopsychosoziales Krankheitsmodell chronischer Schmerzen.....	34
2.2.4.2.3 Chronischer Schmerz bei SLE.....	36
2.2.4.3 Neuropathischer Schmerz bei SLE.....	37

2.2.5 SLE und das Fibromyalgiesyndrom .....	38
<b>2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....</b>	<b>38</b>
2.3.1 Historische Entwicklung des Begriffes „Lebensqualität“ .....	38
2.3.2 Lebensqualität – Versuch einer Definition.....	40
<b>3 Patienten und Methoden .....</b>	<b>43</b>
<b>3.1 Patientenkollektiv .....</b>	<b>43</b>
<b>3.2 Befragungsmethoden.....</b>	<b>44</b>
<b>3.3 Voraussetzungen zur Aufnahme in die Studie.....</b>	<b>45</b>
<b>3.4 Datenschutzerklärung .....</b>	<b>45</b>
<b>3.5 Fragebogen .....</b>	<b>45</b>
3.5.1 Screeningfragebogen.....	46
3.5.2 Brief Pain Inventory Short Form.....	46
3.5.3 Funktionsfragebogen Hannover Polyarthritits .....	47
3.5.4 Allgemeine Depressionsskala .....	48
<b>3.6 Angewandte statistische Methoden.....</b>	<b>49</b>
<b>4 Ergebnisse.....</b>	<b>52</b>
<b>4.1 Auswertung des Screening Fragebogens .....</b>	<b>52</b>
<b>4.2 Auswertung Brief Pain Inventory Short Form.....</b>	<b>56</b>
<b>4.3 Auswertung Funktionsfragebogen Hannover Polyarthritits .....</b>	<b>57</b>
4.3.1 Funktionskapazität .....	57
4.3.2 Reliabilität des Funktionsfragebogen Hannover Polyarthritits .....	58
<b>4.4 Auswertung Allgemeine Depressionsskala .....</b>	<b>59</b>
4.4.1 Lügenkriterium .....	59
<b>4.5 Kreuzkorrelation der Summen .....</b>	<b>59</b>
<b>4.6 Vergleich der SI bei unterschiedlicher Schmerzlokalisierung .....</b>	<b>68</b>
4.6.1 Korrelation der Summe SI versus der Summe Schmerzorte.....	75
<b>4.7 Vergleich der 3 Subgruppen in Bezug auf die Summen .....</b>	<b>76</b>
<b>5 Diskussion.....</b>	<b>82</b>
<b>5.1 Einfluss von Schmerzen auf die HRQoL .....</b>	<b>82</b>
<b>5.2 Weitere Einflussfaktoren auf die HRQoL.....</b>	<b>83</b>
<b>5.3 Das Problem der Erwerbsunfähigkeit.....</b>	<b>84</b>
<b>5.4 Medikamentöse Therapie.....</b>	<b>85</b>

<b>5.5 Diagnostische Problematik bei SLE und FMS .....</b>	<b>87</b>
<b>5.6 Depression und Komorbidität mit Schmerzen .....</b>	<b>88</b>
<b>5.7 Einfluss von Funktionsstörungen.....</b>	<b>89</b>
<b>5.8 Bewertung der Subgruppenergebnisse.....</b>	<b>90</b>
<b>5.9 ACR-Kriterien .....</b>	<b>91</b>
<b>5.10 Fragebögen .....</b>	<b>91</b>
<b>5.11 Unsicherheitsfaktoren der Methodik.....</b>	<b>91</b>
<b>6 Schlussfolgerung.....</b>	<b>93</b>
<b>7 Zusammenfassung .....</b>	<b>96</b>
<b>8 Anhang.....</b>	<b>98</b>
<b>9 Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>105</b>
<b>10 Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>107</b>
<b>11 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>108</b>
<b>12 Danksagung.....</b>	<b>121</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACLE	Akuter kutaner Lupus erythematoses
ACR	American College of Rheumatology
ADS	Allgemeine Depressionsskala
AIMS	engl.: <i>Arthritis Impact Measurement Scale</i>
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANOVA	engl.: <i>analysis of variance</i> , Varianzanalyse
anti-ds DNA	engl.: <i>anti-double stranded DNA</i> , anti-doppelsträngige DNA
anti-Sm	Autoantikörper gegen Zellkernantigen „ <i>Smith</i> “,
ARA	American Rheumatology Association
ARAS	Aufsteigendes retikuläres aktivierendes System
BPI	Brief Pain Inventory
BPI-SF	Brief Pain Inventory Short Form
CCLE	Chronisch kutaner Lupus erythematoses
CDLE	Chronisch-diskoider Lupus erythematoses
CES-D	Center for Epidemiological Studies Depression
CGRP	Calcitonin verwandtes Peptid
CHLE	Chilblain Lupus erythematoses
CLE	Kutaner Lupus erythematoses
DLE	Diskoider Lupus erythematoses
DNA	engl.: <i>desoxyribonucleid acid</i> , Desoxyribonukleinsäure
dsDNA	engl.: <i>double stranded DNA</i> , doppelsträngige DNA
EBV	Epstein-Barr-Virus
ELISA	engl.: <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover
FFbH-P	Funktionsfragebogen Hannover Polyarthritits
FFbH-R	Funktionsfragebogen Hannover Rückenleiden
FK	Funktionskapazität
FMS	Fibromyalgiesyndrom
HAQ	engl.: <i>Health Assessment Questionnaire</i> , Fragebogen zum Gesundheitszustand
HRQoL	engl.: <i>Health related quality of life</i> , gesundheitsbezogene QoL
H-Test	Kruskal-Wallis-Test
If- $\alpha$	Interferon alpha
IL	Interleukin
KSA-Test	Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest



LE	Lupus erythematoses
LEP	Lupus erythematoses profundus
LET	Lupus erythematoses tumidus
m	Median
M	Mittelwert
MPSS	Mainzer Stadienmodell der Schmerzchronifizierung
MW	Mittelwert
n	Gesamtanzahl
NFG	engl.: <i>nerve growth factor</i> , Nervenwachstumsfaktor
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NRS	Numerische Ratingskala
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
Pkt.	Punkte
PNS	Peripheres Nervensystem
QoL	engl.: <i>Quality of life</i> , Lebensqualität
r	Korrelationskoeffizient
RA	Rheumatoide Arthritis
rRNP	Ribosomale Ribonukleoproteine
SB	Schmerzbeeinträchtigung
SCLE	Subakut kutaner Lupus erythematoses
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SF-20	engl.: <i>Medical Outcome Study Short Form 20</i>
SF-36	engl.: <i>Medical Outcome Study Short Form 36</i>
SI	Schmerzintensität
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SLM	Schmerzlinderung durch Medikamente
SP	Substanz P
ssRNA	Virale Einzelstrang Ribonukleinsäure
TLR	Toll-like Rezeptor
TNF- $\alpha$	Tumor-Nekrose-Faktor $\alpha$
U-Test	Mann-Whitney-Test
UVB	Ultraviolettes Licht B
VRS	Verbale Ratingskala
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZISP	Zurzacher Interdisziplinäres Schmerzprogramm
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 1 Einleitung

Die zu den Kollagenosen zählende Autoimmunerkrankung „systemischer Lupus erythematoses“ (SLE) ist eine relativ seltene, in der Regel unheilbare, systemisch-chronische Erkrankung. Obwohl die Diagnostik in den letzten Jahren erhebliche Verbesserungen erfahren hat, wird der SLE oft erst sehr spät erkannt. Die Diagnose wird nicht zuletzt erschwert durch zahlreiche variable und polymorphe Manifestationen, die, einer Mimikry ähnlich, andere Erkrankungen imitiert, bevor der SLE überhaupt diagnostiziert werden kann (Manzi 2009).

SLE verläuft in 20% der Fälle foudroyant, wird aber häufiger charakterisiert durch einen mittelschwer bis leicht chronisch-rezidivierenden Verlauf mit Exazerbationen und Remissionen über Wochen, Monate oder Jahre.

Bei der chronischen Variante sind die Beschwerden, im Gegensatz zur selteneren akuten Verlaufsform, meist abgeschwächt. Einige Patienten sind zwischen den Schüben beschwerdefrei, andere zeigen weiterhin eine geringe Krankheitsaktivität. Nur 25% der SLE-Patienten erleben Remissionen von unbestimmbarer Dauer. In sehr seltenen Fällen kann eine totale Remission eintreten (Classen 2004, Hahn 2005, Klatt 2003).

Typische Manifestationen sind „Lupus-Nephritis“ und schmerzhafte muskuloskeletale Ausprägungen wie Arthritis, Myalgien, aber z. B. auch Serositiden, neuro-pathologische Veränderungen, dermatologische Läsionen und sekundäre Erkrankungen wie z. B. die Raynaud-Symptomatik (siehe Tab. 1, S. 19). Ferner sind psychologische Defizite weit verbreitet und korrelieren mit der Krankheitsaktivität sowie der Erwerbsunfähigkeit. Schmerzen, Müdigkeit, die Unmöglichkeit, einen Schubbeginn vorauszusagen und die mit der Krankheit einhergehende Destabilisierung des eigenen gesellschaftlichen Rollenverständnisses stellen eine mentale Last für viele Patienten dar (Dhanhani et al. 2009).

Akuter und chronischer Schmerz sind häufige Symptome und betreffen ca. 90% der SLE-Patienten. (s. Übersicht Greco et. al., 2004). *Becker und Mitarbeiter* zeigten, dass chronische Schmerzpatienten insgesamt im Vergleich zur Normalpopulation eine bedeutungsvolle Einschränkung der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ (*health-related quality of life: HRQoL*) im Bereich des körperlichen, seelischen und sozialen Wohlbefindens aufweisen (Becker et al. 1997). Ebenso beeinträchtigen neuropathische

Schmerzen erheblich die HRQoL von Patienten und stellen ein großes gesundheitsökonomisches Problem dar (Ludwig und Baron 2005). Diese Schmerzform ist ebenfalls als häufiges klinisches Symptom bei SLE-Patienten zu verzeichnen (Schlotter-Weigel 2009).

Die Beeinträchtigung des volkswirtschaftlichen und sozioökonomischen Faktors durch chronische Schmerzzustände hat wesentliche Bedeutung. So entstehen zusätzliche Kosten im Bereich medizinischer Behandlungen, wirtschaftliche Produktivitätseinbußen und Zahlungen im Fall der Erwerbsunfähigkeit, die sich in den Industriestaaten auf rund eine Billion US-Dollar summieren (Steward et al. 2003). Anteilsmäßig liegt die durchschnittliche Erwerbsunfähigkeit von SLE-Patienten bei 32,54% (Baker und Pope 2009). Dabei spielen neben Schmerzen – die Komorbidität und die funktionalen sowie geistigen Gesundheitseinschränkungen eine wichtige Rolle (Dhanhani et al. 2009)

Angesichts der Komplexität und Ausprägung der Manifestationen, der Exazerbationsmöglichkeiten, der Toxizität der Behandlung und den sozioökonomischen Auswirkungen stellt sich die Frage nach der HRQoL bei SLE-Patienten. Mehrere Studien zeigten, dass SLE die HRQoL enorm beeinflusst, obwohl die Verbesserung der medizinischen Diagnostik und Therapie in den letzten Jahren wesentlich zur Verringerung der Mortalität beigetragen hat (s. Übersicht Greco et al., 2004). Der hoch variable klinische Verlauf und die allgemein damit verbundenen Beschwerden führen, besonders im aktiven Schub, bei den Betroffenen zu einer erheblichen Einschränkung der HRQoL (Abu-Shakra et al. 2006, Alarcon et al. 2004, Fortin et al. 1998, Khanna et al. 2004, Kozora et al. 2005, Rinaldi et al. 2004, Stoll et al. 1997, Thumboo et al. 2000, Wang et al. 2001).

In einigen Studien hat sich gezeigt, dass die HRQoL bei SLE-Patienten in allen Bereichen geringer ist, als bei anderen Patienten mit chronischen Erkrankungen, wie z. B. arterielle Hypertension, Diabetes mellitus oder koronare Herzerkrankung (Jolly 2005, Kuriya et al. 2008). In anderen SLE-Studien wird das Ausmaß der Reduktion der HRQoL mit anderen Erkrankungen wie AIDS, Sjögren Syndrom, rheumatoider Arthritis (RA), Psoriasisarthritis, Myokardinsuffizienz und postmyokardialen Infarkt auf eine Stufe gestellt, wobei einzig das Fibromyalgiesyndrom (FMS) noch schlechter positioniert ist (McElhone et al. 2007, Strand 1997, Strand und Crawford 2005, Strand et al. 2006). Damit gilt die HRQoL beim SLE als wichtige zu messende Variable (Haroon et al. 2007). Charakterisiert sie doch nicht nur den Gesundheitsstatus und das Wohlbefinden des

Patienten, sondern kann vor allem bedeutende Auswirkungen auf die Therapie haben (Thumboo und Strand 2007).

Der SF-36 („short form health-survey“) von *Bullinger und Kirchberger*, ein krankheitsübergreifendes Messinstrument mit 36 Fragen zum Gesundheitszustand, etablierte sich in den letzten Jahren zum anerkanntesten und gebräuchlichsten Fragebogen, der zur Messung des HRQoL bei SLE eingesetzt wird (Stoll et al. 1997, Tugwell et al. 1993). Er umfasst die acht Dimensionen – körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Verglichen mit der Normalpopulation sind signifikante Senkungen der HRQoL für SLE-Patienten für alle acht Bereiche mit dem SF-36 gemessen worden (Thumboo und Strand 2007).

Eine explizite, schmerzspezifische Erfassung des Wohlbefindens gibt es in diesem Fragebogen jedoch nicht (Basler 1999).

## **1.1 Fragestellung**

Es ist das Ziel dieser Arbeit die Beeinflussung der Dimension Schmerz auf die HRQoL bei SLE-Patienten zu überprüfen. Um diese Fragestellung zu evaluieren, wird als Nullhypothese ( $H_0$ ) aufgestellt, dass Schmerzen keinen Einfluss auf die HRQoL von SLE-Patienten haben. Es wird zudem vermutet, dass Schmerzen Depressionen verursachen und dass diese, ebenso wie eine verminderte Funktionalität, zur Verschlechterung der HRQoL bei SLE beitragen.

## 2 Theoretischer Hintergrund

### 2.1 Systemischer Lupus erythematoses

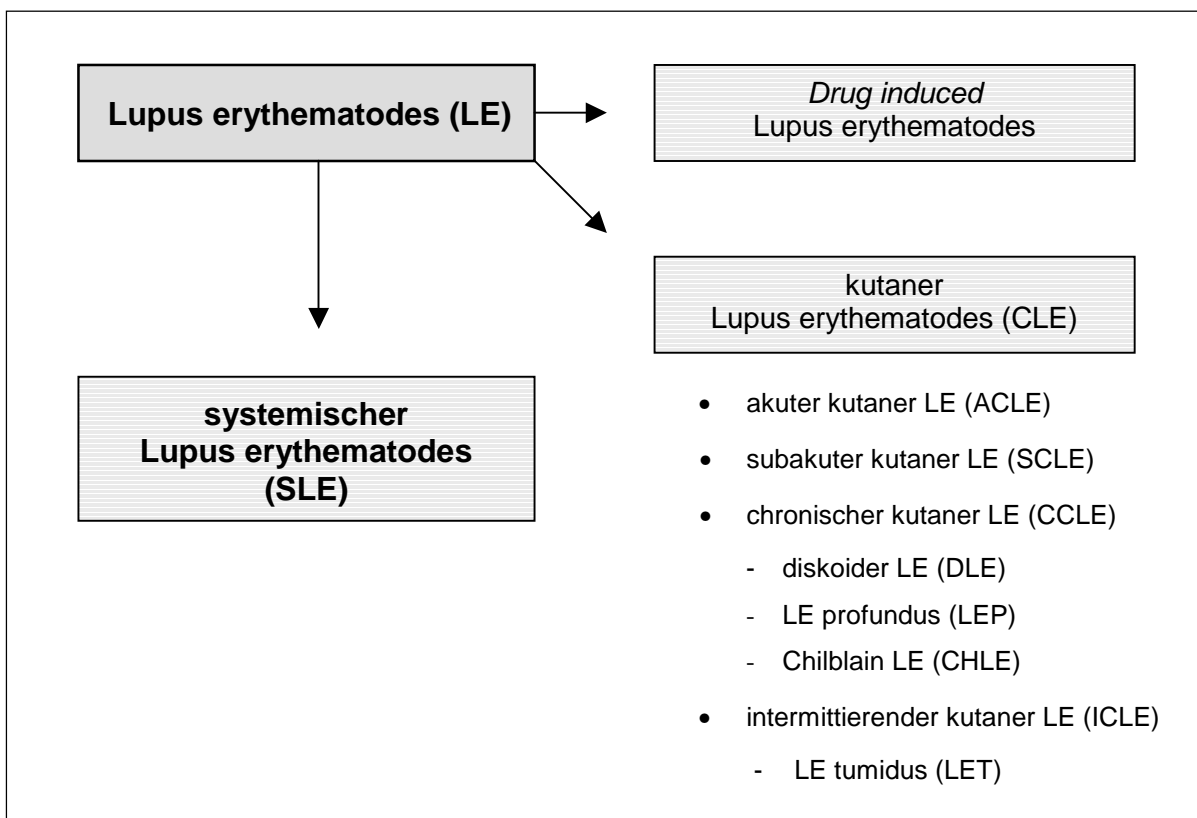
#### 2.1.1 Historischer Hintergrund

Bis zum 16. Jahrhundert wurde der Begriff „Lupus“ mit ulzerierenden Läsionen der Beine in Verbindung gebracht. Der französische Dermatologe *Laurent-Théodore Bielt* (1761-1840) beschrieb 1824 in diesem Zusammenhang wolfsbissartige Gesichtsläsionen und Erytheme, welche sein Schüler *Pierre Louis Alphée Cazenave* (1795-1877) 1851 erstmals publizierte und als *lupus erythemateux* (lateinisch „lupus“: Wolf, griechisch „ερυθημα“ (erythema): Röte) bezeichnete (Smith und Cyr 1988).

Einige Jahre später, 1872, entdeckte der ungarische Hautarzt *Moritz Kaposi* (1837-1902), dass bei Lupus-Patienten ebenfalls gehäuft systemische Organschäden vorkommen können. Der amerikanische Arzt *Sir William Osler* (1849-1919) differenzierte Ende des 19. Jahrhunderts klar zwischen einer Schädigung der inneren Organe und den Läsionen der Haut, die einander nicht bedingen mussten (Klatt 2003, Smith und Cyr 1988). 1948 entdeckte dann *Dr. Malcom M. Hargraves*, ein Hämatologe der Mayo-Klinik (USA), die Lupus erythematoses Zelle (LE-Zelle), die sich nur im Blut von SLE-Patienten nachweisen ließ. Mit dem Nachweis dieser Zelle konnten in den folgenden Jahren durch einen einfachen Bluttest viele Fälle von SLE verifiziert werden. Durch Einführung des Immunfluoreszenztestes 1954 wurde die Diagnostik des SLE jedoch erheblich verbessert, sodass der Nachweis der LE-Zelle seitdem keine Relevanz mehr hat (Braun-Falco 2005).

### 2.1.2 Systematik

SLE ist derzeit die häufigste chronische Erkrankung aus der Gruppe der Kollagenosen, die als Untergruppe zu dem Formenkreis der rheumatischen Erkrankungen gezählt wird. Heutzutage klassifiziert nach ICD-10, wird der LE deutlich in die eigenständigen Entitäten SLE [M32.9] und kutaner Lupus erythematodes (CLE) [L93.0] unterschieden – wobei eine kutane Beteiligung jedoch nicht unbedingt eine organische ausschließen muss (WHO 2006). Die Mittelstellung hinsichtlich Klinik und Prognose nimmt hier der subakut kutane Lupus erythematodes (SCLE) [L93.1] ein (Haust et al. 2006). Zur Darstellung der Unterteilung in seine Subtypen wird der LE in Abb. 1 schematisch dargestellt.



**Abb. 1:** Systematik des Lupus erythematodes (LE):  
Unterteilung in SLE, medikamenteninduzierter LE und kutaner LE  
(nach Haust 2006)

### 2.1.3 Epidemiologie

SLE kann bei beiden Geschlechtern in jedem Alter auftreten. Es ergeben sich jedoch erhebliche geschlechtsspezifische Unterschiede. In der Regel erkranken Frauen im gebärfähigen Alter neun bis zehn Mal so häufig wie Männer (Fessel 1974). Das Hauptmanifestationsalter der Frauen wird in der Literatur unterschiedlich angegeben und variiert zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr (Hettenkofer 1998) und dem 20. und 45. Lebensjahr (Klatt 2003), wobei trotzdem alle Altersgruppen betroffen sein können. Die familiäre Häufung betrifft 10% der Fälle. Es zeigt sich eine hohe Konkordanz bei monozygoten Zwillingen (Braun-Falco 2005). Ferner wird ein „late-onset SLE“ mit einem Verhältnis von ♀: ♂ = 6:1 definiert: Betroffen sind Patienten mit einer Erstmanifestation über dem 50. Lebensjahr (Ho et al. 1998, Mok et al. 2005). Etwa 15 bis 20% der SLE-Erkrankungen manifestieren sich in der Kindheit und Jugend, vor allem bei Mädchen (Dubois und Tufanelli 1964). Die Prävalenz insgesamt beträgt 50 SLE-Fälle/100.000 Menschen weltweit, die Inzidenz wird in Mitteleuropa mit 12,5/100.000 Frauen pro Jahr angegeben (Hahn 2005). Afrikaner, Amerikaner, asiatische Amerikaner und Hispanier in den USA sind rund drei bis vier mal häufiger betroffen, als die weiße Bevölkerung (Alarcon et al. 1999, Alarcon et al. 1998). Für Deutschland findet sich in der Literatur bisher keine statistische Angabe zur Epidemiologie der SLE-Erkrankten.

### 2.1.4 Manifestationen und Mortalitätsrate

Die Krankheit wird charakterisiert durch multiple Befall der Organe wie z. B. des zentralen Nervensystems, der Nieren, Lungen, serösen Membranen, der Haut und durch hämatologische Störungen sowie muskuloskeletale Schmerzen, die je nach Patient klinisch stark variieren können (Hahn 2005, Zoma 2004). Im Vordergrund steht vor allem die organische Schädigung die durch „Lupus-Nephritis“ (glomeruläre Nephritis), ein die Langzeitprognose bestimmender Faktor, der mit Mikrohämaturie, Proteinurie und arterieller Hypertonie bis zur Niereninsuffizienz oder zum akuten Nierenversagen führen kann sowie die Toxizität der begleitenden Therapie (Gladman 1992, Gripenberg und Helve 1991). Demnach haben jugendliche Erwachsene, Kinder sowie Männer eine schlechtere Prognose als Patientinnen, die bei der Erstmanifestation über 50 Jahre sind (Braun-Falco 2005). *Tomioka und Mitarbeiter* konnten zudem zeigen,

dass jüngere SLE-Patienten und Patienten mit Nierenbeteiligung, mit einer erhöhten Anzahl von Leukozyten und Thrombozyten sowie einem positiven anti-Sm-Titer eher von Exazerbationen betroffen sind (Tomioka et al. 2008).

Zusätzlich bevorzugt befallene Organe sind das respiratorische System, Myokard, Augen, endokrine Organe sowie der gesamte Gastrointestinaltrakt. Auch dermatologische Läsionen, wie z. B. das Schmetterlingserythem, zeigen sich bei ca. dreiviertel der Patienten (Hettenkofer 1998).

Neurologische Symptome beim SLE sind pathogenetisch sehr heterogen. Bei über 20% (siehe Tab. 1, S.19) der Patienten lässt sich zudem ein hirnorganisches Psychosyndrom nachweisen, das sich in personenabhängigen mnestischen Defiziten, Cephalgien, Apathie, Verringerung des Orientierungsvermögens und des Intellekts äußern kann (Hettenkofer 1988). Ferner können Psychosen in Form von schizophrenieartigen Krankheitsbildern oder Depressionen auftreten (Braun-Falco 2005). Auch *Betz und Mitarbeiter* wiesen bei 22,9% von 1033 SLE-Erkrankten psychiatrische Erkrankungen und Depressionen nach (Fischer-Betz et al. 2004). Patienten mit SLE haben aufgrund der neuropathologischen Schäden größere kognitive Defizite, verglichen mit Patienten, die lediglich unter Depression leiden (Kozora et al. 2007), Epilepsien sind gehäuft (Hahn 2005, Wallace 2007). Ähnlich wie andere Autoimmunerkrankungen, ist SLE durch eine Störung der hypothalamo-hypophysären-adrenalen Achse charakterisiert. *Bracci-Laudiero und Mitarbeiter* fanden 1996 heraus, dass Verhaltensveränderungen bei Lupus-Mäusen den niedrigen Konzentrationen von Substanz P, CGRP und NPY im Hippokampus und den niedrigen Konzentrationen von NPY im Kortex entsprechen (Bracci-Laudiero et al., 1996). Neuere Übersichtsarbeiten konnten zeigen, dass möglicherweise antiribosomales Protein-P oder Autoantikörper, gegen z. B. Antiphospholipide im zentralen Nervensystem (ZNS) von SLE-Patienten die auslösenden Faktoren sind (Seidel et al. 2007, s. Übersicht bei Staud 2006).

Eine weitere starke Beeinträchtigung erfahren SLE-Patienten durch die Müdigkeit (Fatigue), die jedoch nicht abhängig von der Krankheitsaktivität ist, sondern eher durch Schmerz, Depression und ungenügende Unterstützung durch das soziale Umfeld beeinflusst wird (Jump et al. 2005). Die Ergebnisse einer Befragungsaktion der *Schweizerischen Lupus erythematoses Vereinigung* (SLEV) benennt die Fatigue mit 80% (n=55) noch vor Schmerzen mit 71% als den am meisten beeinträchtigenden



Faktor der QoL (SLEV 2009). *laboni und Mitarbeiter* sind der Ansicht, dass bei SLE nicht das krankheitsspezifische Bild einer Fatigue auftritt, sondern dies eine Form der Müdigkeit ist, die hervorgerufen durch Schlaflosigkeit, Depression und Erschöpfung entsprechend behandelt werden kann (laboni et al. 2006). Obwohl SLE-Patienten häufig unter Kopfschmerzen leiden, sind Lupus-spezifische Cephalgien nicht beschrieben (Diener und Putzki 2008). Soziale Bindungen sowie Sexualfunktionen werden durch SLE erheblich beeinflusst (s. Übersicht Katz et al., 2008). Weiterhin sind sekundäre Erkrankungen wie Sjögren-Syndrom, Raynaud-Syndrom, Antiphospholipidsyndrom (s.o.), Dermatomyositis sowie FMS auffällig oft mit der SLE-Erkrankung assoziiert und beeinträchtigen das Krankheitsbild zusätzlich (Braun-Falco 2005, Hettenkofer 1988, Staud 2006).

In den letzten vierzig Jahren hat sich die Prognose der Patienten mit SLE in den industrialisierten Ländern mit einer 10-Jahres-Überlebensrate auf jetzt nahezu 90% verbessert, was im Wesentlichen auf die Einführung der Glucokortikoide und anderer Therapieregimen und frühe Diagnostik zurückzuführen ist (Braun-Falco 2005, Peschken 2000). Trotzdem ist die Lebenserwartung verglichen mit Alter, Geschlecht und Gesellschaftsstatus von Kontrollpopulationen bei SLE-Erkrankten mit einer 2-5fachen Risikoerhöhung geringer (s. Übersicht Ippolito and Petri, 2008). Zudem haben Männer hier eine höhere Mortalitätsrate als Frauen (Campbell et al. 2008). Auch die ethnische Zuordnung ist von Bedeutung. Die Überlebensrate mit 94% bei Kaukasiern mit SLE ist höher, als bei Afro-Amerikanern mit SLE (86,9-89,8%), da bei ihnen eine stärkere Krankheitsaktivität zu verzeichnen ist (s. Übersicht Ippolito and Petri, 2008).

Häufigste Todesursachen sind kardiovaskuläre Erkrankungen, verursacht durch Atherosklerose, gefolgt von septischen Komplikationen (Calvo-Alen et al. 2005, Manzi 2009). Überdies ergibt sich eine weitere Risikoerhöhung durch zusätzliche Faktoren wie arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Adipositas und familiärer Disposition, die bei SLE gehäuft auftreten (Ippolito und Petri 2008). Im Vergleich zu einer gesunden Population ist das Risiko für Gefäßkomplikationen bei Frauen mit SLE unter 45 Jahren um das 50-fache, die Inzidenz eines Myokardinfarktes mit ca. 35 Jahren um das 9-fache erhöht (Braun-Falco 2005, Hahn 2005). Bei zahlreichen Patienten finden sich aufgrund der pathogenetisch bedingten Entzündungsprozesse gehäuft Vaskulitiden sowie Perivaskulitiden der kleinen Arterien und Arteriolen, dessen

Folge apoplektische Insulte und zerebrale Mikroinfarkte sein können (Braun-Falco 2005, Fischer-Betz et al. 2004). Eine weitere Erhöhung des Risikos besonders für kardiovaskuläre Komplikationen sowie weitere Thrombosen venöser und arterieller Natur ergibt sich durch das sekundäre Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, das bei etwa 30-40% der SLE-Patienten nachweisbar ist (Braun-Falco 2005, Müller-Ladner und Gay 2006). Auch hämatologisch-onkologische Erkrankungen wie Lymphome, Lungen- und Leberkarzinome sind deutlich gesteigert. Ebenso Menstruationsstörungen und sekundäre Amenorrhoe. Aufgrund der therapeutischen Grundbehandlung mit Kortikosteroiden setzt die Osteoporose häufig früh ein (Manzi 2009). Zusätzlich spielen genetische Variationen, zunehmende Krankheitsaktivität (besonders bei renaler Schädigung), Umweltbedingungen sowie sozioökonomische Faktoren eine entscheidende Rolle (s. Übersicht Ippolito and Petri, 2008).

Symptome	Zu Beginn (n=108 <sup>1</sup> )	Im Verlauf (n=605 <sup>2</sup> )	n=520 <sup>3</sup>
Allgemeinsymptome	73	84	86
Arthritis	56	63	92
Arthralgien	77	85	92
Hautveränderungen	57	81	72
Schleimhautveränderungen	18	54	9
Pleuritis	23	37	45
Lungenbefall	9	17	-
Myokarditis	1	4	8
Perikarditis	20	29	31
Raynaud-Symptomatik	33	58	18
Vaskulitis	10	37	21
Nierenbefunde	44	77	46
Nephritisches Syndrom	5	11	23
ZNS-Symptome	24	54	26
gastrointestinale Symptome	22	47	49
Pankreatitis	1	4	-
Lymphadenopathie	25	32	59
Myositis	7	5	-

**Tab 1:** Häufigkeiten der bekanntesten Symptomatiken des SLE zu Beginn und im Verlauf der Erkrankung

(1, 2 Statistiken der Lupuslinik Toronto; 3 Statistiken der Universität von Südkalifornien, Los Angeles aus: Hettenkofer (1988))

## 2.1.5 Triggerfaktoren

Die den SLE auslösenden Faktoren sind bisher noch nicht abschließend identifiziert worden. Die bisher bekannten Mechanismen werden im Folgenden vorgestellt.

### 2.1.5.1 Genetische Disposition

Die familiäre Häufung gilt als prädisponierender Faktor. Die erhöhte SLE-Prävalenz zeigt sich vor allem bei Familienmitgliedern ersten und zweiten Grades. Zwillingsstudien gaben erste Hinweise auf eine genetische Prädisposition. Eineiige Zwillinge (24-58%) haben gegenüber zweieiigen Zwillingen (0-6%) eine erhöhte Konkordanz für SLE (Block et al. 1975, Grennan et al. 1997). Zudem legten Untersuchungen an mehr als 500 SLE-Patienten, die mindestens einen Verwandten ersten Grades mit SLE hatten, eine familiäre Prävalenz von 10-12% dar (Buckman et al. 1978, Pistiner et al. 1991).

SLE gehört zu den multifaktoriell bedingten Erkrankungen, bei denen kein Mendelscher Erbgang nachzuweisen ist. Hier scheinen Epistasie der Gene, polygene Vererbungsmechanismen sowie variable Kombinationen zum Krankheitsausbruch zu führen. *Schur* vermutet, dass eine Kombination aus mindestens vier Suszeptibilitätsgenen die Manifestation des SLE entscheidend beeinflusst (Schur 1995). Neuere Studien aus dem Jahr 2008 mit insgesamt mehr als 5000 SLE-Patienten beschreiben tatsächlich genetische Loci, die sich deutlich von denen Gesunder unterscheiden (Harley 2008, Horn und al. 2008, Kozyrev 2008, Nath 2008). Drei der vier Studien identifizieren die gleichen genetischen Regionen (Manzi 2009). Die Ausprägung der genetischen Prädisposition beruht möglicherweise auf verschiedenen kombinatorischen Varianten bestimmter Suszeptibilitätsgene. Die erhöhten Assoziationen mit verschiedenen Histo-kompatibilitätsantigenen (HLA-Klasse-II-Assoziation), besonders HLA-DR1, HLA-DR2 und HLA-DR3 sind auffällig (Braun-Falco 2005, Hettenkofer 1998). Als weitere Triggerfaktoren gelten hereditäre Defekte der Komplementfaktoren C1q, C2 und C4 sowie der Polymorphismus von Fc $\gamma$ 1-Rezeptoren (Koene HR 1998, Pickering MC 2000). Andere Studien konnten zudem weitere genetisch beeinflusste Faktoren, wie das Mannose-bindende Protein, die Poly-ADP-Ribose-Polymerase das IL-10 oder TNF $\alpha$  mit SLE in Verbindung bringen (Davies et al. 1995, Eskdale et al. 1997, Tsao et al. 1999, Tsao et al. 2002).

### 2.1.5.2 Exogene Faktoren

Zahlreiche exogen-triggernde Faktoren werden als Ursache des SLE vermutet. Zum einen wird angenommen, dass Viren wie z. B. das Epstein-Barr-Virus (EBV) eine Immunreaktion gegen DNA auslösen können (Granholm und Cavallo 1992, Sabbatini et al. 1993).

Jüngste Studien konnten zeigen, dass die medikamentöse Aktivierung des Toll-Like-Rezeptor (TLR7), der als Rezeptor plasmazytoid dendritischer Zellen virale Einzelstrang RNA (ssRNA) erkennt, besonders bei Frauen zu einer erhöhten Produktion von  $\text{I}\text{f-}\alpha$  (Interferon  $\alpha$ ) führt. Die Autoren mutmaßen, dass hohe  $\text{I}\text{f-}\alpha$  Konzentrationen im direkten Zusammenhang mit SLE stehen, da mit Verabreichung von hohen Dosen  $\text{I}\text{f-}\alpha$  *drug-induced Lupus* hervorgerufen werden kann. Damit kann möglicherweise durch pharmakologische Modulation des TLR eine neue Therapieoption eröffnet werden (Bein und Hackstein 2007, Kim et al. 2009). Zum anderen werden vor allem UV-Licht-Exposition aber auch Retroviren, Bakterien, Allergene, Drogen, Medikamente, Nahrungsmittel, Vaccine sowie Belastung, Stress, Klimawechsel und hormonelle Umstellungsphasen, wie z. B. Schwangerschaft, als auslösende Faktoren in Betracht gezogen (Miller und Cooper 2007). Insbesondere UV-Licht Bestrahlung führt bei ca. 10-50% der Patienten zu Exazerbationen (Provost und Flynn 2001). Als auslösender Faktor wird das ultraviolette Licht B (UVB), welches eine massive Apoptose von Keratinozyten und anderen Zellen zur Folge haben kann, angesehen.

### 2.1.5.3 Medikamenteninduzierter SLE

Der *drug-induced Lupus* wird durch Medikamente wie z. B. Antihypertensiva, Antiarrhythmika, Antikonvulsiva oder Antibiotika, besonders bei älteren Patienten, hervorgerufen (Hettenkofer 1998). Derzeit umfasst die Liste der lupusinduzierenden Medikamente mehr als 80 Präparate, die sich ständig erweitert. Die Symptome verringern sich meist nach Absetzen des entsprechenden Medikamentes innerhalb von 4-8 Wochen (Braun-Falco 2005).

Eine besondere Stellung unter den Medikamenten nehmen in der Literatur die oralen Kontrazeptiva ein, unter deren Einnahme der Ausbruch oder die Exazerbation des SLE beobachtet worden ist (Braun-Falco 2005, Classen 2004, Hahn 2005). So sollen Frauen,

die östrogenhaltige orale Kontrazeptiva einnehmen, oder sich einer Hormontherapie unterziehen, ein ca. 2-fach erhöhtes Risiko an SLE zu erkranken, tragen. Begründet wird dies mit der Bindung von Östrogen an spezifische Rezeptoren der T- und B-Lymphozyten, die, dadurch aktiviert, eine verlängerte Immunantwort auslösen (Hahn 2005). Zudem ist bekannt, dass eine Schwangerschaft mit einer Veränderung der Krankheitsaktivität assoziiert sein kann (Lahita 1986). Protektiv soll hingegen das Testosteron in Hinblick auf Zeitpunkt und Schweregrad der Manifestation des SLE wirken (Kanda 1997). Eine abschwächende Wirkung auf einzelne Krankheitsmanifestationen des SLE zeigte im Tierexperiment zudem der Östrogen-Antagonist Tamoxifen (Dayan 1997).

Studien aus jüngerer Zeit hingegen widersprechen jedoch erstmalig dieser These, da sie keinen signifikanten Anstieg der Schübe bei Gabe von Kontrazeptiva bei prä- und postmenopausalen Frauen beobachten konnten (Buyon 2005, Petri 2005). *Petri* vermutet deswegen in seiner kürzlich erschienenen Übersichtsarbeit, dass SLE durch Interaktion mehrerer Sexualhormone, wie Östrogene, Prolactin, DHEA und Testosteron ausgelöst wird (Petri 2008).

### **2.1.6 Ätiopathogenese**

Als Folge bisher noch nicht vollständig aufgeklärter Triggerung multifaktorieller Genese entsteht beim SLE eine entzündlich-systemische Bindegewebserkrankung mit gestörter Immunregulation. Ursache ist die gestörte Phagozytose apoptotischer Zellen, die, aufgrund des fehlenden Abbaus durch Makrophagen, in eine sekundäre Nekrose eintreten. In diesem Zustand wird die nukleäre Membran permeabel für intranukleäre Komponenten und verursacht eine Entzündung mit dadurch hervorgerufener vermehrter Freisetzung von Antigenen (Maekawa und Yasutomo 2001). Die in Folge entstehende Immunkomplexbildung wird durch Agglutination zahlreicher, spezifischer Autoantikörper verursacht, die gegen apoptotische Zellkernbestandteile, Zytoplasma und Zelloberflächen gerichtet sind. Diese greifen wiederum vor allem nukleäre Moleküle, wie dsDNA, Histone, Nukleosomen und ribosomale Bestandteile an (Fauci et al. 1978, Hughes 1984, Tan 1989). Die so entstandenen Immunkomplexe zirkulieren im Körperkreislauf und lagern sich in unterschiedlichen Geweben ab. Dort initiieren sie lokale Entzündungs-

reaktionen mit zum Teil irreversiblen Schädigungen. Dessen weitere Folge ist die Aktivierung des Komplementsystems.

Die chemotaktisch, zytotoxisch und immunmodulatorisch wirksamen Substanzen lösen zudem eine veränderte zelluläre Immunantwort aus, die sich in einer polyklonalen B-Zellaktivierung und einer antigenspezifischen Hyperaktivität von T-Zellen äußern kann (Amital und Schoenfeld 1999, Klinman und Steinberg 1987, Sakane et al. 1988). Die aktivierten T-Zellen induzieren eine gesteigerte Zytokinproduktion (Horwitz DA 1997). Der Zusammenhang zwischen einer erhöhten Serumkonzentration der Interleukine (IL)-6, -10, -12, -18 sowie TNF- $\alpha$  bei SLE-Patienten und der Krankheitsaktivität wurde in mehreren Studien nachgewiesen (Al-Janadi et al. 1993, Davas et al. 1999, Park et al. 1998, Spronk et al. 1992, Tokano et al. 1999). Vermutlich hat das Missverhältnis zwischen Th1-Zytokinen (Vermittlung zellinduzierter Immunantwort) und Th2-Zytokinen (Stimulation der Antikörperproduktion) einen Einfluss auf die Krankheitsentstehung bei SLE (Horneff 2006, Mosmann und Coffman 1989). Eine neue Übersichtsarbeit zeigt jetzt, dass NGF in vielen inflammatorischen und degenerativen rheumatischen Erkrankungen überexprimiert wird und damit einen signifikanten Auslöser und Modulator der Entzündung darstellt (Seidel et al. 2009).

## **2.1.7 Diagnostik**

### **2.1.7.1 ACR Kriterien**

Durch seine außerordentlich variable Erscheinungsform ist der SLE eine der facettenreichsten Erkrankungen und auch heute noch schwer eindeutig zu diagnostizieren. Einen Anhaltspunkt geben die 1971 von *Cohen und Mitarbeiter* speziell für den SLE entwickelten, klinischen ARA-Kriterien, die von der *American Rheumatology Association* (ARA) zwischen 1982 und 1997 überarbeitet und in ACR-Kriterien (*American College of Rheumatology* (ACR)) umbenannt wurden (Cohen et al. 1971, Hochberg 1997, Tan et al. 1982) (siehe Tab. 2). Laut Definition kann mit 80-90 prozentiger Sicherheit die Diagnose des SLE (Spezifität ~ 95%, Sensitivität ~ 75%) gestellt werden, wenn vier von elf Kriterien zu irgendeinem Zeitpunkt im Laufe der Anamnese des Patienten erfüllt worden sind (Doria 1994, Hahn 2005). Einige Kriterien, wie z. B. die anti-Doppelstrang DNA (anti-ds DNA), welche sich bei ungefähr der Hälfte der SLE-Patienten wiederfindet,

sind sehr spezifisch für SLE aber nicht besonders sensitiv, da sie nur bei 50% der Patienten nachzuweisen sind (Classen 2004). Andere, wie antinukleäre Antikörper (ANA) sind sensitiv, aber nicht spezifisch, obwohl ANA in 95% aller Patienten mit SLE gefunden werden kann. Da bereits vier Kriterien der ACR-Kriterien dermatologische Aspekte betreffen (Schmetterlingserythem, diskoide Läsionen, Schleimhautulzera und Fotosensibilität), müssen labordiagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um einen SLE mit Sicherheit von einem CLE abzugrenzen (Haust 2006). Laut *Manzi* könnten zudem manche Kriterien wie Ulzera und Fotosensitivität einer subjektiven Einschätzung unterliegen. Die Diagnose SLE bedarf deshalb unbedingt der labortechnischen Diagnostik sowie der Einschätzung durch einen spezialisierten Facharzt (Manzi 2009).



<b>Criterion</b>	<b>Definition</b>
<b>1. Malar Rash</b>	Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds
<b>2. Discoid rash</b>	Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur in older lesions
<b>3. Photosensitivity</b>	Skin rash as a result of unusual reaction to sunlight, by patient history or physician observation
<b>4. Oral ulcers</b>	Oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by physician
<b>5. Nonerosive Arthritis</b>	Involving 2 or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling, or effusion
<b>6. Pleuritis or Pericarditis</b>	a) Pleuritis--convincing history of pleuritic pain or rubbing heard by a physician or evidence of pleural effusion <b>OR</b> b) Pericarditis--documented by electrocardiogram or rub or evidence of pericardial effusion
<b>7. Renal Disorder</b>	a) Persistent proteinuria > 0.5 grams per day or > than 3+ if quantitation not performed <b>OR</b> b) Cellular casts--may be red cell, hemoglobin, granular, tubular, or mixed
<b>8. Neurologic Disorder</b>	a) Seizures--in the absence of offending drugs or known metabolic derangements; e.g., uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance <b>OR</b> b) Psychosis--in the absence of offending drugs or known metabolic derangements, e.g., uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance
<b>9. Hematologic Disorder</b>	a) Hemolytic anemia--with reticulocytosis <b>OR</b> b) Leukopenia--< 4,000/mm <sup>3</sup> on ≥ 2 occasions <b>OR</b> c) Lymphopenia--< 1,500/ mm <sup>3</sup> on ≥ 2 occasions <b>OR</b> d) Thrombocytopenia--<100,000/ mm <sup>3</sup> in the absence of offending drugs
<b>10. Immunologic Disorder</b>	a) Anti-DNA: antibody to native DNA in abnormal titer <b>OR</b> b) Anti-Sm: presence of antibody to Sm nuclear antigen <b>OR</b> c) Positive finding of antiphospholipid antibodies on: 1. an abnormal serum level of IgG or IgM anticardiolipin antibodies, 2. a positive test result for lupus anticoagulant using a standard method, <b>OR</b> a false-positive test result for at least 6 months confirmed by Treponema pallidum immobilization or fluorescent treponemal antibody absorption test
<b>11. Positive Antinuclear Antibody</b>	An abnormal titer of antinuclear antibody by immunofluorescence <b>OR</b> an equivalent assay at any point in time and in the absence of drugs

**Tab. 2:** Klassifizierungssystematik des SLE: ACR-Kriterien 1982 (Originaltext) (American College of Rheumatology)

### 2.1.7.2 Labordiagnostische Maßnahmen

Labordiagnostische Maßnahmen dienen beim SLE zur Spezifizierung und Abgrenzung von Mischformen wie z. B. Mischkollagenose, der Überwachung des Krankheitsverlaufes sowie zur Erkennung der toxischen Nebenwirkungen durch die Therapie.

So lassen sich mit Hilfe der indirekten Immunfluoreszenz in der dermal-epidermalen Junktion von gesunder, lichtgeschützter Dermis z. B. der Glutealregion, oft bandförmige Ablagerungen von IgG, IgM, seltener IgA und Komplementkomponenten (C1q, C4, C3 MAC) in Form eines „Lupusbandes“ nachweisen (Braun-Falco 2005, Hilliges 2001, Moll 2005).

Antinukleäre Antikörper (ANA) können ebenfalls bei über 95% der SLE-Patienten bereits bei Beginn der Symptome mit indirekter Immunfluoreszenztechnik, ELISA-Technik oder dem Western-Blot dokumentiert werden und stellen damit den wichtigsten prognostischen und diagnostischen Nachweis dar. Allerdings gilt dies noch nicht als Beweis für eine SLE-Erkrankung. ANAs sind zwar sensitiv, jedoch nicht spezifisch, da sie bei einer Vielzahl von rheumatischen Erkrankungen beobachtet werden. Zudem gibt es ANA-negativen SLE, der jedoch sehr selten ist und meist andere Antikörper gegen dsDNA (40-90%) oder das ro-Antigen aufweist.

Wichtig ist deshalb die Identifikation weiterer spezifischer Marker. Besonders charakteristisch für SLE sind anti-Sm, das bei 10-30% der Patienten auftritt. Die unterschiedlichen ANA-Subspezifitäten sind mit der jeweiligen klinischen Symptomatik assoziiert, wie z. B. anti-dsDNA, die häufig mit Nephritis oder Vaskulitis korreliert oder ANA gegen ribosomale Ribonukleoproteine (rRNP- oder P-Proteine), die sich vor allem bei Patienten finden, die eine ZNS-Beteiligung haben oder psychosomatische Veränderungen aufweisen (Braun-Falco 2005, Diener und Putzki 2008, Hahn 2005). Der medikamentös induzierte LE hingegen führt zur Bildung von Histonantikörpern (Diener und Putzki 2008).

*Sherer und Mitarbeiter* fassten in diesem Zusammenhang in einer Übersichtsarbeit 116 Antikörper zusammen, die bisher bei SLE bestimmt werden konnten (Sherer et al. 2004). Regelmäßige Kontrolltests sind im Lauf der SLE-Erkrankung sinnvoll, da ANA zum Teil erst nach Entwicklung der klinischen Symptome nachweisbar ist und den Zustand der Organbeteiligung während der Exazerbation aufzeigen kann. Bei Überprüfung der Krankheitsaktivität kann z. B. auch der Anstieg von anti-dsDNA einen Schub

ankündigen und sollte daher in Relation zu den Komplement-Faktoren (C3 ist häufig), den aktivierten Komplement-Bestandteilen und IL-2 gesetzt werden. Zur Vervollständigung und Analyse des Erkrankungsstatus tragen weitere Screeningtests wie komplettes Blutbild, Entzündungsaktivität (CRP), Leberwerte (GPT, GOT), Glucose, Plättchenzahl, Kreatinin, Albumin sowie Rheumafaktoren bei. Der prognostisch wichtige Nierenbefall zeigt sich durch Proteinurie oder Erythrozyturie im Urinstatus (Baerwald 2005).

### **2.1.8 Medikamentöse Therapieoptionen**

Eine kausale Therapie für SLE gibt es derzeit nicht. Die jeweilige Therapie wird der Krankheitsaktivität und den sekundären Zusatzerkrankungen angepasst (Classen 2004). Als vorrangige Therapieziele gelten Schmerzreduktion, der Erhalt der Organfunktionen sowie die Remission.

Vier Substanzklassen stehen derzeit zur Behandlung des SLE im Vordergrund:

- Antimalariamittel (z. B. Hydro-Chloroquin)
- Glukokortikoide (z. B. Prednison)
- Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin, Cyclophosphamid, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil und mit Einschränkung Ciclosporin A)
- Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Patienten mit mildem SLE werden mit einer Kombinationstherapie aus Antimalariamitteln und/oder NSAR behandelt. Wenn diese keine oder kaum Wirkung zeigt und ein rasches Fortschreiten der Erkrankung zu beobachten ist, kommen relativ niedrige Dosen Kortikosteroide zum Einsatz, deren Wirkungsspektrum vor allem rheumatische Erkrankungen mit Gelenk- bzw. Systemerkrankungen bei autoimmuner Genese umfasst. Bei Aggravation der Symptome mit vitaler Gefährdung werden Kortikosteroide in höheren, die Cushing-Schwelle überschreitenden, Dosen angewendet. Das Nebenwirkungsprofil lässt jedoch eine höherdosierte und länger andauernde Monotherapie nicht zu und muss zeitnah durch eine Basistherapie ersetzt werden. Der akute Ausbruch eines SLE exazerbiert rasch und benötigt daher eine sofortige und aggressive Therapie mit Immunsuppressiva in Kombination mit Kortikosteroiden (Diener und Putzki 2008, Hettenkofer 1988).

Beim sekundären Antiphospholipid-Syndrom wird zusätzlich zur immunsuppressiven Therapie ASS eingesetzt. Auch bei Thrombosen oder mehreren Aborten in der Vorgeschichte erfolgt eine orale Antikoagulation (s. Übersicht Diener und Putzki, 2008). Als weitere Therapieoptionen bietet sich die hoch dosierte i.v. Immunglobulintherapie, die Plasmapherese, das extrakorporale Immunabsorptionsverfahren, die monoklonalen Antikörper gegen CD4-Antigen auf T-Lymphozyten sowie gegen CD20-Antigen auf B-Lymphozyten und die Stammzelltherapie bei schweren Kollagenosen an (Braun-Falco 2005). Vielversprechend sind derzeit laufende klinische Versuchsreihen mit neuen Therapieansätzen, die B-Zellen, T-Zellen, Komplement-Faktoren oder Zytokine als Zusatz enthalten (Thatayatikom und White 2006, Zandman-Goddard und Shoenfeld 2003).

Schmerztherapeutisch finden NSAR bei SLE besonders bei Arthralgien, Arthritiden und Myalgien als analgetische und entzündungshemmende Medikamente ihre Verwendung (Braun-Falco 2005). Zusätzlich besteht ein therapiebedingtes größeres Risiko für Transaminitis, arterielle Hypertonie und renale Beteiligung gegenüber der Normalpopulation (Hahn 2005). Sind NSAR unzureichend, werden Opioid-Analgetika, wie z. B. das schwach potente Tramadol additiv verwendet. Die genaue Diagnostik der Ursache und die Dokumentation der Schmerzstärke ist Voraussetzung für die Verabreichung von Stufe-II und -III Opioiden. Ergänzungen mit Antidepressiva sind möglich (Baerwald 2005).

## **2.2 Schmerz**

### **2.2.1 Ein Definitionsversuch**

Seit der Antike untersuchten zahlreiche Gelehrte die Sinneswahrnehmung Schmerz, ohne dass hier eine einheitliche Definition geschaffen werden konnte (Nussbaumer 2006). Zu komplex sind die psycho-physischen Vorgänge, die mit dem Eindruck Schmerz verbunden sind. So versucht die wissenschaftliche Herangehensweise physiologische Vorgänge des Schmerzes zu identifizieren und zu verifizieren, während individuumsbezogene psychologische Betrachtungen das subjektivierte Schmerzerleben des Individuums in den Mittelpunkt stellen. Eine weitere, ganzheitliche Betrachtungsweise versucht hierbei diese beiden Sichtweisen vereinen.

Einen Erklärungsansatz versuchte die *International Association for the Study of Pain* (IASP) zu liefern, die 1979 folgende Definition für Schmerz aufstellte:

*„Pain is an unpleasant sensory or emotional experience with actual or potential tissue damage or described in terms of damage“* (IASP 1979).

So zeigte *Kröner-Herwig* auf, dass diese Definition zwar die „emotionalen Aspekte des Schmerzgeschehens heraushebt“ und derart den „Schmerz von sensorischen Wahrnehmungsprozessen, die nicht notwendigerweise gefühlsmäßige Reaktionskomponenten beinhalten“ differenziert. Dennoch kritisierte er, dass die IASP-Definition nicht zwischen akutem und chronischem Schmerzgeschehen unterscheidet und es ihr zudem an der Definition für das subjektive Schmerzerleben mangelt. Nach *Kröner-Herwig* nimmt der Schmerz Einfluss auf das Verhalten und Befinden eines Individuums (*Kröner-Herwig* 2004). *Fordyce* bemängelte zudem die fehlende Komponente Schmerzverhalten (*Fordyce* 1976, *Fordyce et al.* 1973).

*Gerbershagen* hingegen kritisiert die dichotome Unterteilung des Schmerzes in akut und chronisch, da es keine scharfe Trennung zwischen Krankheit und Gesundheit gibt und mit dieser Trennung rein qualitative Unterschiede impliziert werden. Seiner Meinung nach handelt es sich bei jedem Schmerzgeschehen um ein Kontinuum, das von prozesshaftem Charakter ist, oft progredient verläuft und dem Untersucher daher nur einen Einblick in den momentanen Zustand des Erkrankten gewähren kann, aber kein allgemeingültiges Abbild des gegenwärtigen und zukünftigen Schmerzgeschehens dieses Patienten darstellt (*Gerbershagen* 2000).

Die vielzitierte Definition des IASP ist damit als ein Ansatz zur Beschreibung des Schmerzphänomens zu betrachten und keineswegs als Definition per se.

Zahlreiche weitere Definitionsversuche zum Thema Schmerz in der Literatur der letzten Jahrzehnte lassen in ihrer Gesamtheit vorerst schlussfolgern, dass die Schmerzwahrnehmung multifaktoriell durch physiologische, psychologische sowie soziale Faktoren bestimmt wird. Das heißt also, dass die Wahrnehmung der individuellen subjektiven Komponente als Schmerz bezeichnet wird und diese Schmerzwahrnehmung nicht ausschließlich die Folge der Aktivierung physiologischer Systeme ist (*Scholz* 1994).

## 2.2.2 Historische Entwicklung des physiologischen Schmerzverständnisses

Bis heute sind eine ganze Reihe von Modellen, die sich mit dem physiologischen Problem der Schmerzverarbeitung und -modellierung beschäftigen, entwickelt worden.

Die älteste Theorie, die **Spezifitätstheorie**, wurde 1894 durch *Max von Frey* (1852-1932) postuliert, welche davon ausgeht, dass Schmerzrezeptoren Schmerzimpulse generieren (Frey 1895). Damit wurde im Laufe der Geschichte erstmalig die physiologische Spezialisierung des Schmerzrezeptors in Betracht gezogen (Nussbaumer 2006). Die Annahme, dass die Schmerzimpulse ausschließlich über eine bestimmte und direkte Leitungsbahn vom Schmerzrezeptor zum Schmerzareal im Gehirn geführt werden, war jedoch strittig (Melzack und Wall 1965).

*Wedell und Sinclair* postulierten mit der **Patterntheorie**, dass die Sinnesqualitäten der Haut über ein räumlich-zeitliches Muster von Nervenimpulsen entstehen (Weddel 1955). Diese Theorie geht von der Voraussetzung aus, dass den Nervenendigungen ein einziger nicht spezifischer Mechanismus zugrunde liegt, der bei Reizung zur Entladung und damit zum Schmerz führt. Sie umfassen jedoch keine zufriedenstellende Allgemeintheorie des Schmerzes (Hilgard 1978).

Die **Gate-Control-Theorie** leitete schließlich 1965 den Paradigmenwechsel von der Theorie des somatosensorischen Inputmodells zur Theorie des efferent-multifaktoriellen Modells der Übertragung und Verarbeitung des Schmerzes ein und integrierte damit sowohl die Spezifitätstheorie als auch die Patterntheorie. Der wesentliche Bestandteil dieser Theorie bestand in der Annahme, dass viele Neuronen aus der Peripherie auf ein spinales Projektionsneuron verschaltet werden und dass diese Verschaltung einer starken Modulation durch Inhibitionsmechanismen anderer neuronaler Inputs aus dem ZNS unterzogen wird (Melzack 1975, Melzack und Wall 1965). Damit wurde dem ZNS erstmalig eine aktive Rolle in der Bewertung und Ausprägung des Schmerzgeschehens zugewiesen (Zieglgänsberger 2005).

Aus Sicht einiger Autoren konnte diese Theorie jedoch nicht alle der beobachteten Fakten erklären (Geissner 1992, Mendell und Wall 1964, Nathan 1976).

So wurden in den letzten Jahren die Theorien über die Schmerzempfindung und -verarbeitung durch das Prinzip der **Neuronalen Plastizität** ergänzt und experimentell nachgewiesen. Der Begriff „Neuronale Plastizität“ steht für die durch den sensorischen Input induzierte Veränderung eines neuronalen Netzwerkes und seiner interzellulären

Verschaltungen. Neurobiologische Modulationen dieser Form können temporärer Art sein, aber auch, bedingt durch eine längere Sensibilisierung, strukturell persistieren. Diese Modulation wird dann als „Schmerzgedächtnis“ bezeichnet und unterliegt womöglich keiner streng anatomischen Zuordnung einzelner Schaltstellen (Zieglgänsberger und Tölle 1993).

Die physiologische Wahrnehmung des Schmerzreizes kann jedoch nicht alleine die Empfindung „Schmerz“ definieren. Das Vorkommen von Schmerzen ohne nachweisbare organische Ursache, ungewöhnliche Schmerzphänomene sowie durch chronische Schmerzen hervorgerufene psychische Veränderungen lassen vermuten, dass der Schmerz durch zusätzliche psychologische Faktoren ausgelöst werden kann (Geissner 1992).

Schmerzmodelle, die diese psychologische Dimension stärker in den Vordergrund stellen, sind z. B. das **Diathese-Stressmodell** (Flor 1991, Flor et al. 1988). Auch das **operante Schmerzmodell**, welches durch Schmerzerleben entstehende Verhaltensänderungen, wie z. B. Vermeidungsverhalten oder sekundärer Krankheitsgewinn, aufzeigt, findet heutzutage zunehmende Beachtung (Fordyce 1976).

### 2.2.3 Physiologie der Schmerzentstehung – Nozizeption

Bei drohender oder eingetretener Schädigung des Körpergewebes durch Faktoren wie z. B. mechanischer, thermischer oder chemischer Natur wird der spezielle Schmerzrezeptor, der Nozizeptor (lateinisch „*nocere*“: schaden, „*receptio*“: Aufnahme) aktiviert. Diese Rezeptoren befinden sich in hoher Dichte als freie sensible, vegetative Nervenendigungen im Körper. Ihre große Anzahl und ihre gleichmäßige Verteilung auf der Körperoberfläche gewährleistet bei drohendem Gewebeschaden eine rasch einsetzende Signalauslösung an das periphere Nervensystem (PNS) und ZNS. Auch in muskulärem Gewebe sowie im Bereich der inneren Organe, ausgenommen Gehirn und Leber, sind Nozizeptoren nachweisbar.

Die Verletzung des Integuments bewirkt die Freisetzung von zahlreichen Transmittern wie Substanz P (SP), Calcitonin verwandtes Peptid (CGRP) und Prostaglandine sowie Modulatoren wie z. B. Serotonin und Bradykinin aus dem Gewebe. Diese haben zum Teil Signalwirkung und fördern je nach Bestimmung den Entzündungs- und Heilungsprozess.

Als die wesentlichen depolarisierenden Transmitter bei der Signalübertragung von Schmerz hingegen gelten exzitatorische Aminosäuren Aspartat und L-Glutamat sowie SP und CRGP. Die dadurch ausgelösten Erregungen der Nozizeptoren über ihren Schwellenwert initiieren Aktionspotentiale nach dem Alles-oder-nichts-Prinzip, deren Amplitudenhöhe von der Reizstärke abhängt, was wiederum ab einem gewissen Potential für die Depolarisation nachgeschalteter Strukturen sorgt. Eine Erregung tritt grundsätzlich nur bei hohen Reizintensitäten auf. Die hier entstehenden nozizeptiven Afferenzen, die in die motorischen und vegetativen Reflexe mit einbezogen werden, bilden ein zeitlich-räumliches Muster, das an die Hinterhornzellen des Rückenmarks gelangt, um dort auf zentralnervöse Neurone umgeschaltet zu werden. Von dort erreichen sie über den Tractus spinothalamicus, ventralis et lateralis und spinoreticularis, welche im Vorderseitenstrang (Tractus anterolateralis) kontralateral nach kranial ziehen den Thalamus (Zieglgänsberger 2005). Weitere Kollaterale sind mit der Formatio reticularis oder dem periaquäduktalen Grau verbunden (Willis 1989). Die Formatio reticularis beinhaltet einerseits das aufsteigende retikuläre aktivierende System (ARAS), das für die Steuerung der Wachheit und Aufmerksamkeit verantwortlich ist, andererseits die Steuerung des kardiovaskulären und respiratorischen Systems, welches durch die Schmerzinformation beeinflusst werden kann. Über den Thalamus werden die Afferenzen über das limbische System zum cerebralen Cortex weitergeleitet und dort als bewusste Schmerzempfindung interpretiert (Zimmermann 1999). Deszendierende Bahnsysteme aus dem Mittelhirn und dem Hirnstamm wirken inhibitorisch auf spinale Neuronen und beeinflussen schmerzrelevante Wirkmechanismen, indem sie die Antwort auf den Schmerzreiz verzögern oder abschwächen (Zieglgänsberger 2005). Charakteristisch für den Schmerz ist eine fehlende Adaptation an den auslösenden Reiz. Zusammengefasst beinhaltet der Begriff Nozizeption also die Physiologie der Schmerzwahrnehmung, die Schmerzweiterleitung und -verarbeitung sowie die anatomischen und biochemischen Grundlagen dieser Vorgänge.

#### **2.2.4 Schmerzen bei rheumatischen Erkrankungen**

Schmerzen sind allgemein bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises von zentraler Bedeutung. Akut, chronisch oder chronisch-rezidivierend verlaufend, können



sie regional oder generalisiert auftreten. Zum Teil dienen sie als Klassifikationskriterium der jeweiligen rheumatischen Erkrankung (Baerwald 2005).

#### **2.2.4.1 Akuter Schmerz**

Der Begriff Schmerz, abgeleitet von *smerzo* (althochdeutsch) stammt möglicherweise von *smerdnos* oder *smerdaléos* (griechisch: schrecklich, grässlich, furchtbar) ab. Diese unwillkommene Empfindung ist in der Regel eine physiologische Signal- und Schutzfunktion, die das Individuum auf eine drohende oder eingetretene Gewebeschädigung, traumatischer, entzündlicher oder tumoröser Natur, hinweist, motorische und sympathische Reflexe auslöst und die Vermeidungshaltung sowie die Motivation für zielgerichtetes Handeln fördert (Kröner-Herwig 2004, Wall 1982). Es handelt sich dabei um den akuten Schmerz, auch Nozizeptorschmerz genannt, der gut lokalisierbar, meist auf den Bereich der Schädigung begrenzt ist. Der akute viszerale Schmerz ist in der Regel schlecht lokalisierbar und charakterisiert durch dumpfe oder kolikartige Empfindungen. Sie projizieren auf die sogenannten Head'schen Zonen, die für jedes verursachende Organ charakteristisch sind. Vegetative Veränderungen, wie Tachykardie, Hypertension, Hyperventilation, Mydriasis und Ausschüttung von Hormonen wie z. B. Adrenalin sind die Folge. Die Intensität des Schmerzes ist abhängig vom Ausmaß des Reizes und verschwindet bei dessen Ausschaltung.

##### **2.2.4.1.1 Akuter Schmerz bei SLE**

Als Beispiele für akute Schmerzen bei SLE Patienten stehen Migräneanfälle und migräneartige Kopfschmerzen im Vordergrund, die einen Schub ankündigen können (Braun-Falco 2005, Hahn 2005). Im akuten Schub stellen Peritonitis, Pleuritis, Perikarditis sowie die seltene akute Lupuspneumonitis eine Quelle für Schmerzen dar (Braun-Falco 2005). Weiterhin sind u.a. Myokarditis, Perikarditis, Schleimhautulzera und seltener fibrinöse Libman-Sacks-Endokarditis zu nennen (Hahn 2005).

## **2.2.4.2 Chronischer Schmerz**

### **2.2.4.2.1 Neurobiologisches Krankheitsmodell chronischer Schmerzen**

Physiologisch ist der chronische Schmerz im Gegensatz zum akuten Schmerz Ausdruck einer permanenten patho-physiologischen Veränderung. Wird das Nervensystem wiederholt von schweren und anhaltenden Schmerzen betroffen, führt dies zu funktionellen und strukturellen Veränderungen an Synapsen, die sich zwischen den afferenten Fasern und den Nervenzellen befinden. Damit ist die Nervenzelle in der Lage, bei wiederholter Reizung effektiver auf die gleiche Noxe zu reagieren. Gleichzeitig werden inhibitorische neuronale Strukturen inaktiv. Die neuronale Plastizität von NMDA-; metabotropen Glutamatrezeptoren sowie Neurokinin 1- und 2-Rezeptoren wird durch bereits sehr kurze Reizungen nozizeptiver Afferenzen herbeigeführt, die zu einer lang anhaltenden Steigerung der Übertragungsstärke führen (Zieglgänsberger 2005). Der Schmerzzustand wird also vom Körper erlernt. Er entwickelt ein „Schmerzgedächtnis“.

Diese Veränderungen sind zum Teil reversibel. Langfristig können die neuroplastischen Veränderungen durch niederfrequente elektrische Stimulationen zur Langzeithemmung der veränderten Synapsenstruktur und damit wieder zur Normalisierung der synaptischen Aktivität führen (Zieglgänsberger 2005).

Viele chronische Schmerzsyndrome stellen ein Gemisch von nozizeptiven und neuropathischen Schmerzkomponenten dar. Eine klare Zuordnung ist nicht immer möglich (Freyenhagen 2006).

### **2.2.4.2.2 Biopsychosoziales Krankheitsmodell chronischer Schmerzen**

Die bei akutem Schmerz auftretenden Verhaltensmodifikationen von Patienten zeigen bei chronischem Schmerz keine Wirkung. Stattdessen führen komplexe Wechselwirkungen psychischer, psychosozialer und physiologischer Reaktionen zum chronischen Schmerzerleben (biopsychosoziales Schmerzkonzept) (Hasenbring 1999, Pöppel 1982).

Definitionsgemäß hebt sich der chronische Schmerz nach *Flor* vom akuten Schmerz durch seine Dauer ab und bezeichnet andauernde oder intermittierende Schmerzen von mindestens sechs Monaten (Flor und Turk 1984). In diesem Zeitraum hat Schmerz seine Funktion als Warnsignal nahezu verloren und kann das Leben eines Patienten

maßgeblich dominieren (Kröner-Herwig 2004). So bezeichnet *Frustorfer* den chronischen Schmerz als sinnlos, da die den akuten Schmerz begleitenden physiologischen Korrelate fehlen (Frustorfer 1996).

*Kröner-Herwig* beschreibt den chronischen Schmerz weiter als ein Störungssyndrom welches durch Merkmale wie zahlreiche erfolglose Interventionen, zunehmende Beeinträchtigungen auf unterschiedlichen Ebenen des Verhaltens und Erlebens, Tendenz der Schmerzausbreitung auf unterschiedliche Körperbereiche, Neigung zur Intensivierung des Schmerzes und Entwicklung zur Langzeitschmerzbehandlung charakterisiert wird, ohne dass zumindest Phasen der Linderung erzielt werden können. (Kröner-Herwig 2004). Diese Faktoren relativieren die von *Flor* aufgeführte Definition der Mindestdauer von sechs Monaten bei chronischen Schmerzen und setzen auch nicht das Erkennen somatischer Auslöser für die Diagnose des chronischen Schmerzsyndroms als Notwendigkeit voraus. Auch *Zieglgänsberger* hält den exakten Zeitpunkt, ab wann Schmerz als chronischer Schmerz definiert wird, für nicht bestimmbar (Zieglgänsberger 2005).

*Kröner* betont, dass somatische Symptome vorhanden sein können, obwohl psychosoziale Faktoren im Schmerzgeschehen eine Rolle spielen. Deshalb hält er die Begriffe psychogener oder somatogener Schmerz nicht für sinnvoll (Kröner-Herwig 2004). *Brioschi* schreibt besonders den psychischen Faktoren bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Schmerzen eine wichtige Rolle zu (Brioschi 2006).

So scheint die Schmerzempfindung der Patienten mit der Prägnanz sowie Gewichtung der Befunde kaum zu korrelieren (Flor und Turk 1984, Nilges und Gerbershagen 1994). Entscheidend scheint die Prägung durch Reizinterpretation und das daraus resultierende Verhalten durch frühere Erfahrungen. Damit kann durch Konditionierung aufgrund voran gegangener Schmerzreize der Leidensdruck verstärkt werden und bei Patienten zu einer pathologisch übersteigerten Erwartungshaltung führen. Weitere wichtige Einflüsse übt das soziale Umfeld des Erkrankten aus, indem es den Beschwerden verstärkte Aufmerksamkeit schenkt, diese womöglich aufrecht erhält und damit für einen sekundären Krankheitsgewinn des Patienten sorgt.

So resümiert *Zieglgänsberger*, dass „die Suche nach Zuwendung zum Grundbedürfnis des kranken Menschen wird, um mit der Angst, zugleich Symptom und Motor der Krankheit, fertig zu werden“ (Zieglgänsberger 2005).

Auch Vermeidungs- oder übermäßige Durchhaltestrategien der Patienten stellen Chronifizierungsfaktoren dar (Heger 1999). Ebenso führen Modelllernen, Katastrophisierung oder Antizipation zur Aufrechterhaltung und Verstärkung des Schmerzerlebens, während Aktivität, Akzeptanz und Bewältigungsstrategien wie z. B. Humor protektiven Charakter haben können (Brioschi 2006).

#### **2.2.4.2.3 Chronischer Schmerz bei SLE**

Chronische muskuloskeletale Schmerzen sind mit 95% bei SLE-Patienten stark vertreten. In 50% der Fälle treten sie als initiales Symptom auf. Sie entstehen durch z. B. Bursitis, Tendosynovitis, Sehnenrupturen und -kontrakturen (Zoma 2004). Besonders häufige Vertreter sind Arthritis und Arthralgien. Hier besteht bei den SLE-Patienten wie bei Patienten mit einer chronischen Polyarthritis eine Morgensteifigkeit und Gelenkschwellung der Finger-, Hand- und Kniegelenke (Braun-Falco 2005, Hahn 2005). *Hettenkofer* beschreibt für Synovitiden und Arthralgien, besonders in Fingermittel- und Grundgelenken einen prozentualen Anteil von ca. 90%. Von diesen entwickeln ca. 10% in diesen Bereichen Gelenkdeformationen, wohingegen ossäre Destruktionen der Gelenke selten beschrieben werden. Insgesamt kann die Polyarthritis bei SLE mild, aber auch schwer verlaufen, so dass der Patient dauerhaft behindert ist (Hahn 2005, Hettenkofer 1998).

Ein weiterer sehr häufiger Grund für chronische Schmerzen sind Myositiden. Diese können mit relevanten labordiagnostischen Werten wie Erhöhung der Kreatinkinase und bioptischen Nachweisen von Muskelentzündungen und Nekrosen einhergehen. In den meisten Fällen liegt jedoch eine Myositis ohne Entzündungswerte vor (Braun-Falco 2005, Hahn 2005).

Ferner werden Myalgien, diffuse Bauchschmerzen durch autoimmune Peritonitis und Schmerzen bei sekundären Erkrankungen, wie z. B. der Raynaud Symptomatik beschrieben (Hahn 2005, Zoma 2004). SLE-Patienten, die mit systemischen hochdosierten Glukokortikoiden behandelt werden, haben zudem eine erhöhte Prävalenz für ischämische Knochennekrosen, darunter insbesondere für aseptische Hüftkopfnekrosen (Braun-Falco 2005, Hahn 2005).

Auch Migräne und Spannungskopfschmerzen treten nicht nur vor oder während eines akuten Schubs auf, sondern können chronifizieren (Baerwald 2005, Braun-Falco 2005, Hahn 2005).

#### **2.2.4.3 Neuropathischer Schmerz bei SLE**

Neuropathische Schmerzen treten durch Schädigung oder Kompression eines peripheren Nerven (z. B. N. Trigeminus) oder des zentralen Nervensystems auf. Diese Schmerzform wird multifaktoriell ausgelöst und präsentiert sich klinisch durch Hypästhesien, Parästhesien und Hyperalgesien sowie Allodynie (Baron 2006). Ferner scheinen SP und CGRP Hauptmediatoren bei der Entstehung neurogener Entzündungen zu sein (Seidel et al 2007, Seidel et al. 2009).

Periphere, spinale und supraspinale Prozesse, die massiv neuronal umgebaut werden stehen eng mit dem Immunsystem in Verbindung. So lassen sich manche Schmerzereignisse mit Immunantworten und Veränderungen am Gefäßsystem, z. B. in Form einer Vaskulitis, in Verbindung bringen (Zieglgänsberger 2005). Dabei kommt es durch die entzündlichen Veränderungen der Blutgefäße (Vasa nervorum) zu einer Nervenschädigung. Unterschieden werden hier isolierte Vaskulitiden des peripheren Nervensystems sowie Neuropathien bei systemischen Vaskulitiden oder Kollagenosen. Diese prägen sich je nach Kollagenose unterschiedlich spezifisch aus (Schlotter-Weigel 2009). Nach den Leitlinien der *Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)* wird die Vaskulitis des SLE zu den sekundären systemischen Vaskulitiden gezählt (Diener und Putzki 2008). Eine vaskulitisassoziierte Neuropathie, welche vorwiegend die kleinen Gefäße betrifft (s. Übersicht Diener und Putzki, 2008), wird bei 6-21% der SLE-Patienten beobachtet (Feinglass et al. 1976, Omdal et al. 1993, Diener und Putzki 2008). Das klinische Bild mit typischer Asymmetrie kann sich bei bis zu 90% der Patienten als Mononeuropathia multiplex (10-15%), als Schwerpunktneuropathie (25-50%) oder als distal-symmetrische Polyneuropathie (PNP) ausprägen. Akute bis subakute Paresen mit Sensibilitätsstörung und Schmerzen im Versorgungsgebiet peripherer Nerven sind typisch, wohingegen Dysästhesien in ca. 25% der Fälle nicht nachweisbar sind. Oftmals ist die Neuropathie sensomotorischer Natur. Der Verlauf gestaltet sich chronisch progredient oder schubförmig. Spontanremissionen sind nicht zu erwarten (Schlotter-Weigel 2009).

## 2.2.5 SLE und das Fibromyalgiesyndrom

Das Fibromyalgiesyndrom (FMS), eine chronische Schmerzerkrankung, wird durch die ACR-Kriterien von 1990 als Schmerz in mindestens drei Körperregionen über mindestens drei Monate mit mindestens elf schmerzhaften von achtzehn getesteten Druckpunkten (*tender points*) definiert. Hinzu kommen vegetative Symptome sowie funktionelle Beschwerden. Durch Ausschluss von entzündlichen Erkrankungen und Stoffwechselproblemen wird anhand des typischen Beschwerdemusters die Diagnose des primären FMS gestellt. Die Ätiologie ist bisher unbekannt (Wolfe et al. 1990).

Umfangreiche Studien aus den USA, Israel und Australien zeigten, dass ein sekundäres FMS bei Patienten mit SLE mit einer Prävalenz von 22-47% einhergehen kann. In anderen Studien wird eine niedrigere Prävalenz von 8,2-10% angegeben (s. Übersicht bei Staud, 2006). Fest steht jedoch, dass beide Erkrankungen häufig miteinander assoziiert erscheinen und dass ein sekundäres FMS auch mit vielen weiteren Autoimmunerkrankungen sowie RA vergesellschaftet sein kann (Wolfe und Michaud 2004). FMS führt insgesamt zu einer starken Beeinträchtigung der HRQoL bei SLE (Abu-Shakra et al. 1999, Burckhardt et al. 1993). Eine Korrelation der Diagnose SLE-FMS mit der Krankheitsaktivität des SLE existiert jedoch nicht (Staud 2006).

## 2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

### 2.3.1 Historische Entwicklung des Begriffes „Lebensqualität“

Der englische Ökonom *Arthur Cecil Pigou* (1877-1959) prägte in den zwanziger Jahren erstmals den Begriff der „*quality of life*“ (QoL), den er später als „*non-economic-welfare*“ definierte. Damit stellte er den in der Wirtschaftswissenschaft gebräuchlichen Begriff „Bruttosozialprodukt pro Kopf“ als allgemein wertenden Begriff in Frage, da ersichtlich wurde, dass Besitztum alleine nicht als Maß des Wohls einer Gesellschaft oder eines Individuums verstanden werden konnte (Birnbacher 1998). In den darauf folgenden Jahren wurde der Ausdruck „Lebensqualität“ in den allgemeinen Sprachgebrauch übernommen, ohne jedoch eine klare Definition zu erfahren.

Zwar definierte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) 1948 die Gesichtspunkte der Gesundheit nicht nur als das Fehlen von Krankheit, sondern als physisches, mentales und soziales Wohlbefinden (de Haes und van Knippenberg 1985, Najman und Levine

1981). Doch erst in den siebziger Jahren entwickelte sich QoL zunächst im wirtschaftlichen Bereich zum Schlagwort, als erkannt wurde, dass QoL eine Vision des Maßstabs ist, der Wohlbefinden und die Bedingungen des Wohlbefindens eines Individuums oder einer Gesellschaft misst und nicht nur ihren Kostenanteil. Laut *Birnbacher* sollten damit „eigene Unzulänglichkeiten der herkömmlichen ökonomischen Wohlstandsmaße beseitigt werden“, da bisher nur ein Bruchteil der Leistungen des Menschen berücksichtigt und das menschliche Wohlbefinden vernachlässigt worden war (Birnbacher 1998).

In den achtziger Jahren verlagerte sich der Schwerpunkt der wissenschaftlichen Diskussion dann schließlich auf die QoL in der Medizin, die hier als eigenständiger Begriff geprägt wurde (Gandek et al. 1998). Es wurde erkannt, dass es neben herkömmlichen biomedizinischen Messgrößen und Zielkriterien wichtige psychosoziale Faktoren gibt, deren Erfassung zur Beurteilung von Behandlungen von Bedeutung sind (Haroon et al. 2007, Patrick und Erickson 1992).

Gleichzeitig wurden Methoden gesucht, mit denen die QoL gemessen werden konnte. Diese Entwicklung kennzeichnete den Beginn der medizinisch-wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit diesem Begriff (Bullinger 1997). Primär ging es hier um die QoL von Individuen in einem subjektiven, eingegrenzten und rein medizinischen Zusammenhang. Eine rein „objektive“ Orientierung an Therapieentscheidungen, wie klinisch-somatisch definierten Zielen, war nicht mehr gefragt. Nun war die Lebensqualität als erweiterte biopsychosoziale Orientierungs- und Leitgröße des medizinischen Handelns angezeigt (Birnbacher 1998).

*Bullinger* unterteilte die Entwicklung der Lebensqualitätsforschung in drei Phasen. Phase eins begann in den siebziger Jahren und bezog sich auf die konzeptionelle und definitorische Auseinandersetzung mit dem Begriff QoL. Das nächste Jahrzehnt kennzeichnete die zweite Phase, in der man sich die Wissenschaft mit der Messbarkeit von QoL auseinandersetzte. In der dritten und letzten Phase, in den neunziger Jahren, wurden die definierten QoL-Methoden in klinischen Studien angewendet, deren Ergebnisse schließlich in Zusammenhang mit klinischen, epidemiologischen, gesundheitsökonomischen Studien und Untersuchungen zur Qualitätssicherung in Zusammenhang gestellt wurden (Bullinger 2000). In den vergangenen beiden Jahrzehnten wurde also mehr und mehr versucht, subjektive Kriterien, wie das Erleben und Verhalten des Patienten, zu standardisieren. Reliabel und valide erfasst, wurden sie zur

Beurteilung von Krankheitsverlauf und Therapieeffekten herangezogen und in einem weiten Sinn unter dem Begriff der „*health-related Quality of life*“ (HRQoL) also der „gesundheitsbezogenen QoL“ zusammengefasst (Guyatt et al. 1993). Eine intensive Auseinandersetzung mit der HRQoL erfolgte zunächst in der Onkologie, da die Verlängerung des Lebens um wenige Monate oft nur durch Inkaufnahme starker therapeutischer Nebenwirkungen erreicht wurde, und damit die HRQoL nicht wirklich verbessert werden konnte (Spitzer et al. 1981).

Demografische Studien wiesen zudem auf ein mit den Jahren über die Norm ansteigendes Durchschnittsalter der Allgemeinbevölkerung hin. Zunehmend langwierigere Behandlungen chronischer Erkrankungen, wie z.B. der Arthrose, rheumatoiden Arthritis, Osteoporose oder Wirbelsäulensyndrom, waren dadurch schon weit im Voraus abzusehen (Osborne et al. 2007, Schölmerich und Thews 1990).

Mit Hilfe geeigneter Instrumente konnten Patienten nun ihren erlebten Gesundheitszustand selbst beschreiben. Damit wurden erstmalig Therapie-Effekte in ihrer subjektiven Dimension erfasst, was einen wichtigen Beitrag zur Arzt-Patienten-Interaktion leistete und den Wandel in der Therapieforschung einleitete (Bullinger 2000).

### **2.3.2 Lebensqualität – Versuch einer Definition**

Um zu verstehen, welche vielschichtigen Interpretationsweisen der Begriff QoL unterliegt, muss dieser näher betrachtet werden. Der Ausdruck QoL wird in Bereichen wie Forschung und Alltag in sehr unterschiedlicher Weise verstanden. Um jedoch eine wissenschaftliche Erhebung durchführen zu können, wäre eine allgemeingültige, präzise Begriffsdefinition notwendig. Über die Frage, welche Bereiche zur QoL zählen, gibt es zahlreiche Definitionsversuche in der Literatur. Die WHO definierte die QoL 1993 folgendermaßen:

*„An individual’s perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns. It is a broad ranging concept incorporating in a complex way the person’s physical health, psychological state, level of independence, social relationships, personal beliefs and their relationship to salient features of the environment.“*



*Schnürch* ist jedoch, wie eine Vielzahl von Autoren, der Auffassung, dass es „die eine Definition für Lebensqualität auch innerhalb der Medizin nicht gibt. Lebensqualität steht für eine subjektzentrierte Betrachtungsweise, deren näherer Inhalt von der jeweiligen Interessenlage bestimmt wird.“ Nach *Schnürch* hat „die Lebensqualitätsforschung in der Medizin [...] das Ziel, das Qualitative am Leben zu quantifizieren“. Für den Autor weist der Begriff „Lebensqualität“ sprachlich eindeutig auf ein weites Feld hin, dessen Grenzen verschwimmen, also kaum zu erfassen sind und dessen Merkmale und Inhalte für jeden individuell und intraindividuell bestimmt sind. So fügen sich für ihn die „zahlreichen Teilaspekte des subjektiven Wohlbefindens und auch die übrigen Konstellationen der objektiven Lebensbedingungen nicht zwanglos wieder zu einem Globalindikator zusammen“. Es ist ihm deshalb unmöglich definitiv von „einer“ oder „der“ Lebensqualität zu sprechen (Schnürch 1995).

Der deutsche Philosoph und Medizinethiker *Dieter Birnbacher* unterteilt die QoL zusätzlich in physische, psychische und soziale Kerndimensionen, wobei nur die psychische Dimension ausschließlich von subjektiven Größen bestimmt sei. Demnach wird für Birnbacher der Begriff QoL in der Medizin ebenfalls subjektivistisch bestimmt und findet zudem eine rein deskriptive Verwendung, da es beim Erleben des Patienten nicht um den „objektiven Gesundheitszustand“, sondern um das subjektive Befinden geht. Objektive Indikatoren sind „für die QoL lediglich indirekt relevant, da sie nur als konstitutive Kriterien gelten können“. Auch *Birnbacher* postuliert, dass es eine spezifisch medizinische QoL nicht gibt: „Medizinisch beeinflussbare Größen wie Gesundheit und Krankheit, Leistungsfähigkeit und Schwäche, Schmerz und Schmerzlosigkeit sind [...] für die QoL hochrelevant und wichtig – aber eben immer nur so wichtig, wie das Individuum sie selbst für wichtig hält“ (Birnbacher 1998).

*Schipper* und *Bullinger* verstehen die „Lebensqualität“ zudem als Konstrukt, das die Qualität der körperlichen, psychischen, sozialen und rollen- bzw. funktionsassoziierten Lebenssituation eines Individuums spiegelt (Bullinger und Hasford 1991, Bullinger und Kirchberger 1998, Schipper et al. 1996). Das Maß der Übereinstimmung der QoL zwischen erwünschter und tatsächlicher Lebenssituation ist ein weiterer wichtiger Faktor. So gilt die QoL zudem als multidimensionales Konstrukt, das nach *Bullinger und Mitarbeiter* nicht in Gänze dargestellt, sondern nur in Teilbereichen über Indikatoren erfasst werden kann (Bullinger 1997, Lange 2000).

Guyatt definiert darüber hinaus die „gesundheitsbezogene QoL“ (*health-related quality of life* (HRQoL)), welche alle Lebensqualitätsbereiche mit ihren relevanten Dimensionen der individuellen Gesundheit betrifft. Innerhalb der HRQoL unterscheidet Guyatt nochmals eine „allgemeine, gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (*generic quality of life*) von einer „krankheitsspezifischen Lebensqualität“ (*disease-specific quality of life*). Erstere beschreibt die Aspekte der Lebensqualität unabhängig von einer Erkrankung, während sich letztere auf besondere Merkmale bei einer bestimmten Erkrankung fokussiert (Guyatt et al. 1993)

Zurzeit finden bereits über 60 verschiedene Testinstrumente zur QoL in der Medizin ihre Anwendung. Diese gehen fast alle von unterschiedlichen Fragestellungen aus und messen demnach häufig völlig differierende Werte, so dass die Anwendung unterschiedlicher Messinstrumente auf denselben Fall oft nachweislich zu verschiedenen Beurteilungen führt (Birnbacher 1998). So meint *Birnbacher* auch, „es handelt sich dabei weitgehend nicht um Forschung mit Hilfe **von**, sondern um Forschung **an** Lebensqualität-Maßen. Und diese Forschung ist weitgehend keine neutrale Befunderhebung oder Analyse, sondern explizit oder implizit normative Konstruktion und Festlegung des Lebensqualitätsbegriffes.“

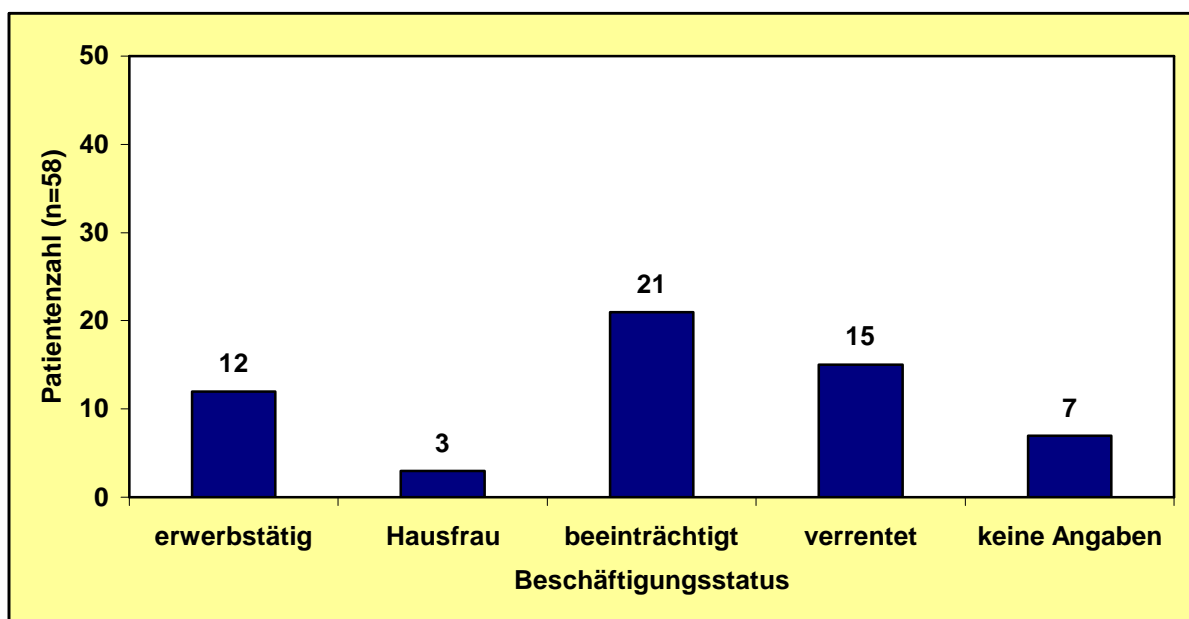
### 3 Patienten und Methoden

Das Studienprotokoll für die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn am 18. September 2007 genehmigt.

#### 3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom Dezember 2007 bis März 2009 wurden 58 Patienten mit SLE im Alter zwischen 21 und 73 Jahren mit Wohnsitz in Deutschland befragt.

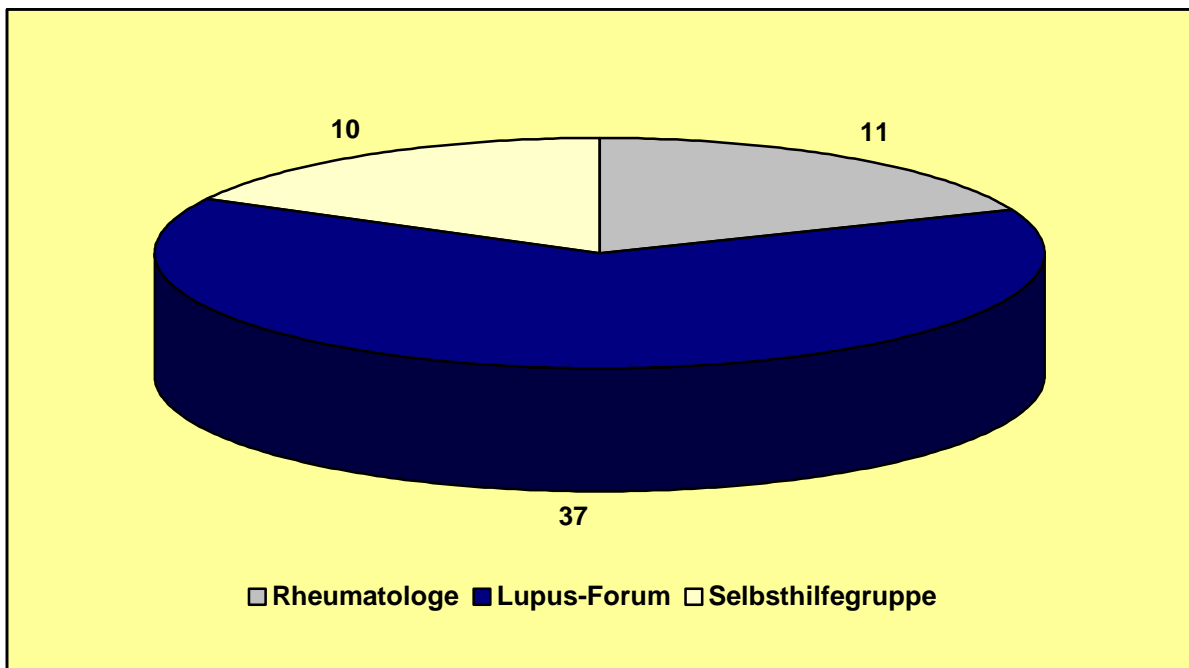
Mit 53 (91,4%) Patienten überwog in der Stichprobe der Frauenanteil im Vergleich zu 5 (8,6%) Männern. Das Durchschnittsalter lag bei 43,84 Jahren [SD =12,176], der Median bei m=44 Jahren. Zur Zeit der Befragung waren 15 (25,86%) Patienten berentet, während 21 (36%) Personen eine Beeinträchtigung angaben und 12 (20,69%) Personen in Vollzeit beschäftigt waren. Drei (5,17%) der Frauen gaben an, Hausfrauen zu sein; 7 (12,07%) Teilnehmer machten keine Angaben bezüglich ihrer Erwerbstätigkeit. Die durchschnittliche Dauer der Erkrankung gemessen vom Zeitpunkt der erstmaligen Diagnosestellung des SLE betrug 13,67 Jahre (Spanne: 1 bis 37 Jahre). Bei einem Rheumatologen waren 56 in Dauerbehandlung, 1 bei einem Nephrologen und 1 Teilnehmer lediglich bei seinem Hausarzt.



**Abb. 2:** Beschäftigungsstatus der befragten SLE-Patienten (n=58)

### 3.2 Befragungsmethoden

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über drei verschiedene Bereiche, um die Heterogenität der Befragten bezüglich Wohnort, Alter und sozialen Status zu erhöhen. Aus dem Gesamtkollektiv entstammen 11 Erkrankte aus dem Patientenstamm des Rheumatologen Dr. Matthias Seidel, Poliklinik der Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. 37 SLE-Patienten wurden mittels Aufruf zur Teilnahme an der Studie über das Lupusforum ([www.lupus-live.de](http://www.lupus-live.de)) rekrutiert. Weitere 10 Fragebögen wurden durch Mitglieder der SLE-Selbsthilfegruppe Bayreuth beantwortet. Die Patienten der Poliklinik Bonn wurden telefonisch kontaktiert. Anschließend wurde der Fragebogen postalisch versandt. Von 14 der hier versendeten Fragebögen wurden 11 zurückgeschickt. Die Gruppe der Patienten, die über das Lupusforum rekrutiert werden konnten, erhielten ihre Unterlagen per E-mail. Von 69 der hier verschickten Fragebögen wurden 37 zurückgesendet. An die dritte Gruppe wurde der Fragebogen in Papierform von der Leiterin der Selbsthilfegruppe für SLE-Erkrankte in Bayreuth verteilt, welchen alle Anwesenden während eines Gruppentreffens, laut Auskunft der Leiterin, ausfüllten.



**Abb. 3:** Rekrutierungsbereiche der SLE-Patienten  
(Rheumatologie n=10; Lupus-Forum n=37, Selbsthilfegruppe n=11)

Jeder Teilnehmer erhielt ein persönliches Anschreiben mit detaillierter Anleitung, die Patienteninformation mit Aufklärung zum Studiendesign, die Einverständniserklärung und den Fragebogen. Die Patienten des Arztes erhielten zusätzlich einen frankierten Rückumschlag. Alle Patienten wurden ausdrücklich auf die Möglichkeit hingewiesen, bei Bedarf telefonisch oder per E-mail Rückfragen stellen zu können.

### **3.3 Voraussetzungen zur Aufnahme in die Studie**

Voraussetzung zur Aufnahme in die Studie war die Erfüllung der ACR-Kriterien. Ferner die vollständige Ausfüllung des Fragebogens. 58 der Patienten wurden in die Auswertung einbezogen.

### **3.4 Datenschutzerklärung**

Alle Patienten wurden ausführlich schriftlich über Studienaufbau und Durchführung informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung und zur Veröffentlichung der anonymisierten Daten. Die personenbezogenen Daten wurden alle anonymisiert.

### **3.5 Fragebogen**

Der für die vorliegende Arbeit verwendete Fragebogen besteht aus vier Teilbereichen, einem Screening Fragebogen sowie den drei etablierten Fragebögen *Brief Pain Inventory Short Form* (BPI-SF), *Allgemeine Depressionsskala* (ADS) sowie *Hannover Funktionsfragebogen Polyarthritits* (FFbH-P) und umfasst insgesamt 6 DIN A4-Seiten (siehe Anhang) (Hautzinger und Bailer 1993, Kohlmann und Raspe 1996, Radbruch et al. 1999).

Der Fragebogen kann in seiner Gesamtheit ohne zusätzliche mündliche Erläuterung ausgefüllt werden und ist daher für die postalische Befragung bzw. Befragung per E-mail geeignet. Die Beantwortung des Fragebogens dauert ca. 15 Minuten. Die Gesamtanzahl der Items der drei Fragebögen beträgt 34 zuzüglich der allgemeinen Angaben und den Angaben zu den erfüllten ACR-Kriterien.

### 3.5.1 Screeningfragebogen

Zur Einführung wurden die Patienten gebeten, allgemeine Angaben zur Adresse mit Telefonnummer (für ev. Rückfragen), Geburtsdatum, Geschlecht, Erwerbstätigkeit, erstmalige Diagnose des SLE sowie zusätzlicher Diagnose einer FMS vorzunehmen. In 4 weiteren Items wurden die Beantwortung von Fragen zur Beeinträchtigung des Berufes durch SLE, Gehfähigkeit, eigene Versorgung sowie Schmerzstatus in einer dichotomen ja / nein Modalität angeboten. Schließlich sollten die Patienten genau aufführen, in welchem Bereich des Körpers sie zur Zeit Schmerzen verspüren und welche Schmerzmedikamente sie aktuell in welcher Dosierung wie oft zu sich nehmen. Anschließend wurden sie gebeten die ACR-Kriterien, die sie mit ihrem SLE erfüllen, zu benennen. Abschließend war von Interesse, ob sie sich zurzeit in Behandlung eines Spezialisten, eines Hausarztes oder keines Arztes befinden.

### 3.5.2 Brief Pain Inventory Short Form

Der *Brief Pain Inventory* (BPI) wurde 1983 von *Daut und Mitarbeiter* entwickelt und dient zur Messung des Schmerzes und der Schmerzfolgen. Sensorische Schmerzkomponenten und schmerzbedingte Beeinträchtigung bilden den Schwerpunkt des Fragebogens. Am häufigsten im angloamerikanischen Raum eingesetzt, wurde der BPI von *Radbruch und Mitarbeitern* 1999 in die deutsche Sprache übersetzt und validiert (Radbruch et al. 1999). Er wird von der *European Association for Palliative Care* als Messinstrument für klinische Studien der Tumorschmerztherapie bei Tumorpatienten empfohlen, kann aber auch für andere schmerzbehaftete Erkrankungen verwendet werden (Daut et al. 1983). In der vorliegenden Arbeit wurde die Kurzfassung die *Brief Pain Inventory Short Form* (BPI-SF) des BPI verwendet, da es bisher keinen Schmerzfragebogen gibt, der speziell zur Erfassung von Schmerzen bei SLE dient. Das Instrument mit 15 Items wurde für diese Studie modifiziert, da zwei eingangs gestellte Screeningfragen (Frage nach Alltagsschmerzen und Kennzeichnung der Schmerzorte in einer skizzierten Figur) nicht geeignet erschienen und bereits in anderer Form in den Screeningfragebogen aufgenommen worden waren (Frage nach aktuellen Schmerzen und Schmerzorten).

Zur Evaluierung der Schmerzen wurden deshalb nur die Fragen 3 bis 9 des BPI-SF (s. Anhang) verwendet. Item 7 des BPI-SF mit Fragen zu Alter und Geschlecht wurde in den Screening-Fragebogen integriert.

Der Fragebogen enthält drei verschiedene Messskalen. Die Items 1 bis 4 des in der Arbeit verwendeten modifizierten Fragebogens beziehen sich auf die Schmerzstärke. Die Schmerzintensität kann der Patient auf der numerischen Analogskala von 0 „kein Schmerz“ bis 10 „stärkste vorstellbare Schmerzen“ seine stärksten (1), geringsten (2), durchschnittlichen Schmerzen (3) der letzten 24 Stunden sowie seine momentanen Schmerzen (4) angeben (Wertebereich 0–10 Punkte pro Frage, Gesamtwertebereich 0–40 Punkte). In Item 5 wird der Patient nach der Schmerzlinderung durch analgetische Therapie in den letzten 24 Stunden befragt. Die numerische Skala wird hier in Prozent aufgeführt (0% „keine Linderung“ bis 100% „vollständige Linderung“). In der dritten Messreihe zur Schmerzbeeinträchtigung wird der Patient mit Item 6–12 gebeten, auf der numerischen Analogskala von 0 „keine Beeinträchtigung“ bis 10 „stärkste Beeinträchtigung“ Störungen im Bereich des Alltages (Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, Arbeit, Beziehung zu anderen Menschen, Belastbarkeit, Schlaf und Lebensfreude) anzugeben. (Wertebereich 0 bis 10 Punkte pro Frage, Gesamtwertebereich 0 bis 70 Punkte). Aus den Angaben werden Summenwerte zur Schmerzstärke und zur Schmerzbeeinträchtigung berechnet. Je höher die Summenwerte, desto größer sind die gemessenen Schmerzen.

Der Reliabilitätskoeffizient Cronbachs Alpha der BPI-SF Skalen wird mit über  $\alpha=0,85$  angegeben (Friedberg und Quick 2007).

### **3.5.3 Funktionsfragebogen Hannover Polyarthrit**

Mit dem Funktionsfragebogen Hannover (FFbH), einem Instrument zur Selbstbeurteilung, wird die Funktionskapazität (FK) bei Alltagstätigkeiten von Patienten mit muskuloskeletalen Dysfunktionen erfasst. Zwei spezifische Syndrome können mit ihm untersucht werden: polyartikuläre Erkrankungen (z. B. chronischen Polyarthrit) mit dem FFbH-P und Wirbelsäulensyndrom mit dem FFbH-R.

Der in der vorliegenden Arbeit verwendete FFbH-P enthält 12 Items zu Tätigkeiten des alltäglichen Lebens. Jede Frage beinhaltet eine dreistufige numerische Ratingskala (NRS) von 1 (ja) bis 3 (nein oder nur mit fremder Hilfe). Die Bedeutung dieser

Antwortalternativen wird der Testperson in der den Fragen vorangestellten Anweisung kurz erläutert und darauf hingewiesen, dass die Situation der letzten sieben Tage berücksichtigt werden soll.

Die Items beginnen alle mit dem Fragemodus „Können Sie ...?“ (Kohlmann und Raspe 1996). Die Antworten der Einzelfragen werden addiert (ja = 2 Pkt.; ja, aber mit Mühe = 1 Pkt. und nein = 0 Pkt.) und die Funktionskapazität (*erreichte Punktzahl* x 100 durch 2 x *Anzahl der gültigen Antworten*) berechnet. Dabei gibt der errechnete Wert auf der Skala von 0% (minimale Funktionskapazität) bis 100% (maximale Funktionskapazität) die erfragten Tätigkeiten im Alltag zu verrichten an.

Obwohl zuerst speziell für die RA entwickelt, wird der FFbH zunehmend auch bei anderen chronischen Gelenkerkrankungen eingesetzt. Er ist vergleichbar mit dem HAQ (*Health Assessment Questionnaire*), der in den 70er Jahren von *Jim Fries* in Stanford entwickelt und 1980 veröffentlicht wurde. Allerdings wird der FFbH überwiegend im deutschsprachigen Raum zur Bestimmung der Funktionskapazität eingesetzt, während im internationalen Bereich der HAQ gebräuchlicher ist (Langer 2006). Die Integration des FFbH als Bestandteil einer umfangreicheren Befragung mit anderen Instrumenten ist problemlos möglich (Kohlmann und Raspe 1996).

Nach *Kohlmann und Raspe* wird die innere Konsistenz des FFbH-R des Reliabilitätskoeffizient Cronbach-Alpha mit  $\alpha=0,90$  angegeben. Eine Literaturangabe für den FFbH-P, der sich in einigen Items vom FFbH-R unterscheidet, findet sich diesbezüglich nicht.

#### **3.5.4 Allgemeine Depressionsskala**

Die Allgemeine Depressionsskala (ADS) zur Messung der Depressivität ist ein psychometrisches Selbstbeurteilungsinstrument, das seit 1993 seine Anwendung findet. Sie entspricht der deutschsprachigen Version der *Center for Epidemiological Studies Depression Scale* (CES-D Skala), die von *Leonore Radloff* 1977 als Selbstbeurteilungsskala zur Erfassung von Depression innerhalb der Bevölkerung entwickelt wurde. Von *Hautzinger* in die deutsche Sprache übersetzt, wurde sie an kleinen Stichproben untersucht und nach Modifikation veröffentlicht.

Die ADS misst das Vorhandensein und die Dauer der Beeinträchtigung durch depressive Affekte, körperliche Beschwerden, motorische Hemmung und negative Denkmuster. Verunsicherung, Erschöpfung, Hoffnungslosigkeit, Selbstabwertung,



Niedergeschlagenheit, Einsamkeit, Traurigkeit, Antriebslosigkeit; Weinen, Rückzug, Angst u.a. sind die erfragten depressiven Merkmale. Als Bezugsraum dienen die letzten sieben Tage.

Auf der verbalen Ratingskala (VRS) von 1 (selten), 2 (manchmal), 3 (öfters) und 4 (meistens) kann der Patient jeweils über 20 Items beurteilen, ob die dort getroffene Aussage dem eigenen Befinden im Laufe der letzten Woche entsprochen hat. Bei 16 der 20 Items weist eine Beantwortung mit „meistens“ auf eine depressive Stimmung hin. Umgekehrt gepolt sind 4 Items. Mit ihnen wird durch die Antwort „selten“ Depressivität ausgedrückt. Bei Auswertung ergeben sich Rohwerte von 16 bis 60. Als cut-off Wert für eine mögliche depressive Erkrankung wird ein mittlerer Summenwert von 16 Punkten bei Frauen und 14 Punkte bei Männern angesehen, der cut-off Wert für eine relevante Depression liegt bei 23 (Radloff 1977). Zudem lässt sich ein Lügenkriterium mit den negativ gepolten Items (Summenwert *positive Items* minus 4 x Summenwert *negative Items*) bestimmen. Ist hier der Rohwert  $< -28$ , ist die Glaubwürdigkeit der Antworten in Frage gestellt.

Für diesen Test wird von den Autoren eine innere Konsistenz mit  $\alpha=0,89$  (für Schmerzpatienten mit  $\alpha=0,85$ ), die Testhalbierungs-Reliabilitätswerte mit ca.  $r=0,81$  angegeben. Die Korrelation der ADS mit anderen Verfahren erreichen Werte bis  $r=0,90$ . (Hautzinger und Bailer 1993).

### 3.6 Angewandte statistische Methoden

Die statistische Auswertung sowie die Erstellung der Grafiken erfolgte mit der Software SPSS® für Windows, Version 15.0 (SPSS Inc., U.S.A.). Der Ermittlung der statistischen Daten liegen Methoden der deskriptiven Statistik zugrunde. Diese erfolgte in zwei Bereichen. Zum einen als Auswertung der Antworten des Gesamtkollektivs und zum anderen als vergleichende Darstellung der Antworten der 3 Untergruppen Patienten eines Rheumatologen, Patienten eines Lupusforums sowie Mitglieder einer SLE-Selbsthilfegruppe.

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwerte dargestellt, Streumaße als Standardabweichungen berechnet. Die Überprüfung der Normalverteilung der kontinuierlichen Variablen wurde mittels des *Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests* (KSA-Test) und des

*Shapiro-Wilk-Tests* durchgeführt. Obwohl einige der getesteten Variablen keine Normalverteilung aufwiesen ( $p < 0,05$ ), konnte für andere Variablen eine Normalverteilung berechnet werden ( $p \geq 0,05$ ).

Aus diesem Grund wurden bei den Vergleichen der Stichproben Tests für normalverteilte Stichproben und nichtparametrische Tests für nicht normalverteilte Stichproben herangezogen: Beim Vergleich von 2 unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben kam zur Überprüfung der Signifikanz der *Mann-Whitney-U-Test* (U-Test) und bei mehr als 2 unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben der *Kruskal-Wallis-Test* (H-Test) zum Einsatz. Beim Vergleich von mehr als 2 unabhängigen, normalverteilten Stichproben fand die einfaktorielle Varianzanalyse (*analysis of variance*: ANOVA) Anwendung.

Der Korrelation zwischen 2 Parametern wurde durch den Korrelationskoeffizienten Rho nach *Spearman* und bei normalverteilten Daten nach *Pearson* berechnet.

Bei allen durchgeführten Tests erfolgte zudem die zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert  $< 0,05$  als statistisch signifikant angenommen wurde.

Grafisch dienen zur Veranschaulichung der Mittelwerte bei normalverteilten Stichproben Fehlerbalken, wobei als Streumaß aufgrund der großen Streubreite die Standardfehler aufgeführt werden. Mediane und Quartilsabstände bei nicht normalverteilten Stichproben werden in Form von Boxplots dargestellt. Während in den Boxen der Median sowie die 25.-75. Perzentile aufgetragen sind, entsprechen die T-Balken dem kleinsten und größten Wert, sofern diese keine Ausreißer bzw. Extremwerte sind. Die Ausreißer sind dabei Werte, die zwischen 1,5 bis 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen, und sind in den Grafiken als Kreise dargestellt, während Extremwerte, die mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box gemessen wurden, als Kreuzchen aufgetragen sind. Kategorisierte Daten wurden mit Hilfe von einfachen und gruppierten Balkendiagrammen grafisch dargestellt, während die Korrelationen in Form von Regressionsgeraden die in Streudiagramme aufgetragen wurden.

Zur Ermittlung der Reliabilität wurde für den FFbH-P die Ermittlung des Trennschärfenkoeffizienten und Cronbachs Alpha ( $\alpha$ ) zur Beurteilbar- und Brauchbarkeit von einzelnen Items bei Fragebögen herangezogen. Der Trennschärfenkoeffizient entspricht dem Korrelationskoeffizienten zwischen der Aufgabenantwort und dem Gesamtskalenwert

(Korrigierte Item-Skala-Korrelation). Damit ein Item gültig ist, sollte der Wert der korrigierten Item-Skala-Korrelation  $> 0,2$  sein. Für  $\alpha$  wird ein Wert von mindestens  $0,8$  gefordert, damit die Skala als hinreichend zuverlässig gesehen werden kann. Je stärker die einzelnen Items miteinander korrelieren, umso höher ist  $\alpha$  (Bühl 2008).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Auswertung des Screening Fragebogens

Zum Zeitpunkt der Befragung waren 2 von 58 Patienten nicht gehfähig. Auf fremde Hilfe bei der eigenen Versorgung waren 3 Teilnehmer angewiesen. Die Frage an die Patienten, ob sie zum Zeitpunkt der Befragung unter Schmerzen leiden würden sowie die Frage zu den Schmerzorten beantworteten alle Patienten. Hier waren Mehrfachnennungen möglich. 41 (70,69%) Teilnehmer bejahten Schmerzen, 17 (29,31%) antworteten mit Nein. Von den Personen, die Schmerzen verneinten, benannten nur 5 (8,62%) keinen einzigen Schmerzort. 15 (25,86%) Erkrankte waren zum Zeitpunkt der Befragung in einem aktiven Schub. Davon negierten 3 (5,17%) Patienten trotz Schub Schmerzen. 15 (25,86%) Personen machten zu der Frage, ob sie zurzeit einen Schub haben, keine Angabe. Die Prozentangaben beziehen sich auf n=58. Auf die Frage, ob jemals zusätzlich eine FMS diagnostiziert worden sei, antworteten 2 (3,44%) Patienten mit ja, bei 1 Patienten war es unklar, 38 (65,52%) verneinten. 17 (29,31%) Teilnehmer beantworteten die Frage nicht.

Körperregion	Betroffene Körperregionen gesamt (n=58)	Häufigkeit Anteil in Prozent (%)
Gelenke	48	83,76
Hand / Hände	38	65,52
Fuß / Füße	33	56,90
Beine	32	55,17
Arme	26	44,83
Kopf	19	32,75
Oberbauch	12	20,69
Unterbauch	11	18,97
Rücken / Wirbelsäule	7	12,07
Schultern	6	10,34
Nacken	4	6,90

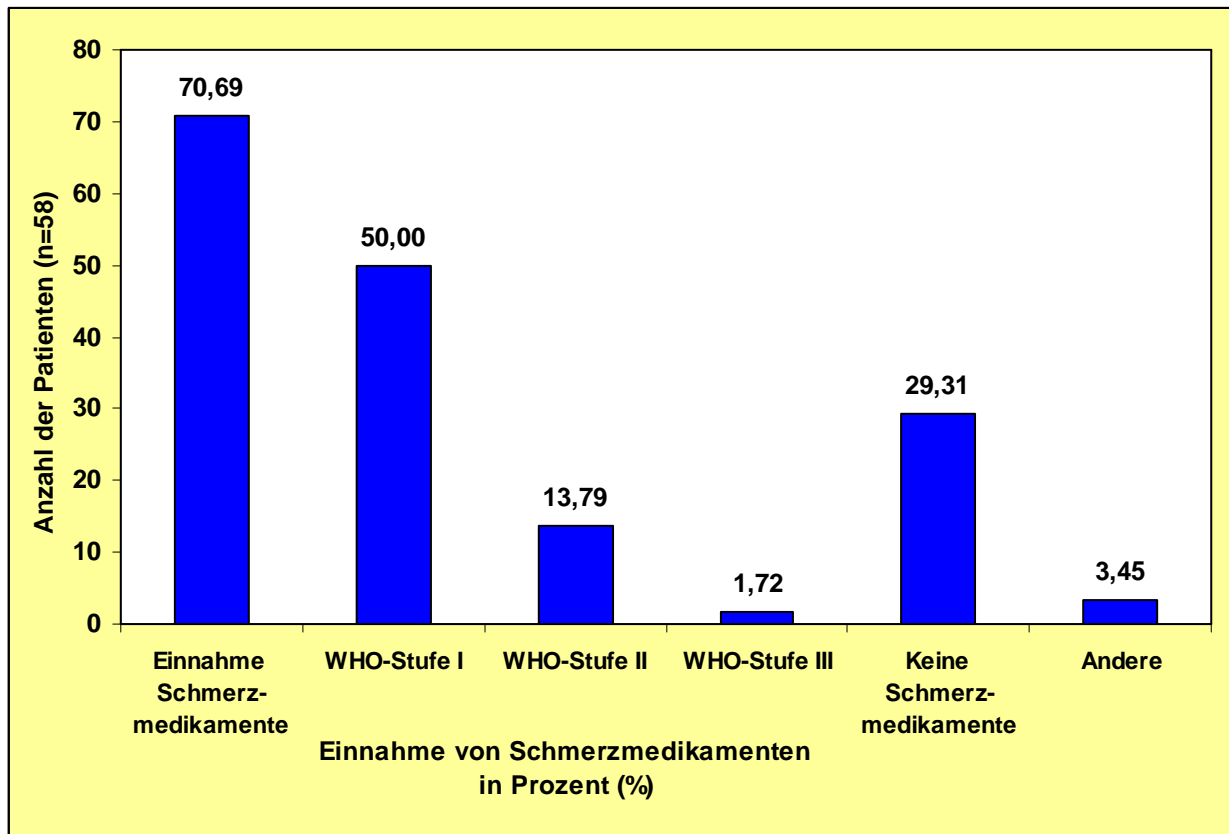
**Tab. 3:** Schmerzen der SLE-Patienten in unterschiedlichen Körperbereichen zum Zeitpunkt der Befragung (n=58)

Mit 83,76% waren die Gelenke bei den SLE-Patienten am meisten betroffen. Gefolgt von Schmerzen in Händen (65,52%) und Füßen (56,90%) (s. Tab. 3). Auch auf die Frage, welche Schmerzmedikamente die Patienten einnehmen, waren Mehrfachnennungen möglich. 41 (70,69%) von 58 Teilnehmern nahmen überhaupt Schmerzmedikamente. Davon wurden 30 (51,72%) nach WHO-Schema I der Stufentherapie, 8 (13,79%) nach WHO-Schema II und 1 (1,72%) nach WHO-Schema III der Stufentherapie behandelt. Hierbei handelt es sich um ein übersichtliches Schema, das von der WHO entwickelt, Schmerzmedikamente grundsätzlich in drei Stufen unterteilt: Stufe I: Nicht-opioide, Stufe II: schwach wirkende Opiate und Stufe III stark wirkende Opiate.

Ein Patient erhielt eine Kombination aus einem NSAR und zwei neuropathischen Schmerzmitteln. Ein Patient bevorzugte ein homöopathisches Mittel. Nur ein Patient erhielt Schmerzmittel (Tramadol und Diclofenac) in Retardform. 17,24% von 15 Teilnehmern im akutem Schub nahmen NSAR, 2 (3,45%) Opiode und 1 (1,72%) neuropathische Schmerzmittel. Gar keine Schmerzmedikamente nahmen 17 (29,31%) Teilnehmer, obwohl 8 (13,79%) davon Schmerzen angaben. Damit hatten 49 (84,48%) der Erkrankten zum Zeitpunkt der Befragung therapierte oder nicht therapierte Schmerzen (s. Übersicht Tab. 4).

Schmerzmedikament	Anzahl der Patienten, die das Medikament nehmen (n=41)	Anteil in Prozent (%)
<b>NSAR</b>		
Paracetamol	12	29,27
Metamizol	10	24,39
Diclofenac	10	24,39
Ibuprofen	9	22,00
ASS	6	14,63
Cox-2 Hemmer	6	14,63
Ketoprofen	1	2,43
Indometacin	1	2,43
Lornoxicam	1	2,43
Katadolon	1	2,43
<b>Opioide</b>		
Tramadol	5	12,21
Tilidin	4	9,76
Valoron (Naloxon/Tilidin)	1	2,43
Hydrocodon/Paracetamol	1	2,43
<b>Andere</b>		
Triptane	3	7,32
Gabapentin	1	2,43
Lyricea	1	2,43
Teufelskralle	1	2,43

**Tab. 4:** Art und Häufigkeit der durch die SLE-Patienten eingenommenen Schmerzmedikamente zum Zeitpunkt der Befragung (n=41)



**Abb. 4:** Einnahmeschemata (WHO-Stufen I-III) von Schmerzmedikamenten im Vergleich zur Häufigkeit der Einnahme sowie Nicht-Einnahme am Tag der Befragung

ACR Kriterium	Häufigkeit des betroffenen Symptoms gesamt (n=58)	Anteil in Prozent (%)
ANA	53	91,38
Arthritis	49	84,48
Photosensibilität	44	75,86
Schmetterlingserythem	41	70,69
Immundefizite	37	63,79
Hämolyse	32	55,17
Hautveränderungen	23	39,66
Schleimhautulzera	23	39,66
Serositis	22	37,93
Nierenbeteiligung	19	32,76
ZNS-Beteiligung	15	25,86

**Tab. 5:** Häufigkeit der durch die SLE-Patienten jeweils erfüllten ACR-Kriterien gesamt und in Prozent (n=58)

Die ACR-Kriterien wurden von allen Patienten erfüllt. Mit 91,38% war das ACR-Kriterium ANA und die Arthritis mit 84,48% am häufigsten vertreten. Nierenbeteiligung und ZNS-Beteiligung stellten die seltensten Merkmale dar. Voraussetzung für die Erfüllung der ACR-Kriterien war die Nennung von mindestens 4 von 11 Merkmalen.

#### 4.2 Auswertung Brief Pain Inventory Short Form

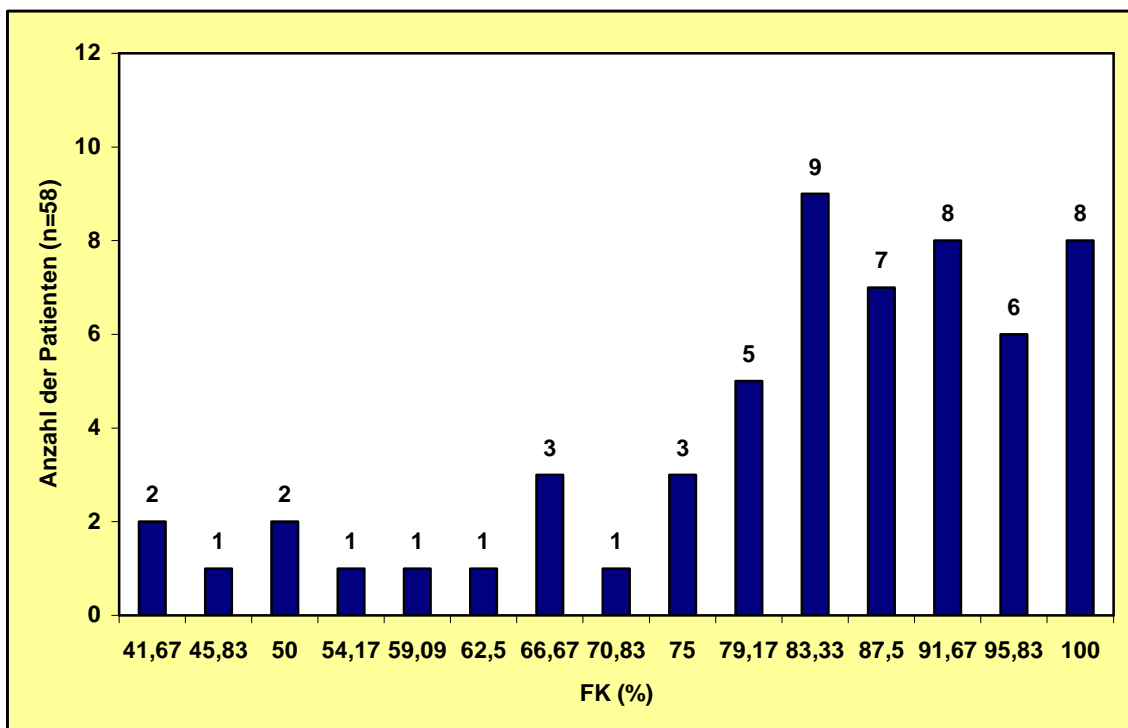
Die Auswertung des BPI-SF für alle 58 Patienten ergab für die Schmerzintensität (SI) einen mittleren Wert von 12,95 [SD=8,998, m=15,00], für die Schmerzbeeinträchtigung (SB) den Mittelwert von 23,29 [SD=8,998, m= 26,50] sowie für die schmerzlindernden Medikamente letzte 24h (SLM letzte 24h) den Mittelwert von 42,41 [SD=34,095, m= 50,00].



### 4.3 Auswertung Funktionsfragebogen Hannover Polyarthrititis

#### 4.3.1 Funktionskapazität

Die FK lag zwischen 41,67 und 100%, der Mittelwert war 82,20% [SD=15,683, m=85,41%]. Dabei unterschied sich die FK der Gruppe der Rheumatologen mit M=90,53% [SD=10,555, m=85,41%] und Selbsthilfegruppe mit M=82,50% [SD=17,006, m=83,33] von der Gruppe Lupusforum mit M=79,64% [SD=17,006, m=83,33], die eine geringere FK aufwies.



**Abb. 5:** Ermittelte Funktionskapazität (FK) der SLE-Patienten zum Befragungszeitpunkt

### 4.3.2 Reliabilität des Funktionsfragebogen Hannover Polyarthritits

Da sich die Anzahl der Items sowie einige wenige Antwortmodi vom FFbH-R unterscheiden, wurde die Anwendbarkeit des FFbH-P durch eine Reliabilitätsanalyse vorab untersucht. Bei dieser Analyse wurden der Trennschärfenkoeffizient sowie der Reliabilitätskoeffizient  $\alpha$  ermittelt. Von 58 SLE-Patienten beantwortete nur ein Patient Item 12 (öffentliche Verkehrsmittel) nicht. Dieser Wert wurde durch eine Mittelwertsubstitution, wie sie *Kohlmann und Raspe* für diesen Fall empfehlen, ermittelt. Dabei wird bei maximal zwei fehlenden Antworten pro Patient die erreichte Summe durch die jeweils maximal erreichbare Punktzahl dividiert (Kohlmann und Raspe 1996). Der Trennschärfenwert beträgt für alle 12 Items  $> 0,2$ , Cronbachs Alpha liegt bei  $\alpha=0,867$ . Da bei einzelnen Items eines QoL-Fragebogens ein Trennschärfenkoeffizient von mindestens 0,2 und ein  $\alpha$  von mindestens 0,8 gefordert wird, konnte damit die Zuverlässigkeit des FFbH-P als hoch eingestuft und die Ergebnisse des Fragebogens verwendet werden.

FFbH-P	Skalenmittelwert, wenn Item weggelassen	Skalenvarianz, wenn Item weggelassen	Korrigierte Item-Skala-Korrelation	$\alpha$ , wenn Item weggelassen
Brot streichen	17,93	12,924	0,378	0,867
Bett aufstehen	18,11	12,703	0,295	0,872
Hand schreiben	18,07	12,174	0,495	0,861
Wasserhähne aufdrehen	18,12	12,003	0,466	0,863
Strümpfe anziehen	18,11	11,703	0,630	0,852
Telefon mit Wählscheibe	17,95	12,372	0,592	0,857
Selbst waschen	18,05	11,622	0,714	0,848
10kg Gegenstand heben	18,65	10,910	0,613	0,854
100m schnell laufen	18,79	10,383	0,655	0,852
Wintermantel anziehen	18,05	11,801	0,647	0,852
Bücken	18,16	11,635	0,616	0,853
öffentliche Verkehrsmittel	18,09	11,224	0,631	0,852

**Tab. 6:** Ermittlung der Reliabilität des Funktionsfragebogen Hannover Polyarthritits (FFbH-P), Item-Skala-Statistiken

#### 4.4 Auswertung Allgemeine Depressionsskala

Nach Durchsicht der Fragebögen wurde eine Person der Lupus Selbsthilfegruppe wegen fehlender Angaben von der statistischen Auswertung des ADS ausgeschlossen. Daher wurden 57 Patienten in die Auswertung der ADS mit einbezogen. Diese erzielten einen mittleren Summenwert von 14,42 [SD=7,695, m=13,00].

30 (53,61%) SLE-Patienten waren bezüglich Depressionen unauffällig. 27 (47,39%) litten an Depressionen, davon 10 (17,24%) an einer relevanten Depression. Zwei der an Depression Erkrankten waren Männer.

##### 4.4.1 Lügenkriterium

Bei Berechnung des Lügenkriteriums des ADS erwiesen sich von 57 Patienten 11 (19,30%) Personen als unglaubwürdig, davon waren 10 Frauen und 1 Mann. Verteilt auf die drei Untergruppen, ergaben sich 3 unglaubwürdige Personen (n=11) als Patienten des Rheumatologen, 4 unglaubwürdige Personen (n=37) des Lupusforums sowie 3 unglaubwürdige Personen (n=9) der Selbsthilfegruppe.

#### 4.5 Kreuzkorrelation der Summen

Die drei Summen des BPI-SF Schmerzintensität (SI), Schmerzlinderung durch Medikamente der letzten 24 h (SLM letzte 24h) sowie Schmerzbeeinträchtigung (SB) sowie des FFbH-P und des ADS wurden auf Normalverteilung geprüft.

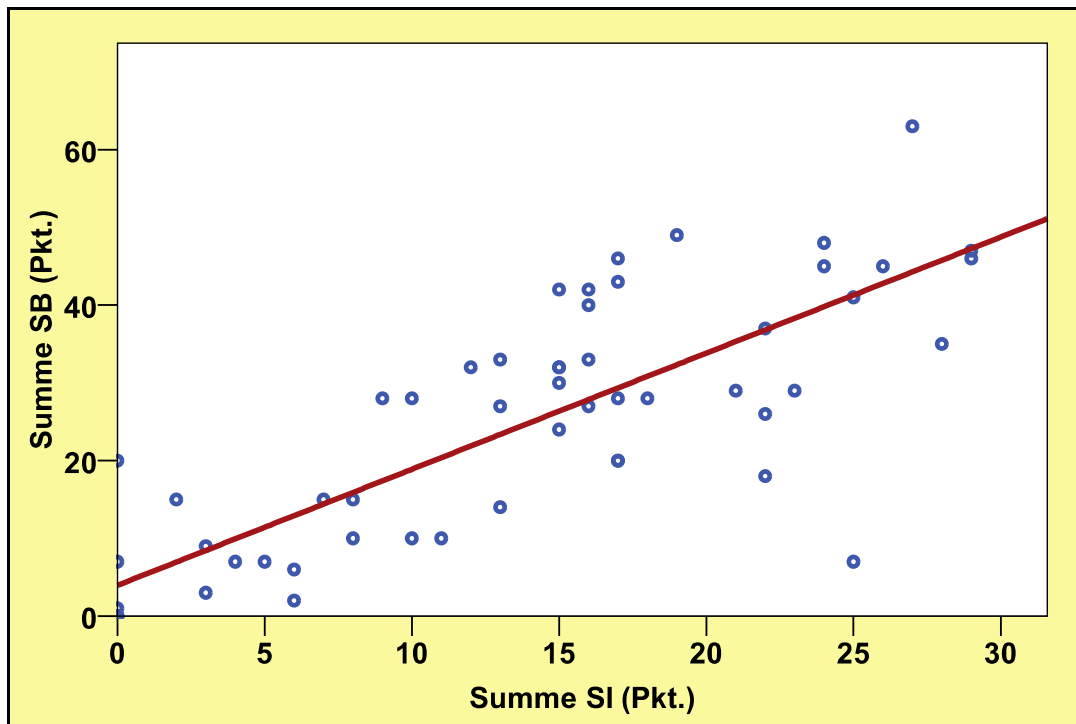
Die im Folgenden dargestellte Tabelle (Tab. 4.5) bietet eine Übersicht der 2-seitigen Signifikanzen (p) bei Kreuzkorrelation jeweils zweier Summen berechnet nach *Spearman-Rho* sowie *Pearson* (hier für Summe SI vs. Summe ADS).

Die höchste Korrelation zeigt die Summenkorrelation der Summe SI mit der Summe SB [r=0,804] mit einer hohen Signifikanz von  $p = <0,0001$ . Weitere mittlere bis geringere Korrelationen ergeben sich in absteigender Reihenfolge für die Summe SB mit der Summe ADS [r=0,613,  $p = <0,0001$ ], die Summe SI mit der Summe FFbH-P [r=-0,554,  $p = <0,0001$ ], die Summe SB mit der Summe FFbH-P [r=-0,551,  $p = <0,0001$ ] und der Summe SB mit der Summe SLM letzte 24h [r=0,386,  $p = 0,003$ ]. Für die Summe SI vs. Summe ADS zeigte sich eine mittlere Korrelation und ein hochsignifikantes Ergebnis [r=-0,512,  $p = <0,0001$ , n=57]. Als sehr gering erweisen sich die Korrelation der Summe SI

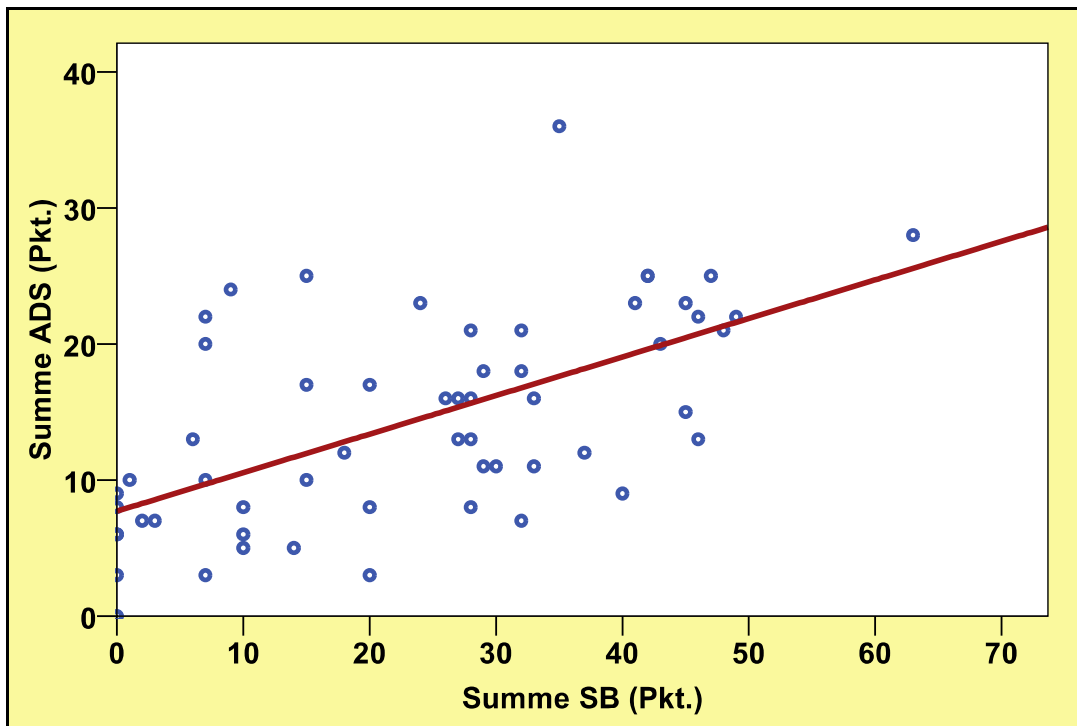
Summe SLM letzte 24h mit  $r=0,216$ , wohingegen  $p=0,103$  nicht signifikant ist, aber als Trend gewertet werden kann. Die Summe SLM letzte 24h korreliert sehr gering mit der Summe FFbH-P und zeigt keinerlei Signifikanz. [ $r=-0,109$ ,  $p=0,415$ ]. Auch die Korrelation der Summe SLM letzte 24h mit der Summe ADS ist ausgesprochen gering und ebenfalls nicht signifikant [ $r=0,166$ ,  $p=0,217$ ]. Die anschließende grafische Darstellung erfolgte nur für hohe Korrelationen zweier Summen mit signifikanten p-Werten.

<i>Spearman-Rho und Pearson (*)</i>		Summe SI (Pkt.)	Summe SLM letzte 24h (Pkt.)	Summe SB (Pkt.)	FK (%)	Summe ADS (Pkt.)
Summe SI (Pkt.)	r	1,00	0,216	0,804	-0,553	0,512 (*)
	p (2-seit.)	.	0,103	<0,0001	<0,0001	<0,0001 (*)
	n	58	58	58	58	57
Summe SLM letzte 24h (Pkt.)	r	0,216	1,00	0,386	-0,108	0,166
	p (2-seit.)	0,103	.	0,003	0,418	0,217
	n	58	58	58	58	57
Summe SB (Pkt.)	r	0,804	0,386	1,00	-0,550	0,613
	p (2-seit.)	<0,0001	0,003	.	<0,0001	<0,0001
	n	58	58	58	58	57
FK (%)	r	-0,553	-0,108	-0,550	1,00	-0,307
	p (2-seit.)	<0,0001	0,418	<0,0001	.	0,020
	n	58	58	58	58	57
Summe ADS (Pkt.)	r	0,512 (*)	0,166	0,613	1,00	1,00
	p (2-seit.)	<0,0001 (*)	0,217	<0,0001	0,020	.
	n	57	57	57	57	57

**Tab. 7:** Übersichtstabelle: Kreuzkorrelationen der Summen Schmerzintensität (SI), Schmerzlindernde Medikamente (SLM letzte 24h), Schmerzbeeinträchtigung (SB), Funktionskapazität (FK) und Allgemeine Depressionsskala (ADS)



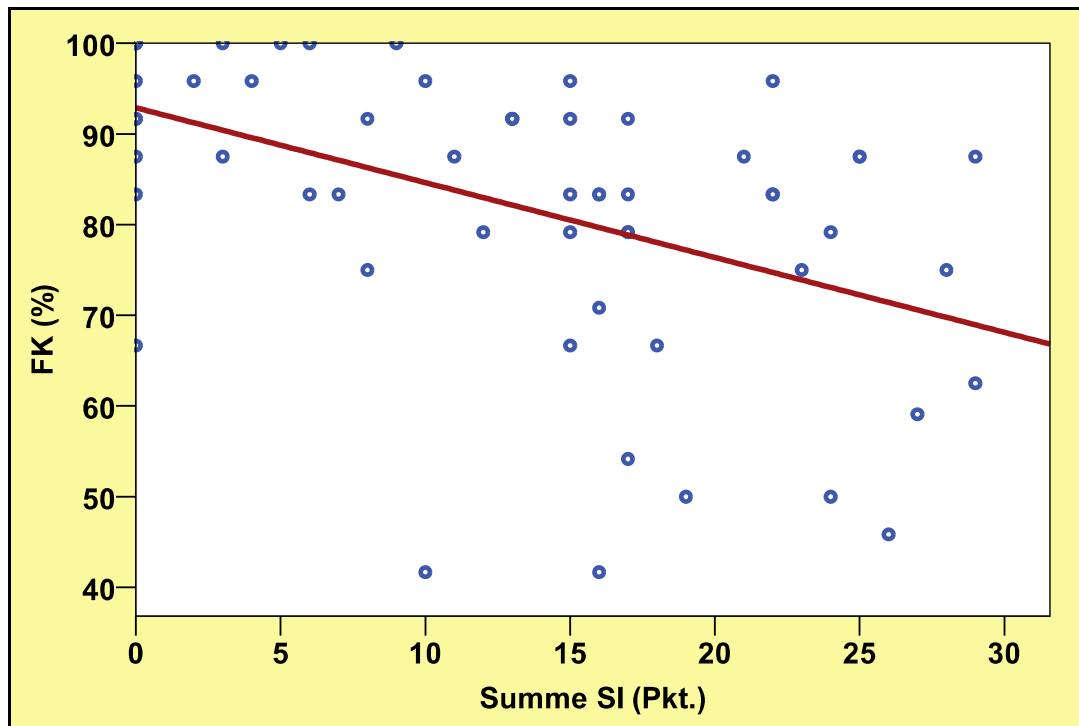
**Abb. 6:** Korrelation Summe Schmerzintensität (SI) (Pkt.) vs. Summe Schmerzbeeinträchtigung (SB) (Pkt.),  
r: 0,804, p (2-seitig): <0,0001, n=58



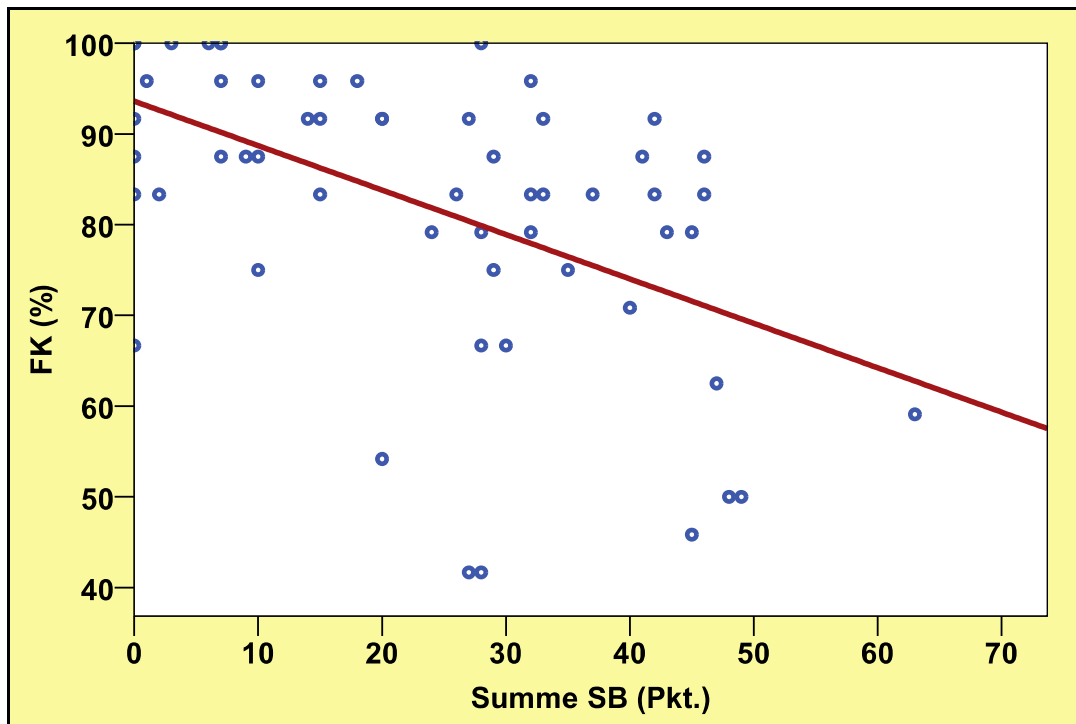
**Abb. 7:** Korrelation Summe Schmerzbeeinträchtigung (SB) (Pkt.) vs. Summe Allgemeine Depressionsskala (ADS) (Pkt.),  
r: 0,613, p (2-seitig): <0,0001, n=57

Eine Person der Lupus Selbsthilfegruppe wurde wegen fehlender Angaben von der statistischen Auswertung des ADS ausgeschlossen (siehe Kap. 4.4.).

Aus diesem Grund wurde nur bei der Erstellung der Kreuzkorrelation ebenfalls auf die Werte der Schmerzbeeinträchtigung (SB) der entsprechenden Person verzichtet, so dass sich hier eine Gesamtanzahl der Befragten von n=57 ergibt.

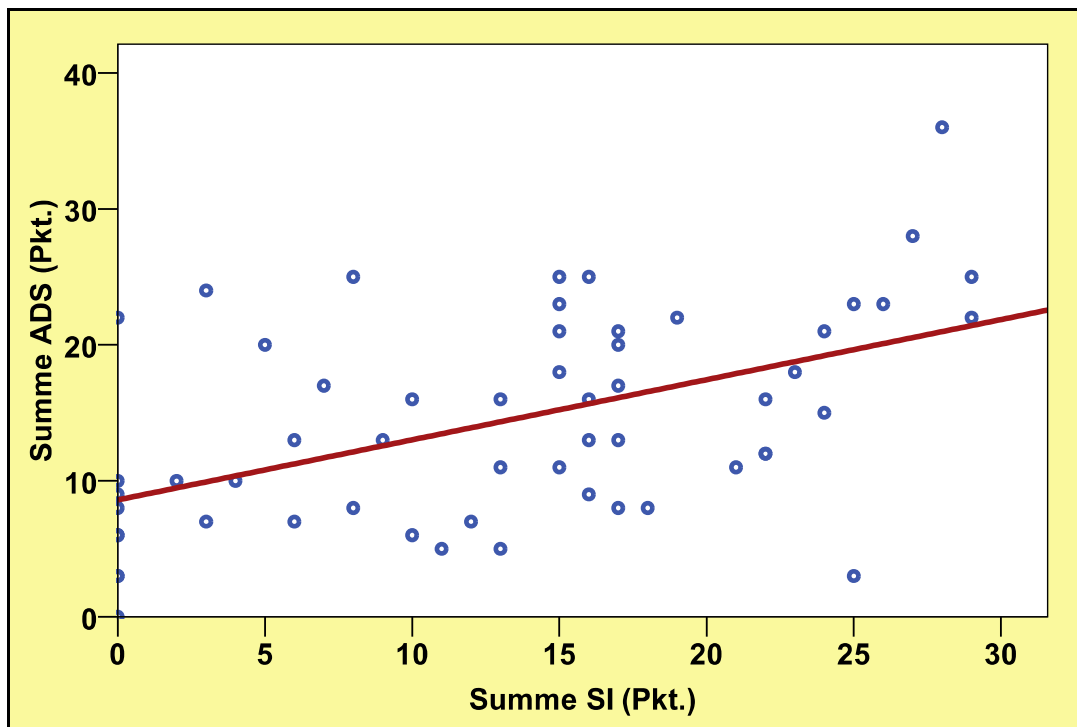


**Abb. 8:** Korrelation Summe Schmerzintensität (SI) (Pkt.) vs. Funktionskapazität (FK) (%),  
 $r: -0,553$ ,  $p$  (2-seitig):  $<0,0001$ ,  $n=58$



**Abb. 9:** Korrelation Summe Schmerzbeeinträchtigung (SB) (Pkt.) vs. Funktionskapazität (FK) (%),  
 $r: -0,550$ ,  $p$  (2-seitig):  $<0,0001$ ,  $n=58$

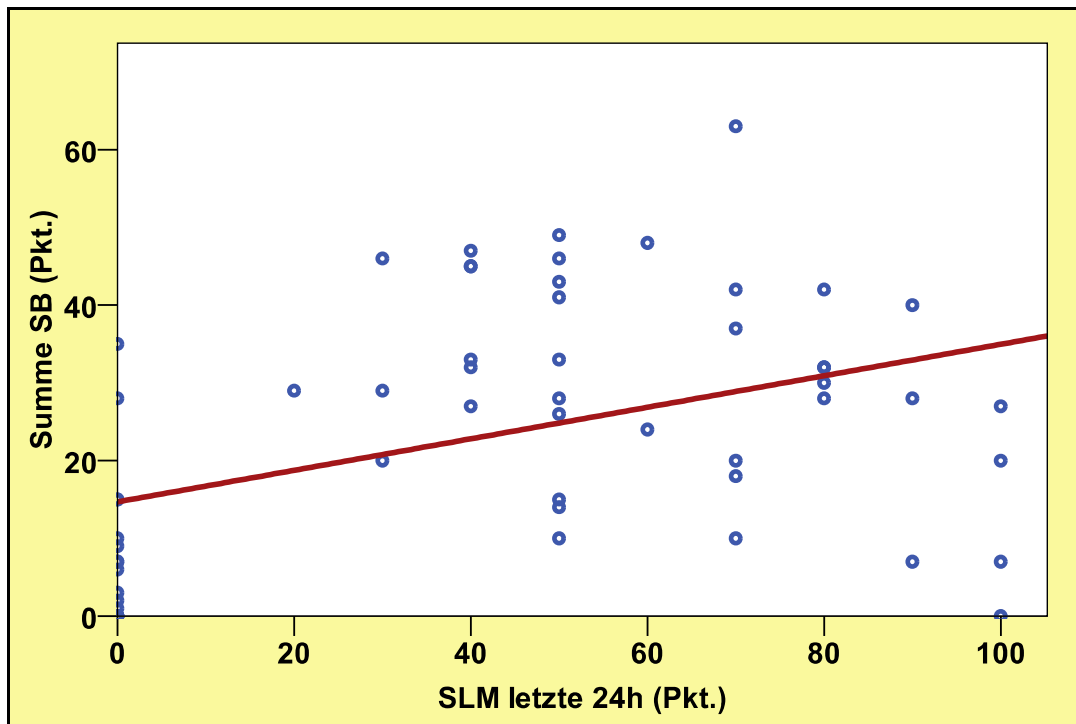




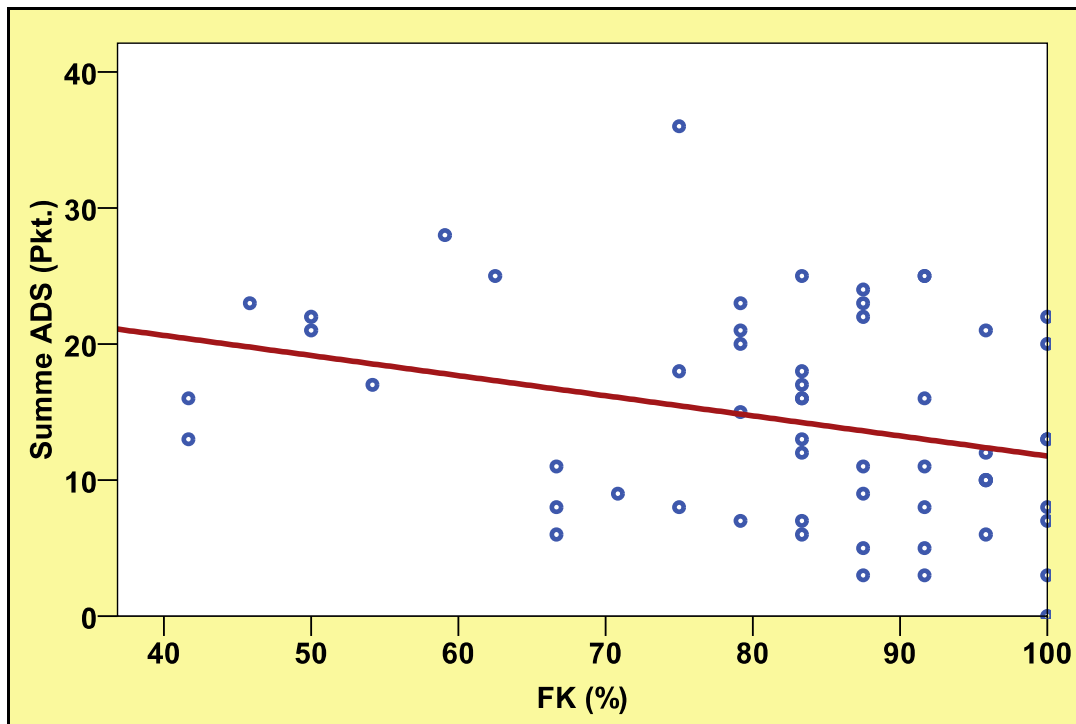
**Abb. 10:** Korrelation Summe Schmerzintensität (SI) (Pkt.) vs. Summe Allgemeine Depressionsskala (ADS) (Pkt.),  
 $r: 0,512$ ,  $p$  (2-seitig):  $<0,0001$ ,  $n=57$

Eine Person der Lupus Selbsthilfegruppe wurde wegen fehlender Angaben von der statistischen Auswertung des ADS ausgeschlossen (siehe Kap. 4.4.).

Aus diesem Grund wurde nur bei der Erstellung der Kreuzkorrelation ebenfalls auf die Werte der Schmerzintensität (SI) der entsprechenden Person verzichtet, so dass sich hier eine Gesamtanzahl der Befragten von  $n=57$  ergibt.



**Abb. 11:** Korrelation Summe Schmerzlindernde Medikamente letzte 24 h (SLM letzte 24h) (Pkt.) vs. Summe Schmerzbeeinträchtigung (SB) (Pkt.),  
r: 0,386, p (2-seitig): 0,003, n=58



**Abb. 12:** Korrelation Funktionskapazität (FK) (%) vs. Summe Allgemeine Depressionsskala (ADS) (Pkt.),  
 $r: -0,307$ ,  $p$  (2-seitig):  $0,020$ ,  $n=57$

Eine Person der Lupus Selbsthilfegruppe wurde wegen fehlender Angaben von der statistischen Auswertung des ADS ausgeschlossen (siehe Kap. 4.4.).

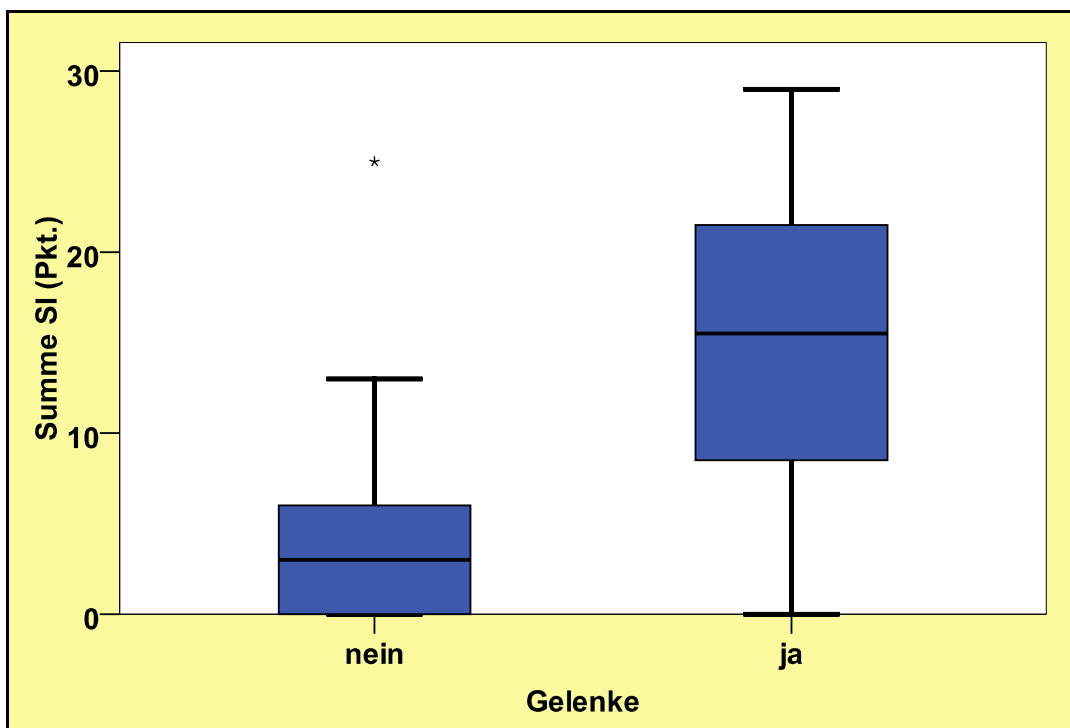
Aus diesem Grund wurde nur bei der Erstellung der Kreuzkorrelation ebenfalls auf die Werte der Funktionskapazität (FK) der entsprechenden Person verzichtet, so dass sich hier eine Gesamtanzahl der Befragten von  $n=57$  ergibt.

#### **4.6 Vergleich der SI bei unterschiedlicher Schmerzlokalisierung**

Im Folgenden werden der Mittelwert (M), die Standardabweichung (SD), der Standardfehler des Mittelwertes (SEM), der Median (m) sowie die Gesamtanzahl der SLE-Patienten (n) tabellarisch im Vergleich SI / Schmerzort aufgeführt. Signifikante Ergebnisse werden grafisch dargestellt.

Gelenke	M	SD	SEM	m	n
nein	5,60	7,961	2,517	3,00	10
ja	14,48	8,495	1,226	15,50	48
<b>Gesamt</b>	12,95	8,998	1,181	15,00	58

**Tab. 8:** Statistische Auswertung der Ja / Nein Antworten:  
Summe Schmerzintensität (SI) (Pkt.) bei Schmerzort Gelenke

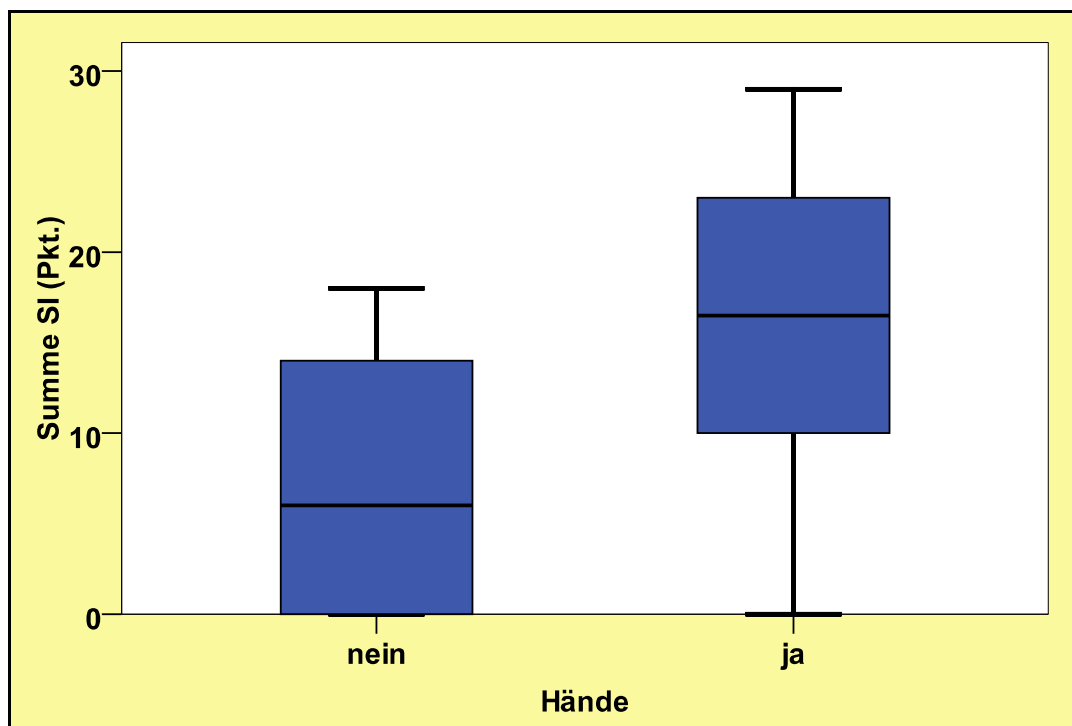


**Abb. 13:** Grafische Darstellung Ja / Nein Antworten:  
Summe Schmerzintensität (SI) (Pkt.) bei Schmerzort Gelenke

48 Patienten bejahten Schmerzen in den Gelenken [M=14,48, SD=8,495, SEM=1,226, m=15,50] im Gegensatz zu 10 Patienten, die keine Schmerzen angaben [M = 5,60, SD=7,961, SEM = 2,517, m = 3,00]. Der Vergleich der Summe SI mit dem Schmerzort Gelenke ergab nach Auswertung durch den *Mann-Whitney-U-Test* die Signifikanz von  $p=0,005$ .

Hände	M	SD	SEM	m	n
nein	7,35	6,823	1,526	6,00	20
ja	15,89	8,658	1,405	16,50	38
<b>Gesamt</b>	12,95	8,998	1,181	15,00	58

**Tab. 9:** Statistische Auswertung der Ja / Nein Antworten:  
Summe Schmerzintensität (SI) (Pkt.) bei Schmerzort Hände

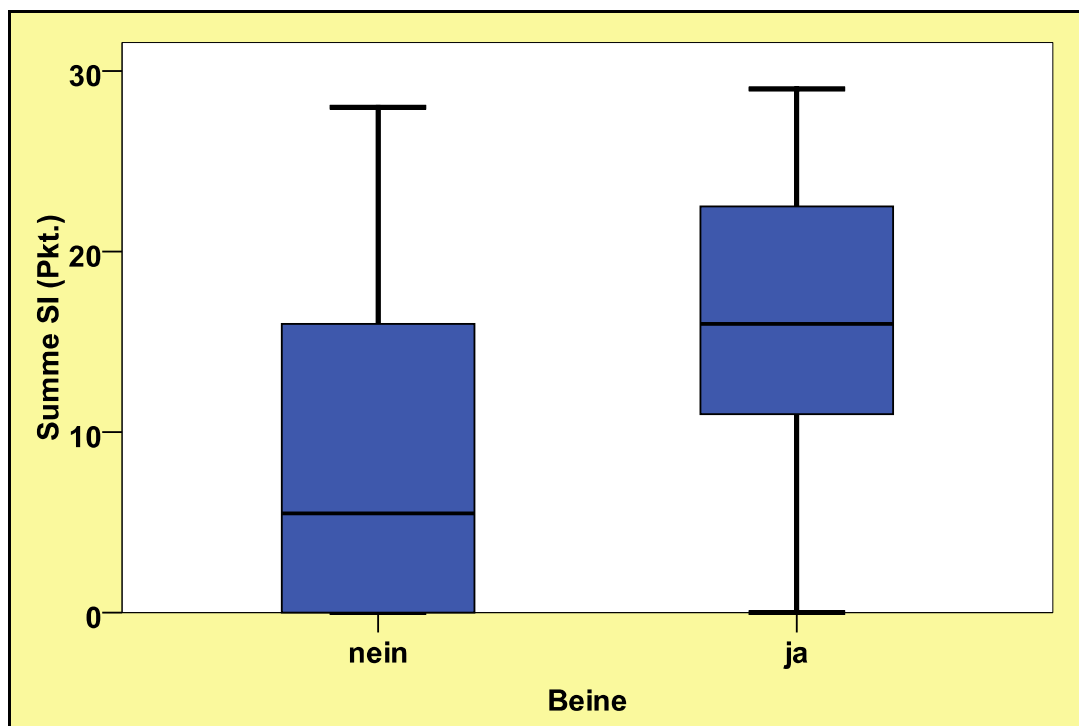


**Abb. 14:** Grafische Darstellung der Ja / Nein Antworten:  
Summe Schmerzintensität (SI) (Pkt.) bei Schmerzort Hände

Mit „Nein“ antworteten 20 Teilnehmer der Studie [M=7,35, SD=6,823, SEM=1,526, m=6,00] auf die Frage nach Schmerzen in den Händen. 38 Personen hingegen antworteten mit „Ja“ [M=15,89, SD=8,658, SEM=1,405, m=16,50]. Die Korrelation der Summe SI mit dem Schmerzort Hände war mit  $p = >0,001$  hochsignifikant.

Beine	M	SD	SEM	m	n
nein	8,81	8,900	1,745	5,50	26
ja	16,31	7,677	1,357	16,00	32
<b>Gesamt</b>	12,95	8,998	1,181	15,00	58

**Tab. 10:** Statistische Auswertung der Ja / Nein Antworten:  
Summe Schmerzintensität (SI) (Pkt.) bei Schmerzort Beine

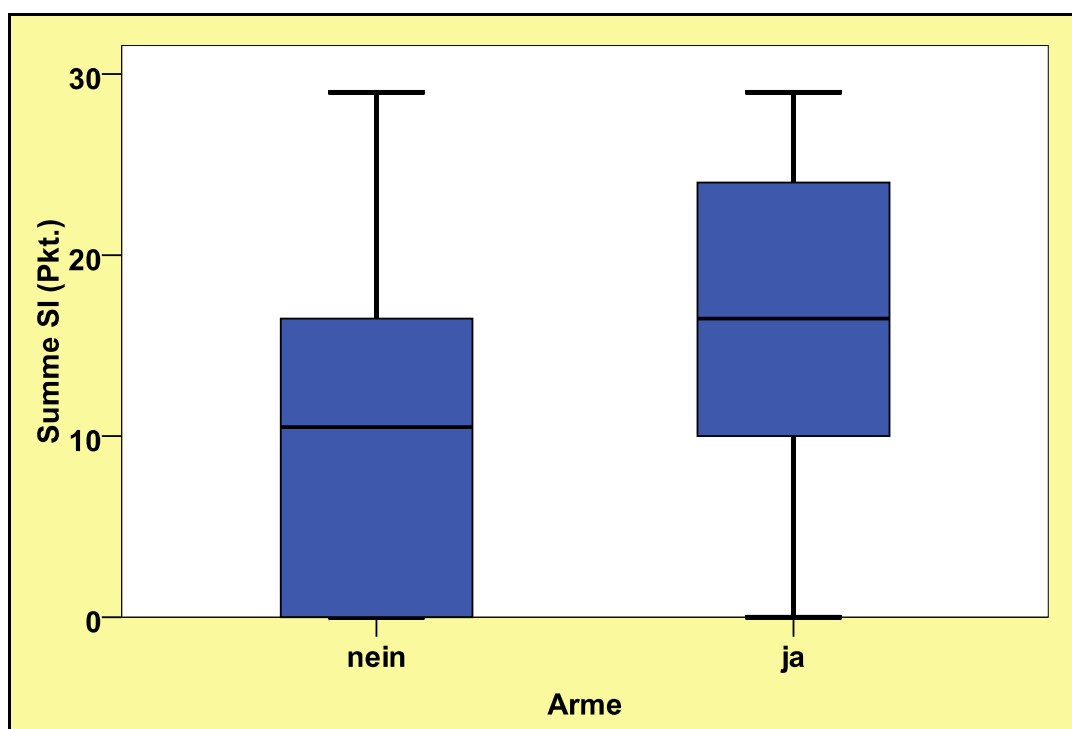


**Abb. 15:** Grafische Darstellung der Ja / Nein Antworten:  
Summe Schmerzintensität (SI) (Pkt.) bei Schmerzort Beine

Der Schmerzort Beine wurde von 26 Patienten verneint [M=8,81, SD=8,900, SEM=1,745, m=5,50] und bei 32 als schmerzhaft angegeben [M=16,31, SD=7,677, SEM=1,357, m=16,00]. Für die Summe SI mit dem Schmerzort Beine ergab sich die Signifikanz von  $p=0,002$ .

Arme	M	SD	SEM	m	n
nein	9,97	8,863	1,567	10,50	32
ja	16,62	7,864	1,542	16,50	26
<b>Gesamt</b>	12,95	8,998	1,181	15,00	58

**Tab. 11:** Statistische Auswertung der Ja / Nein Antworten:  
Summe Schmerzintensität (SI) (Pkt.) bei Schmerzort Arme



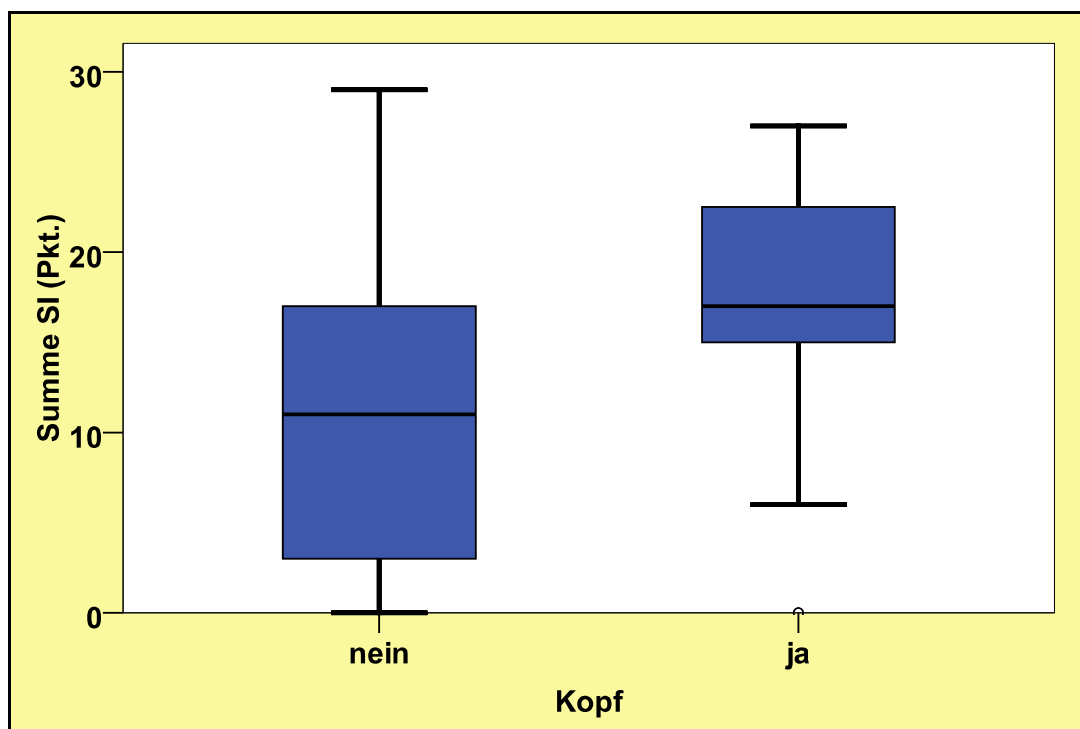
**Abb. 16:** Grafische Darstellung der Ja / Nein Antworten:  
Summe Schmerzintensität (SI) (Pkt.) bei Schmerzort Arme

Beim Schmerzort Arme gaben 32 [M=9,97, SD=8,863, SEM=1,567, m=10,50] die Antwort „Nein“, die Antwort „Ja“ 26 Teilnehmer [M=16,62, SD=7,864, SEM=1,542, m=16,50]. Daraus ergab sich die Korrelation der Summe SI mit dem Schmerzort Arme mit einer Signifikanz von  $p=0,005$ .



Kopf	M	SD	SEM	m	n
nein	11,23	9,031	1,446	11,00	39
ja	16,47	8,044	1,845	17,00	19
<b>Gesamt</b>	12,95	8,998	1,181	15,00	58

**Tab. 12:** Statistische Auswertung der Ja / Nein Antworten :  
Summe Schmerzintensität (SI) (Pkt.) bei Schmerzort Kopf



**Abb. 17:** Grafische Darstellung der Ja / Nein Antworten:  
Summe Schmerzintensität (SI) (Pkt.) bei Schmerzort Kopf

39 SLE-Patienten verneinten Kopfschmerzen [M=11,23, SD=9,031, SEM=1,446, m=11,00], während 19 diese bejahten [M=16,47, SD=8,044, SEM=1,845, m=17,00]. Die Signifikanz der Summe SI mit dem Schmerzort Kopf lag bei  $p=0,030$ .

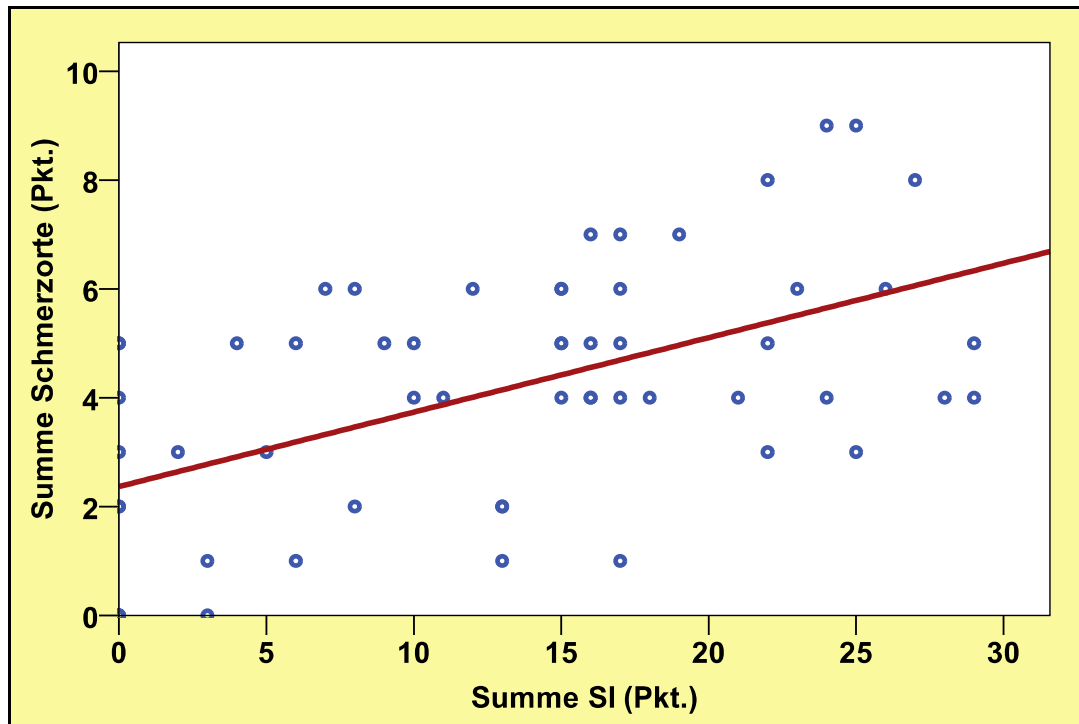
Bei zwei weiteren Schmerzorten, die mit SI korreliert wurden, konnten zwar Trends (Füße  $P=0,066$ ; Unterbauch  $P=0,072$ ), aber keine Signifikanzen festgestellt werden.

Zudem waren die dem Schmerz zustimmenden Stichproben für die Schmerzorte Rücken ( $n=7$ ), Schultern ( $n=6$ ), Nacken ( $n=4$ ) und Hüfte ( $n=2$ ) im Vergleich zu den negierenden zu klein, um statistisch relevante Aussagen treffen zu können. Aus diesem Grund wurde auf eine grafische Darstellung verzichtet.

Schmerzort	p
Füße	0,066
Oberbauch	0,184
Unterbauch	0,072
Rücken	0,565
Schultern	0,398
Nacken	0,406
Hüfte	0,623
Muskeln	0,416

**Tab. 13:** Übersicht der Signifikanzen ( $p$ ) bei weiteren genannten Schmerzorten

#### 4.6.1 Korrelation der Summe SI versus der Summe Schmerzorte



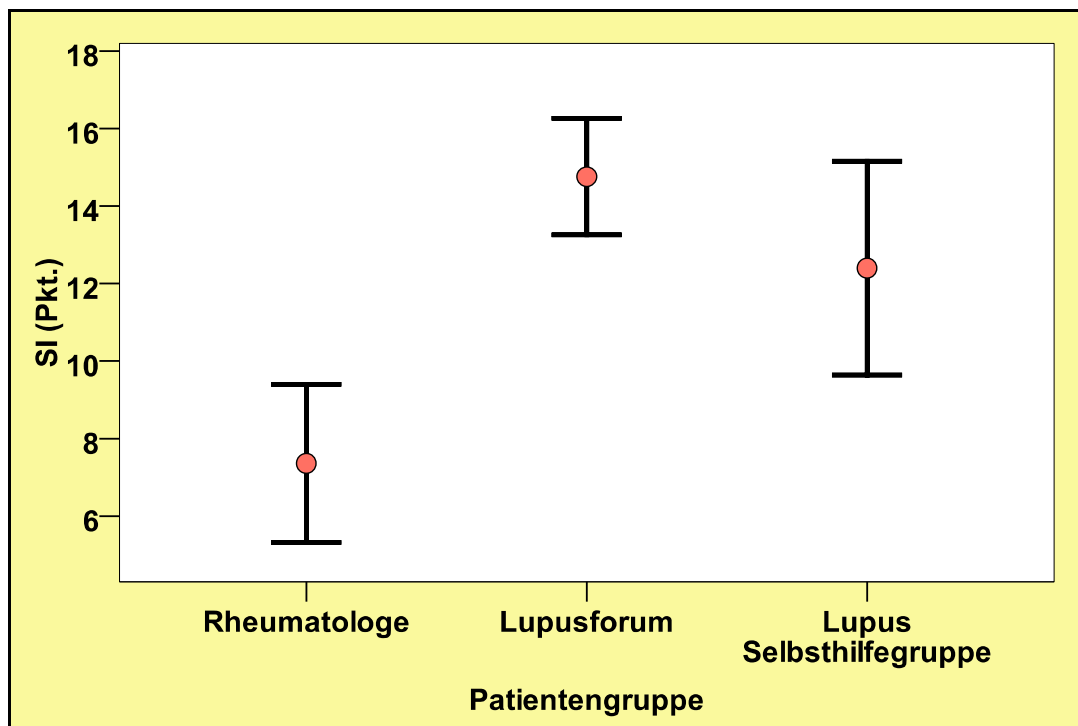
**Abb. 18:** Korrelation Summe Schmerzintensität (SI) (Pkt.) vs. Summe Schmerzorte (Pkt.),  
 $r: 0,490$ ,  $p$  (2-seitig):  $>0,001$ ,  $n=58$

Die Berechnung der Korrelation erfolgte nach *Spearman Rho* für nicht normal verteilte Stichproben. Der Korrelationskoeffizient betrug  $r=0,490$  und war damit gering korreliert bis mittel, während die  $p= >0,001$  hochsignifikant bei  $n=58$  war.

#### 4.7 Vergleich der 3 Subgruppen in Bezug auf die Summen

Patientengruppe	M	SD	SEM	m	n
Rheumatologe	7,36	6,757	2,037	6,00	11
Lupusforum	14,76	9,139	1,502	15,00	37
Lupus-Selbsthilfegruppe	12,40	8,720	2,758	14,50	10
<b>Gesamt</b>	<b>12,95</b>	<b>8,998</b>	<b>1,181</b>	<b>15,00</b>	<b>58</b>

**Tab. 14:** Statistische Auswertung der drei Patientensubgruppen:  
Summe Schmerzintensität (SI) (Pkt.)

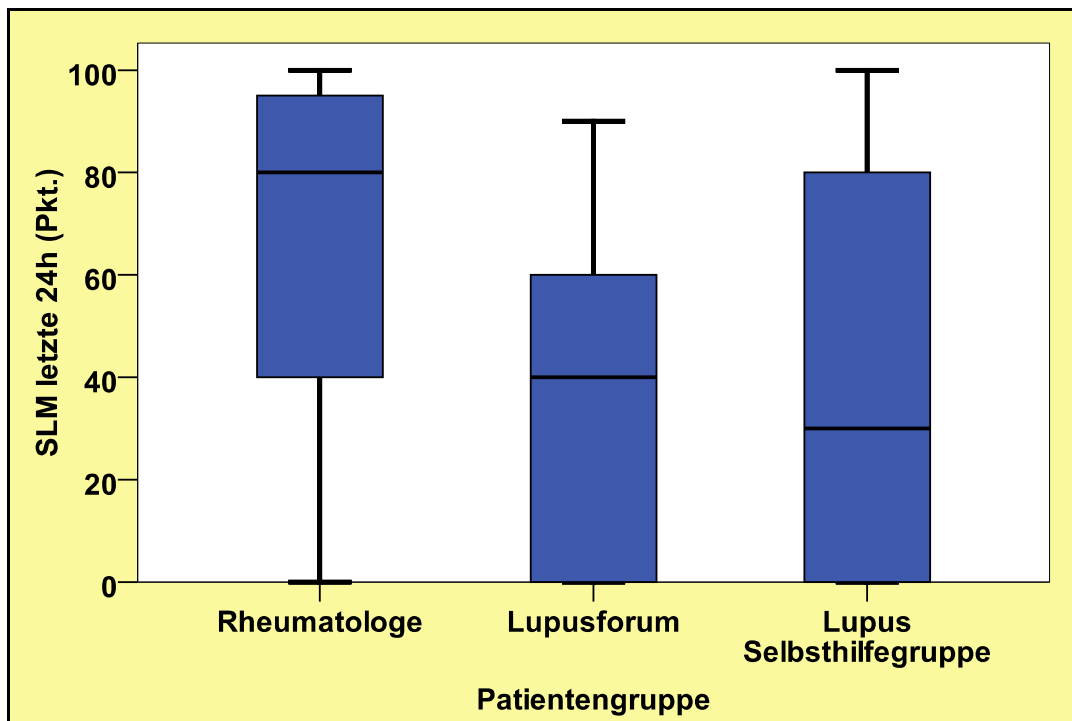


**Abb. 19:** Grafischer Vergleich der drei Patientensubgruppen:  
Summe Schmerzintensität (SI) (Pkt.)

Die Patientengruppe des Rheumatologen zeigte bei der SI mit  $M=7,36$  [ $SD=6,757$ ,  $m=6,00$  bei  $n=11$ ] den niedrigsten Wert. Deutlich höher fielen mit  $M=14,76$  [ $SD=9,139$ ,  $m=15,00$  bei  $n=37$ ] bei Patienten des Lupusforums und  $M=12,40$  [ $SD=8,720$ ,  $m=14,50$  bei  $n=10$ ] bei Patienten der Selbsthilfegruppe aus. Mit der einfaktoriellen ANOVA wurde  $p=0,053$  ermittelt, der nicht signifikant jedoch einen klaren Trend aufzeigte.

Patientengruppe	M	SD	SEM	m	n
Rheumatologe	61,82	38,423	11,585	80,00	11
Lupusforum	37,03	29,046	4,775	40,00	37
Lupus-Selbsthilfegruppe	41,00	42,019	13,287	30,00	10
<b>Gesamt</b>	<b>42,41</b>	<b>34,095</b>	<b>4,477</b>	<b>50,00</b>	<b>58</b>

**Tab. 15:** Statistische Auswertung der drei Patientensubgruppen: Schmerzlindernde Medikamente letzte 24 h (SLM letzte 24h) (Pkt.)

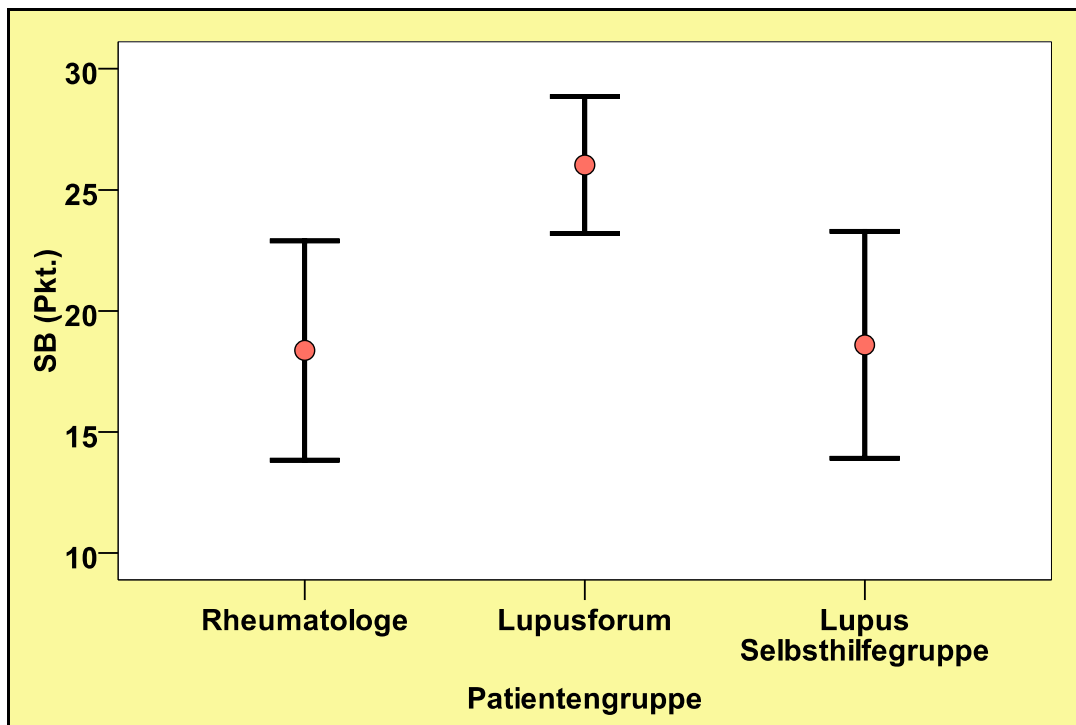


**Abb. 20:** Grafischer Vergleich der drei Patientensubgruppen: Schmerzlindernde Medikamente letzte 24 h (SLM letzte 24h) (Pkt.)

Hinsichtlich der SLM letzte 24h ließen sich deutliche Unterschiede feststellen. So hatten die Patienten des Rheumatologen einen Mittelwert von  $M=61,82$  [ $SD=38,423$ ,  $m=80,00$  bei  $n=11$ ] im Vergleich zu den Patienten des Lupusforum  $M=37,03$  [ $SD=29,046$ ,  $m=40,00$  bei  $n=37$ ] und den Patienten der Selbsthilfegruppe  $M=41,00$  [ $SD=42,019$ ,  $m=30,00$  bei  $n=10$ ]. Mit dem H-Test ließ sich bezüglich dieser beschriebenen Unterschiede kein signifikanter, da  $p=0,109$ , aber ein deutlicher Trend nachweisen.

Patientengruppe	M	SD	SEM	m	n
Rheumatologe	18,36	15,002	4,523	15,00	11
Lupusforum	26,03	17,205	2,829	28,00	37
Lupus-Selbsthilfegruppe	18,60	14,819	4,686	23,50	10
<b>Gesamt</b>	<b>23,29</b>	<b>16,569</b>	<b>2,176</b>	<b>26,50</b>	<b>58</b>

**Tab. 16:** Statistische Auswertung der drei Patientensubgruppen:  
Summe Schmerzbeeinträchtigung (SB) (Pkt.)

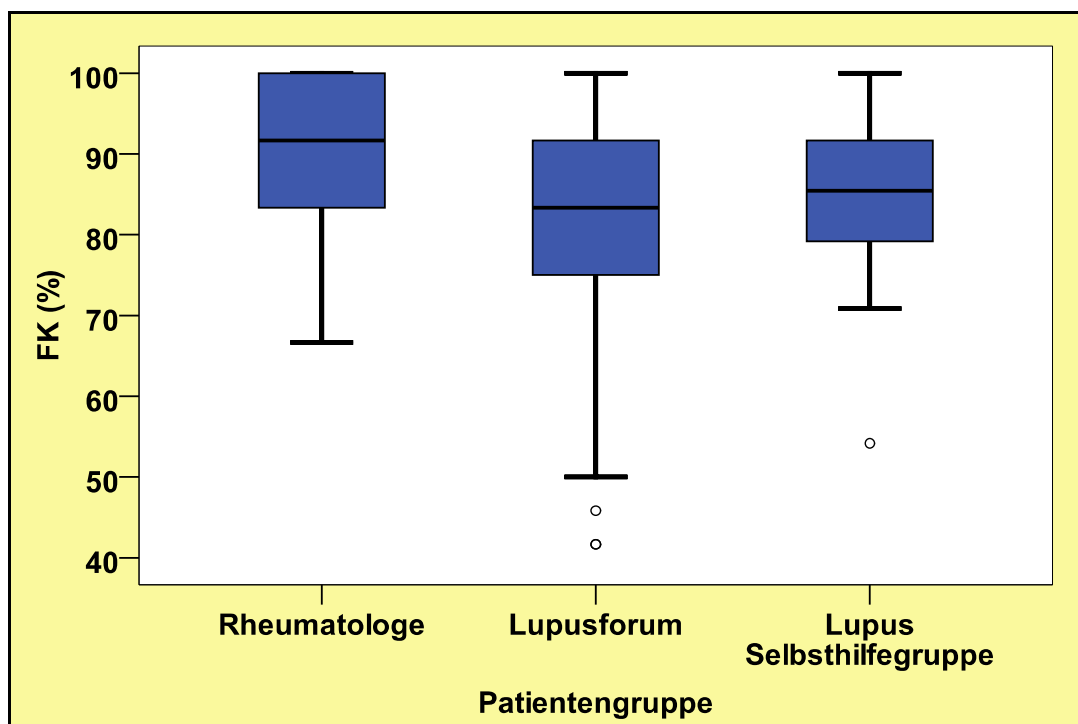


**Abb. 21:** Grafischer Vergleich der drei Patientensubgruppen:  
Summe Schmerzbeeinträchtigung (SB) (Pkt.)

Bei der SB hatten die Patienten des Lupusforum die höchsten Werte [M=26,03, SD=17,205, m=28,00 bei n=37] gefolgt von der Selbsthilfegruppe [M=18,60, SD=14,819, m=23,50 bei n=10] und den Patienten des Rheumatologen [M=18,36, SD=15,002, m=15,00 bei n=11]. Die einfaktorielle ANOVA ergab mit  $p = 0,252$  keine Signifikanz.

Patientengruppe	M	SD	SEM	m	n
Rheumatologe	90,5303	10,55589	3,18272	91,6667	11
Lupusforum	79,6376	17,00669	2,79588	83,3333	37
Lupus-Selbsthilfegruppe	82,5000	12,85004	4,06354	85,4167	10
<b>Gesamt</b>	<b>82,1970</b>	<b>15,68312</b>	<b>2,05930</b>	<b>85,4167</b>	<b>58</b>

**Tab. 17:** Statistische Auswertung der drei Patientensubgruppen:  
Funktionskapazität (FK) (%)

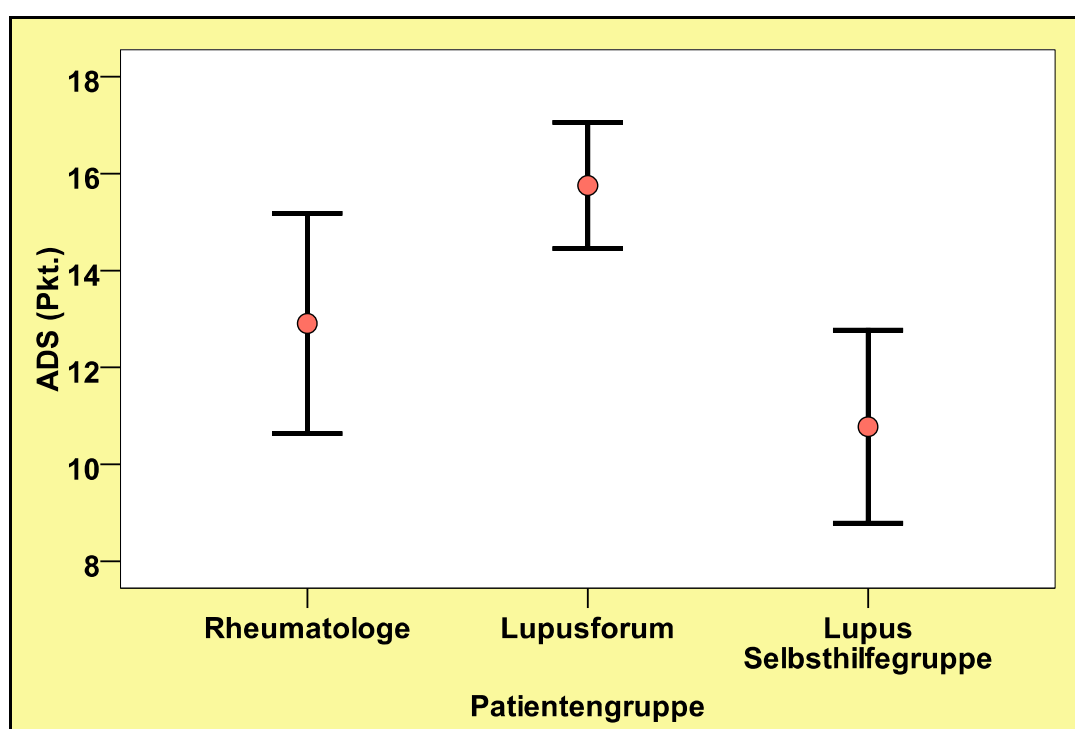


**Abb. 22:** Grafischer Vergleich der drei Patientensubgruppen:  
Funktionskapazität (FK) (%)

Leicht erhöhte Funktionalität erwies die Gruppe des Rheumatologen [M=21,73, SD=2,533, m=22,00 bei n=11] gegenüber den anderen beiden Gruppen Lupusforum [M=19,08, SD=4,126, m=20,00 bei n=37] und Selbsthilfegruppe [M=19,80, SD=3,084, m=20,50 bei n=10]. Auch der hier mit dem H-Test ermittelte p-Wert erwies sich, als nicht signifikant, zeigte jedoch mit  $p=0,100$  einen klaren Trend.

Patientengruppe	M	SD	SEM	m	n
Rheumatologe	12,91	7,529	2,270	13,00	11
Lupusforum	15,76	7,911	1,300	16,00	37
Lupus-Selbsthilfegruppe	10,78	5,974	1,991	9,00	9
<b>Gesamt</b>	<b>14,42</b>	<b>7,695</b>	<b>1,019</b>	<b>13,00</b>	<b>57</b>

**Tab. 18:** Statistische Auswertung der drei Patientensubgruppen:  
Summe Allgemeine Depressionsskala (ADS) (Pkt.)



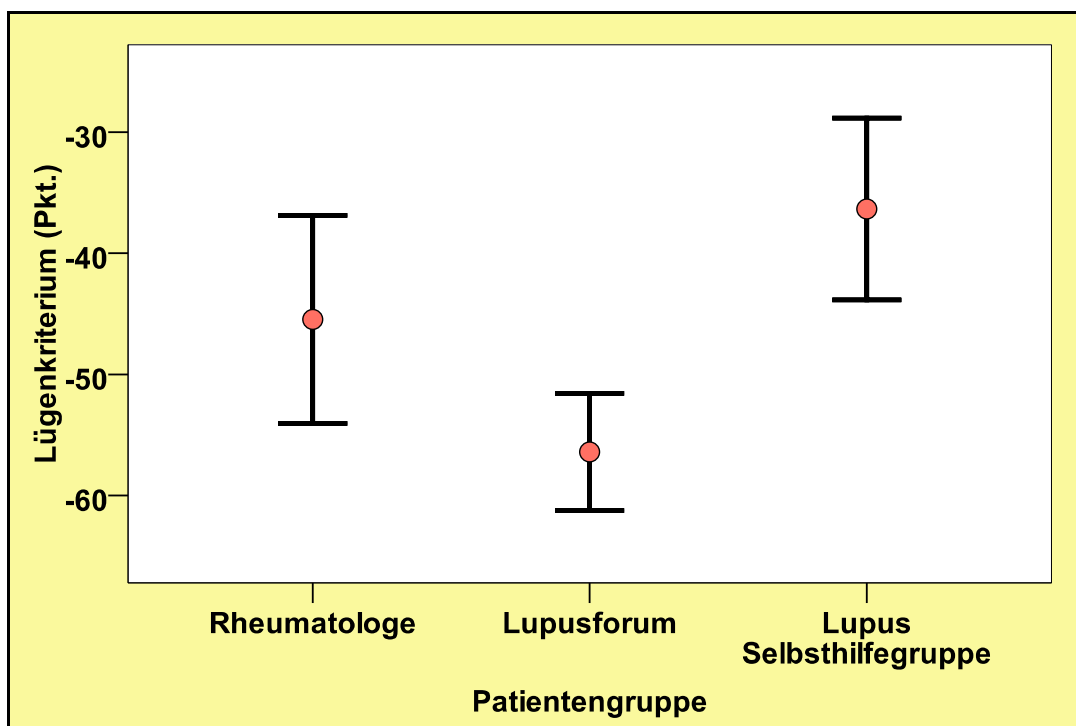
**Abb. 23:** Grafischer Vergleich der drei Patientensubgruppen:  
Summe Allgemeine Depressionsskala (ADS) (Pkt.)

Die Summe der ADS war bei Patienten des Lupusforum [M=15,76, SD=7,911, m=16,00 bei n=37] deutlich erhöht, gefolgt von den Patienten des Rheumatologen [M=12,91, SD=7,529, m=13,00 bei n=11] und den Patienten der Selbsthilfegruppe [M=10,78, SD=5,974, m=9,00 bei n=9]. Es erwies sich jedoch keine Signifikanz, da  $p=0,170$ .



Patientengruppe	M	SD	SEM	m	n
Rheumatologe	-45,45	28,518	8,598	-43,00	11
Lupusforum	-56,41	29,410	4,835	-53,00	37
Lupus-Selbsthilfegruppe	-36,33	22,533	7,511	-28,00	9
Gesamt	-51,12	28,874	3,824	-48,00	57

**Tab. 19:** Statistische Auswertung der drei Patientensubgruppen: Lügenkriterien (Pkt.)



**Abb. 24:** Grafischer Vergleich der drei Patientensubgruppen: Lügenkriterium (Pkt.)

Die Berechnung der durch die Formel errechneten Lügenkriterien ergab jedoch trotz geringer Stichprobe die höchste Tendenz der Lupus-Selbsthilfegruppe eine unwahre Aussage zu treffen [M=-36,33, SD=22,533, m=-28,00 bei n=9], gefolgt von den Patienten des Arztes [M=-45,45, SD=28,518, m=-43,00 bei n=11] und im deutlich niedrigeren Bereich das Lupusforum [M=-56,41, SD=29,410, m=-53,00 bei n=37]. Der nach der einfaktoriellen ANOVA errechnete p-Wert war zwar mit  $p=0,134$  deutlich niedriger, aber ebenfalls nicht signifikant.

## 5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die Nullhypothese ( $H_0$ ) aufgestellt, dass Schmerzen keinen Einfluss auf die HRQoL von SLE-Patienten haben. Zudem wurde die Abhängigkeit zwischen den Dimensionen Schmerz und Depression sowie Schmerz und verminderter Funktionalität im Hinblick auf eine Verschlechterung der HRQoL bei SLE untersucht.

### 5.1 Einfluss von Schmerzen auf die HRQoL

Mit 70,69% lag der Anteil der SLE-Patienten, die Schmerzen angaben, auf einem sehr hohen Niveau. Häufigste Schmerzen wurden in den Gelenken (83,76%) sowie Händen (65,52%) und Füßen (56,90%) benannt. Als signifikant schmerzhaft erwiesen sich insbesondere die Schmerzorte Gelenke, Hände, Beine, Arme und Kopf, während für die Füße – entgegen der häufigen Nennung – lediglich ein Trend aufgezeigt werden konnte. Die ermittelten Ergebnisse decken sich mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen (siehe Kap. 2.1.4 und Tab. 1). Der Vergleich Summe SI vs. Schmerzort war mit  $r=0,490$  gering bis mittel korreliert und hochsignifikant. Alle weiteren Schmerzorte wurden von den Patienten über den Fragebogen hinaus zusätzlich benannt und wiesen zu geringe Stichproben auf, um eine klare Aussage treffen zu können.

In der Literatur gibt es bisher keine Angaben zur Anwendung des BPI-SF bei SLE-Patienten. Jedoch gilt, je höher die Summenwerte, desto größer sind die gemessenen Schmerzen. Bei einer maximal zu erreichenden Summe SI von 40 war  $m=15$  [SD=8,998], bei der Höchstzahl von 70 der Summe SB, lag  $m$  bei 26,50 [SD=16,569], wobei die SLM letzte 24h mit einem  $m=50$  [SD=34,095] angegeben wurde. Damit liegt die SI im unteren, die SB im mittleren Bereich. Aufgrund der hohen SD bei den SLM letzte 24h, muss von einer stark variablen Medikamenteneinnahme ausgegangen werden. Weiterhin ergab sich eine sehr hohe Korrelation sowie Signifikanz bei der Summe SI vs. Summe SB, so dass vermutlich beide einander bedingen. Zusätzliche Korrelationen sowie signifikante Ergebnisse erwiesen sich bezüglich der SI sowie der SB mit der FK. Das lässt die Aussage zu, dass Schmerzen einen Einfluss auf die Funktionalität bei SLE-Patienten ausüben.

*Becker und Mitarbeiter* untersuchten in einem multidisziplinärem Schmerzzentrum chronische Schmerzpatienten und fanden bedeutsame Einschränkungen sowohl des körperlichen als auch des seelischen und sozialen Wohlbefindens. Sie kamen zu dem Schluss, dass chronische Schmerzpatienten im Vergleich zu anderen Patientengruppen die geringste HRQoL besitzen (Becker et al. 1997). Laut *Basler* sinkt zudem das Wohlbefinden von Patienten mit fortschreitender Chronifizierung (Basler 1999). Die schlechteste QoL wird in diesem Zusammenhang für Arthrose des Knies, rheumatoide Arthritis (RA) und FMS berichtet (Ozcecin et al. 2007, Picavet und Hoeymans 2004). Die vorliegende Arbeit zeigt jetzt, dass SLE, als Erkrankung des rheumatischen Formenkreises, ebenfalls zu diesem Bereich zählt und Arthralgien und die daraus resultierenden Schmerzen auch im untersuchten Gesamtkollektiv eine große Rolle bei der Beeinflussung der HRQoL spielen.

## **5.2 Weitere Einflussfaktoren auf die HRQoL**

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer des untersuchten Gesamtkollektivs lag bei 13,7 Jahren, wobei die Spanne zwischen 1 bis 37 Jahren lag.

In früheren Studien wurde nachgewiesen, dass die HRQoL in komplexer Weise durch die Dauer der SLE-Erkrankung und auch durch Fatigue beeinflusst wird (Hochberg und Sutton 1988, Krupp et al. 1989, Thumboo und Strand 2007). Andere Autoren stellten fest, dass die Krankheitsaktivität oder die Organschäden keinen so großen Einfluss auf das Wohlbefinden zu haben scheinen (Doria et al. 2004, Thumboo und Strand 2007). Auch ändert sich die HRQoL bei den meisten SLE-Patienten mit langer Krankheitsdauer, aber niedriger Krankheitsaktivität im Laufe der Jahre nicht (Kuriya et al. 2008, Panopalis et al. 2005). Daraus kann gefolgert werden, dass die Dauer der Erkrankung sowie die erhöhte Krankheitsaktivität eine entscheidende Rolle bei einer zunehmenden Verschlechterung der HRQoL spielen. Betrachtet man beide Bereiche näher, so ist anzunehmen, dass diese von mehreren Subfaktoren, wie z. B. Nebenwirkungen von Medikamenten, Sekundärerkrankungen, Anzahl der Schübe beeinflusst werden. Zudem stellen für viele Patienten die mit der Erkrankung einhergehenden sekundären Einschränkungen – wie Folgen für die Partnerschaft, Wohnverhältnisse, Handlungsfähigkeit, Kommunikationsfähigkeit, Arbeitsfähigkeit – eine Belastung und Einschrän-

kung des Wohlbefindens dar (Birnbacher 1998). Auch die psychosoziale Dimension eines jeden Patienten hat Auswirkungen auf die HRQoL. Mit kritischen Situationen z. B. der Diagnose einer chronischen Erkrankung konfrontiert, verhalten sich Menschen unterschiedlich. Ihre Reaktion ist vor allem von der Unterstützung durch die Familie, Freunde und Kollegen sowie von verschiedenen Formen der Bewältigung abhängig, die sie nutzen (Rinaldi et al. 2004). Auch das Wissen um das Ausmaß der Erkrankung SLE kann möglicherweise die HRQoL beeinflussen. Maßgeblich sind hier Ängste bezüglich der Schädigungen und der Beeinträchtigungen, nicht nur durch die erzwungene Lebensweise, sondern vor allem durch die vermeintlich verkürzte Lebenszeit.

Demzufolge reflektieren Krankheitsaktivität, Organschaden und HRQoL drei relativ unabhängige, durch SLE beeinflusste, Bereiche. So fordern *Thumboo und Mitarbeiter*, dass diese drei Bereiche bei einem Patienten grundsätzlich evaluiert werden sollten, um möglichst das komplette klinische Bild zu erfassen und daraus entstehende neue Therapiemöglichkeiten einschätzen zu können (Thumboo und Strand 2007).

Allerdings beziehen sich in dieser Arbeit die vorgenannten Ergebnisdiskussionen auf verschiedene in früheren Studien adaptierte Versionen von Lebensqualitätsfragebögen wie z. B. *Arthritis Impact Measurement Scale (AIMS)*, *Medical Outcome Study Short Form 20 (SF-20)* sowie hauptsächlich dem *Medical Outcome Study Short Form 36 (SF-36)*. Damit sind bisher keine spezifischen Fragebögen zur Messung der HRQoL bei SLE-Patienten beschrieben worden. Die Ergebnisse der vorgenannten Fragebögen könnten daher, da sie nicht speziell für SLE-Patienten entwickelt wurden, irrelevante oder für die Erkrankung fehlende Bereiche aufweisen und damit weniger sensitiv als eine krankheitsspezifische Messung sein (McElhone et al. 2007).

### **5.3 Das Problem der Erwerbsunfähigkeit**

Mit einem hohen Anteil von 26% waren die Teilnehmer dieser Studie erwerbslos. Weitere 36% fühlten sich bereits in ihrer Tätigkeit beeinträchtigt. *Fischer-Betz und Mitarbeiter* ermittelten bei 1033 deutschen Patienten einen Durchschnitt von 24,5% Verrenteten (Fischer-Betz et al. 2004). In einer jüngst erschienen, internationalen Übersichtsstudie, die einen Überblick über 26 Arbeiten mit einer Gesamtanzahl von 9886 SLE-Patienten gibt, wurde hingegen eine mittlere Erwerbsunfähigkeit von 32,54%

festgestellt (Baker und Pope 2009). Die Anzahl der Verrenteten des untersuchten Gesamtkollektivs liegt damit ca. mit 8% unter dem internationalen und mit 1,5% leicht über dem deutschen Durchschnitt. Diese verminderte Erwerbsunfähigkeit findet seine Begründung möglicherweise in der flächendeckenden, medizinischen Versorgung Deutschlands, die in anderen Ländern, wie den USA nicht selbstverständlich ist und dort vom Patienten oft selbst getragen werden muss. *Dhanani* fand zusätzlich heraus, dass 19% der SLE-Patienten bereits im ersten Jahr oder den ersten 5 Jahren nach der Diagnose erwerbslos werden (Dhanani et al. 2009). Dabei haben Unbeschäftigte ein signifikant höheres Alter bei Beginn der Erkrankung, eine höhere Frequenz neuropsychiatrischer Organbeteiligungen, Diabetes mellitus und – im Vergleich zu berufstätigen SLE-Patienten – eine niedrigere HRQoL (Bultink et al. 2008). Weitere Faktoren, die die Erwerbsunfähigkeit bei SLE beeinflussen, sind offensichtlich Alter, Rasse, Erziehung, Krankheitsaktivität und -dauer, Schmerz, Fatigue einschließlich neurokognitiver Beeinträchtigung (s. Überblick Baker and Pope, 2009) (Baker und Pope 2009). Fest steht jedoch, dass der Verlust von Aktivität der Depression starken Vorschub leistet (Katz et al. 2008). Denn Patienten, die trotz Schmerzen arbeitsfähig sind, geben ein besseres Wohlbefinden an, als solche die erwerbsunfähig sind (Basler 1999).

#### **5.4 Medikamentöse Therapie**

Bei der Diagnostik von Schmerzen von SLE-Patienten muss zwischen Schmerzen im akuten Schub, Schmerzen in Remission sowie zwischen verschiedenen Schmerzqualitäten unterschieden werden. Hinsichtlich der Schmerzmedikation im aktiven Schub und in der Phase der Remission gab es keine Unterschiede. D. h., Opioide wurden im Schub nicht häufiger eingenommen, als in der schubfreien Phase. Die vorliegenden Zahlen sind jedoch zu gering, um Schlüsse daraus ziehen zu können. Eine weiterführende Aussage bezüglich der Abhängigkeiten von SI, SLM letzte 24h, SB, FK und ADS konnte hier, aufgrund der zu geringen Fallzahl von den 15 Patienten die Opioide bekamen, ebenfalls nicht getroffen werden. Im Hinblick auf die Schmerztherapiediskussion bei SLE-Patienten wäre zu untersuchen, ob dieses Ergebnis tatsächlich

Bestand hat und inwieweit Schmerzen im Schub, in Abhängigkeit von der schubrelevanten zusätzlichen Therapie, beeinflusst werden.

Im Gesamtkollektiv wurde als häufigster Vertreter der Gruppe der NSAR Paracetamol, Metamizol und Diclofenac eingenommen. Ibuprofen, ein Vertreter dieser Gruppe, das mit 22% als vierthäufigstes benannt wurde, kann jedoch bei SLE-Patienten in seltenen Fällen eine aseptische Meningitis hervorrufen (Gilbert und Eichenbaum 1989, Hoffman und Gray 1982, Jensen et al. 1987, Widener und Littman 1978). Zwei (3,44%, n=58) Patienten, die Ibuprofen einnahmen, wiesen zudem eine Nierenbeteiligung auf, obwohl in diesem Fall von der Einnahme des Medikaments abgeraten wird.

Die Korrelation und Signifikanz im Bereich SLM letzte 24h vs. SB weist daraufhin, dass die Patienten, die ihre Schmerzen therapierten, trotzdem relevant durch diese Schmerzen beeinträchtigt waren. Keinen Einfluss hingegen hatten die Schmerzmedikamente auf Funktionalität sowie Depression.

Trotzdem zeigt die vorliegende Arbeit, dass 13,79% Patienten keine Schmerzmedikamente einnehmen, obwohl sie teilweise unter starken Schmerzen leiden. Dies wirft die Frage auf, welche Ursachen zur Ablehnung der Behandlung führen. *Julian und Mitarbeiter* fanden z. B. heraus, dass eine Depression die Compliance der Patienten negativ beeinflusst, da die Patienten dadurch die Medikamenteneinnahme eher vergessen (Julian et al. 2009). Es stellt sich die Frage, inwieweit dies auch auf die Einnahme von Schmerzmedikamenten bei SLE-Patienten zutrifft, oder ob eine Depression auch zur direkten Ablehnung von Medikamenten führen kann. Weitere Erklärungsansätze bieten z. B. mangelnde Aufklärung über eine mögliche Schmerztherapie oder die Folgen einer unzureichenden Schmerztherapie sowie persönliche Gründe, wie Nebenwirkungen oder Überzeugungen. Abschließend sollte untersucht werden, ob NSAR tatsächlich zur befriedigenden Schmerzreduktion ausreichen, oder ob hier die Verschreibung von Opioiden noch zu zögerlich erfolgt. Auch der Einsatz von Schmerzmedikamenten in Retardform zur Verhinderung von Schmerzspitzen ist hier von Interesse. Studien der letzten Jahre zeigten, dass Schmerzen in Deutschland im Vergleich zu anderen Ländern häufig nicht ausreichend therapiert werden. Zudem existiert derzeit in Deutschland „keine breite Evidenzbasis, auf die klare Standards zum Schmerzmanagement aufgebaut werden“ (Schmiedebach 2002).

## 5.5 Diagnostische Problematik bei SLE und FMS

Obwohl in dieser Arbeit nur 2 (3,44%, n=58) Patienten ein FMS angaben, soll die Problematik, die diese Diagnose mit sich bringt, an dieser Stelle diskutiert werden. Das Syndrom wurde ursprünglich erfragt, um seine Schmerzphänomene von denen einer SLE-Erkrankung abzugrenzen, was nachfolgende Fehlinterpretationen der Ergebnisse vermeiden sollte.

Die in der Literatur häufiger verwendete Terminologie SLE-FMS setzt sich aus zwei eigenständigen, grundsätzlich unterschiedlich definierten Krankheitsbildern zusammen. Wird also bei einem SLE-Patienten zusätzlich ein FMS diagnostiziert oder gar umgekehrt, sollte daher alternativ ein Sensitivierungsproblem in Erwägung gezogen werden. D. h., dass der SLE-Erkrankte zwar die Symptome eines FMS zeigen kann, ohne jedoch tatsächlich an einem FMS zu leiden. Den Grund für diese Überlegung stellen Studien dar, die zeigen, dass die Abgrenzung gegen SLE, aufgrund ähnlicher Symptomatik ausgesprochen schwierig ist.

In der Regel zeigen FMS-Patienten Symptome, die häufig auch bei SLE auftreten, wie z. B. positive ANA, Arthralgien, Myalgien, Fatigue, Hautprobleme, kognitive Dysfunktion, Depression oder kardiale, vegetative Symptome (s. Übersicht bei Staud et al., 2006). Auch Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer (Wolfe et al. 1990). Da sich damit die Symptomatik teilweise überschneidet, wird die klinische Diagnose SLE und / oder FMS erschwert. Zudem haben SLE-Patienten in der Regel zahlreiche sich zum Teil überlagernde Schmerzen, was zur Symptomatik eines FMS führen kann, aber per se keine ist. Es entsteht ein diagnostisches Problem. So gibt es Patienten bei denen fälschlicherweise ein SLE diagnostiziert wurde, die jedoch an einem FMS leiden und umgekehrt (Buskila et al. 2003). Fraglich ist auch, ob ein einmalig diagnostiziertes FMS nachfolgend in Frage gestellt wird, wenn schließlich die Hauptdiagnose SLE feststeht.

In der Regel haben FMS Patienten kein erhöhtes Risiko an SLE zu erkranken, obwohl der Nachweis von ANA ein frühes Anzeichen einer Autoimmunkrankheit sein könnte (Bengtsson et al. 1994, Kennedy und Felson 1996, Kötter et al. 2007). Da ANA's zwar sensitiv, aber nicht spezifisch sind, muss es sich dabei nicht zwangsläufig um ein frühes Stadium eines SLE handeln. Weiteren diagnostischen Aufschluss kann lediglich die serologische Untersuchung bieten. Die mögliche Koexistenz von FMS und SLE stellt

allerdings für den Therapeuten eine Herausforderung dar und macht die Diagnose mit nachfolgender Therapie schwierig (Staud 2006).

## 5.6 Depression und Komorbidität mit Schmerzen

Für Deutschland wird eine Lebenszeitprävalenz von 18% für alle depressiven Erkrankungen angegeben. Die Häufigkeit einer relevanten, behandlungsbedürftigen Depression wird mit einer Punktprävalenz von ca. 6% bezogen auf die letzten 4 Wochen angeführt (Bundesgesundheitsministerium 2006). Die Prävalenzrate für depressive Störungen bei chronisch Erkrankten liegt bei ca. 30-40%. (Arolt und Rothermund, 2003). Damit ist in der vorliegenden Arbeit der Anteil der depressiv SLE-Erkrankten mit 47,39% (relevant Erkrankte: 17,24%) bei einem Gesamtkollektiv von 57 SLE-Patienten als überaus hoch zu bewerten. Hinsichtlich der Tatsache, dass 2 von 5 an SLE erkrankten Männern an einer Depression leiden, kann keine klare Aussage getroffen werden, da hier die Stichprobe zu klein ist. Eine Studie von *Simon* belegt, dass es eine hohe Komorbidität bei Patienten mit chronischen Schmerzen zu Krankheiten wie Depression und Angststörungen gibt (*Simon* 2001). Bestätigt wird das Ergebnis der vorliegenden Arbeit auch durch die Studien von *Purandare und Iverson*, die Depression, Angst und Psychosen neben physikalischen Funktionseinschränkungen als die Symptome kennzeichnen, die bei SLE am häufigsten genannt werden (*Iverson et al.* 2001, *Purandare et al.* 1999). *Doria und Mitarbeiter* fanden zusätzlich heraus, dass Angst, Depression und allgemeiner Schmerz die größten Determinanten zu sein scheinen, die zur Beeinträchtigung der HRQoL bei SLE-Patienten führen, wobei die Depression den größten Faktor beisteuert. *Doria* fordert weiterhin, dass untersucht werden muss, ob in diesem Zusammenhang die Depression bei SLE eine psychologische Reaktion auf die Krankheit oder ein neurobiologisches Phänomen darstellt (*Doria et al.* 2004). Die in der vorliegenden Arbeit festgestellten relevanten Korrelationen zwischen Depression und den drei Faktoren Beeinträchtigung durch SI, SB sowie Einschränkung der FK legen den Schluss nahe, dass diese drei Faktoren einen verstärkenden Einfluss auf die Depression haben und damit eine psychologische Reaktion darstellen, im Gegensatz zu SLM letzte 24h, die offensichtlich keinen Einfluss auf die Depression ausüben. Dies schließt jedoch ein zusätzliches neurobiologisches Phänomen nicht aus. So sollten



differenzialdiagnostisch auch Medikamentennebenwirkungen als Ursache in Erwägung gezogen werden, da z. B. hoch dosierte Kortikosteroide psychopathologische Auffälligkeiten hervorrufen können und durch Chloroquindauertherapie eine Polyneuropathie verursacht werden kann (Diener und Putzki 2008).

## 5.7 Einfluss von Funktionsstörungen

Wird allein die HRQoL bei muskuloskeletalen Funktionsstörungen in den Fokus gestellt, so stellt sich heraus, dass diese im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen schlechter ist (Alonso et al. 2004, Sprangers et al. 2000). Bei RA fällt sie zudem gegen andere chronische Erkrankungen, wie Sjögren Syndrom, Asthma bronchiale / chronische Bronchitis, Herzkrankheiten, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Migräne und dermatologische Erkrankungen deutlich ab (Kempen et al. 1997, Strombeck et al. 2000). Hier gilt die funktionale Einschränkung durch RA als wichtigster Faktor zur Beeinträchtigung der HRQoL führt (Haroon et al. 2007, Laas et al. 2009). Funktionseinschränkungen durch Arthralgien verursachen zudem bei SLE-Patienten oft, neben weiteren Faktoren wie z. B. chronischer Nierenerkrankung und Fatigue, eine dauerhafte Behinderung (Hettenkofer 1988). Dies führt einer – Abwärtsspirale gleich – eine weitere Minderung der HRQoL herbei (Roux et al. 2005).

*Fortin und Mitarbeiter* und *Gladman und Mitarbeiter* konnten schon früh zeigen, dass auch die Skores des physikalischen Funktionsstatus bei SLE-Patienten aus Kanada aufgrund der Arthralgien mit 30-40% im Mittel geringer sind als bei der gesunden Vergleichspopulation (Fortin et al. 1998, Gladman et al. 1996, Gladman et al. 1996). Die vorliegende Studie zeigt einen Median von  $m=85,2\%$ . Nach *Kohlmann und Raspe* wird bei FFbH-R-Werten von 100% bis ca. 80% von einer „normalen Funktionskapazität“ gesprochen. Ein Messwert unter 70% wird als auffälliger Befund bezeichnet (Kohlmann und Raspe 1996). Geht man für den FFbH-P in der vorliegenden Arbeit von den gleichen Werten aus, unterschreitet die FK des Gesamtkollektivs das vorgenannte Ergebnis von *Gladman, Urowitz* und *Fortin* um über 15%. *Kohlmann und Raspe* halten bei dem FFbH-R einen Unterschied von 12%-Punkten für klinisch bedeutsam (Kohlmann und Raspe 1996). Damit könnte man schlussfolgern, dass sich die FK der SLE-Patienten in den letzten Jahren verbessert hat. An dieser Stelle ergeben sich

jedoch zu untersuchende Fragestellungen bezüglich unterschiedlicher Messmethoden (HAQ statt FFbH-P), unterschiedlicher, landesabhängiger Therapieangebote, möglicher Verbesserung der Therapieangebote in den letzten Jahren oder möglicher unzureichender Stichprobe des hier untersuchten Kollektivs im Gegensatz zum kanadischen Kollektiv (gesamt: 201 Patienten).

## 5.8 Bewertung der Subgruppenergebnisse

Obwohl es sich, bis auf die Stichprobe der Teilnehmer des Lupusforums (n=37), um sehr kleine Stichproben handelt (Selbsthilfegruppe (n=9), Rheumatologe (n=11)), lassen sich zwar im Vergleich der Gruppen keine Signifikanzen, jedoch Tendenzen erkennen. Hinsichtlich der SI zeigt die Patientengruppe des Rheumatologen einen geringeren Score und erfährt tendenziell eine bessere SLM letzte 24h, als die anderen beiden Gruppen, wobei die Teilnehmer des Lupusforums am schlechtesten abschneiden. Ebenfalls niedriger ist die SB bei den Patienten des Rheumatologen, wobei hier keine Trendaussage getroffen werden kann. Ein klarer Trend ergibt sich hingegen bei der FK, bei der die Gruppe des Rheumatologen am besten abschneidet. Zudem ist hier die Standardabweichung, gemessen an der Größe der Stichprobe, geringer. Nicht signifikant sind zudem die Ergebnisse des ADS sowie des Lügenkriteriums. Trotzdem lässt sich feststellen, dass der Median [m=16, cut-off=16] der Teilnehmer des Lupusforums gegenüber den anderen beiden Gruppen erhöht ist, während die Selbsthilfegruppe den geringsten Score [m=9] vorweist und noch vor den Patienten des Rheumatologen am meisten unglaublich erscheint.

Insgesamt lassen die Ergebnisse vermuten, dass die Behandlung durch den Rheumatologen im Durchschnitt höhere Erfolge erzielt, obwohl nach eigenen Aussagen 56 (96,6%) der an der Studie beteiligten SLE-Patienten bei einem Spezialisten (Rheumatologen) in Behandlung sind. Diese Vermutung kann erhoben werden, da es sich bei den übrigen Teilnehmern der Studie um eine heterogene Gruppe handelt. Eine Aussage bezüglich der Erfolgsquote durch andere Rheumatologen lässt sich eindeutig nicht an dieser Stelle treffen.

Weiterhin wäre zu diskutieren, warum die Anzahl der durch einen Rheumatologen behandelten Patienten des Gesamtkollektivs um 30% höher ist, als der von *Betz und*

*Mitarbeiter* 2004 veröffentlichte Wert von 63,6% bei 1033 Patienten in Deutschland (Fischer-Betz et al. 2004). Zu Bedenken ist jedoch, dass sämtliche hier diskutierten Ergebnisse, insbesondere das Lügenkriterium, darauf hinweisen können, dass die anonyme Befragung über das Internet die Objektivität erhöht, da Störfaktoren, wie z. B. soziale Erwünschtheit oder Gruppendynamik wegfallen. Möglicherweise haben damit die Ergebnisse der Gruppe Lupusforum die größte Aussagekraft. Um hier klare Ergebnisse zu erzielen, bedürfte es einer weiteren ausführlichen Evaluation mit einem größeren Kollektiv pro Gruppe, sodass signifikante Werte berechnet werden könnten.

## **5.9 ACR-Kriterien**

Die Häufigkeit der genannten ACR-Kriterien zeigte die höchsten prozentualen Anteile für ANA (91,38%), Arthritis (84,48%) sowie Fotosensibilität (75,86%) und bestätigt damit die in der Literatur angegebenen Werte (Hahn 2005, Hettenkofer 1988).

## **5.10 Fragebögen**

Der FFbH-P erwies sich als valide, beinhaltete jedoch eine veraltete Frage bezüglich eines Telefons mit Wählscheibe, aufgrund dessen drei Nachfragen („ich besitze kein solches Telefon“) durch Patienten erfolgten. Diese Frage sollte zukünftig durch ein geeigneteres, auf Validität zu überprüfendes, Item (z. B. Telefon mit Tastatur) ersetzt werden, da ansonsten die Gefahr einer Ergebnisverfälschung durch Nichtbeantwortung bzw. Erklärungsbedarf entsteht. Für den ADS wurde die innere Konsistenz, der in der Literatur angegebenen Werte (s. Kap. 3.5.4) vorausgesetzt, da er bei zahlreichen chronischen Erkrankungen verwendet wird (Hautzinger und Bailer 1993). Ebenso verhält es sich mit dem BPI-SF, der sich bei der Evaluierung chronischer Schmerzen bewährt hat.

## **5.11 Unsicherheitsfaktoren der Methodik**

Um eine Heterogenität innerhalb des Gesamtkollektivs zu erreichen, wurden drei verschiedene Gruppen befragt. Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der Stichprobengröße, der Rekrutierung (per E-mail oder Post) sowie dem demografischen

Hintergrund. Unterschiedliche Rekrutierungsarten können jedoch aufgrund der Form der vorherigen Kontaktaufnahme zu verfälschten Ergebnissen führen, wenn die Gruppen verglichen werden sollen. Andererseits werden Patienten in manchen Studien z. B. oft nur aus ein und derselben Klinik oder von einem behandelnden Arzt befragt, was ebenso zu falschen und nicht auf die Gesamtheit aller Patienten mit einer spezifischen Erkrankung zu übertragbaren Ergebnissen führen kann. Auch die Abbildung des Moments (Schmerzen, Medikamentenwirkung oder Stimmung) kann verfälscht werden, wenn der Befragte die Beantwortung des Fragebogens unterbricht, was im Endergebnis für den Untersucher nicht ersichtlich ist.

Eine weitere Gefahr der Ergebnisverfälschung bietet die Tatsache, dass klinisch relevante Angaben zur Verifizierung des SLE bei den Patienten des Lupusforums und der Selbsthilfegruppe nicht nachgeprüft werden können. Auch die Nennung der ACR-Kriterien ist kritisch zu bewerten, da nicht klar ist, inwieweit manche Patienten in der Lage sind, diese tatsächlich vollständig und richtig zu benennen. Insgesamt ist das Risiko einer Fremd-/ Falschdiagnose jedoch als niedrig einzustufen, da anzunehmen ist, dass Menschen, die nicht an SLE erkrankt sind, sich weder dauerhaft in einem so hoch spezialisierten Forum, noch in einer Selbsthilfegruppe aufhalten. Allerdings kann im Gegenzug eine übermäßige Beschäftigung mit dem eigenen Leiden möglicherweise zu einer übersteigerten Symptomwahrnehmung wie z. B. Schmerzen führen und somit ein anderes Abbild geben.

Weitere allgemeingültige Fehlerquellen sind Patientenbeurteilungen, die die Tendenz zur sozialen Erwünschtheit zeigen, Angst vor Konsequenzen, sekundärer Krankheitsgewinn oder Interviewfragen als Form der Zuwendung, die durch entgegenkommende Antworten honoriert werden und nicht vom Untersucher registriert oder korrigiert werden können.

Was die Schmerzmedikation mit rezeptfreien NSAR betrifft, ist zudem nicht ersichtlich, welche eine Eigenmedikation darstellen und welche tatsächlich therapeutisch vom Arzt verordnet wurden. Im Zusammenhang mit Ibuprofen wäre eine Schulung der Patienten sowie der Primärärzte wünschenswert.

Abschließend lässt sich feststellen, dass hinsichtlich der durch die Rheumatologen durchgeführten Schmerztherapie an dieser Stelle nur unzureichende Aussagen getroffen werden können und es fortführender Evaluation bedarf.

## 6 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit wurden erstmals Schmerzen von SLE-Patienten systematisch erfasst. Die bei diesen Patienten des untersuchten Gesamtkollektivs nachgewiesenen Schmerzen zeigen zudem einen Zusammenhang mit den Variablen Erwerbsunfähigkeit, Depression und Verlust der Funktionsfähigkeit. Literaturhinweise bestätigen, dass all diese Variablen neben chronischen Schmerzen Einfluss auf die HRQoL von SLE-Patienten nehmen. Damit ist die Nullhypothese ( $H_0$ ), dass Schmerzen keinen Einfluss auf die HRQoL von SLE-Patienten haben, widerlegt. Ferner wird vermutet, dass sich die o.g. Faktoren wie in einem Circulus vitiosus untereinander beeinflussen oder gar bedingen und wie auch die Dauer der Erkrankung, die Krankheitsaktivität und die Fatigue zu einer erniedrigten HRQoL führen, die sich bei Zutreffen mehrerer Faktoren sogar im Lauf der Lebenszeit verschlechtern kann.

Der wichtige hauptauslösende Faktor dieser Folgereaktionen sind Schmerzen. Damit ist die derzeitige Therapie, obwohl die Behandlungsmodalitäten für SLE in den letzten Jahrzehnten erheblich vorangeschritten sind und sich die Lebenserwartungen der SLE-Patienten drastisch erhöht haben, aufgrund der Schwere der Erkrankung mit all ihren Folgeerscheinungen und der damit einhergehenden stark reduzierten HRQoL als suboptimal einzustufen. *Freire* benennt in diesem Zusammenhang den Organschaden und die HRQoL als wichtige Messwerte des gesamten Gesundheitsstatus bei SLE Patienten mit Langzeiterkrankung, auch wenn sie keinen prognostischen Einfluss haben. Er fordert, dass zur Reduktion des chronischen Schadens der individuellen klinischen und therapeutischen Entscheidung mehr Aufmerksamkeit gegeben wird (*Freire et al. 2007*).

Einen entscheidenden wirkungsvollen Ansatz zur Verbesserung der HRQoL bietet deshalb die maximal mögliche Schmerzreduktion. Voraussetzung ist allerdings die genaue Erfassung des Schmerzgeschehens sowie des Chronifizierungsstadiums. *Gerbershagen* schlägt in diesem Zusammenhang die regelmäßige Anwendung des „Mainzer Stadienmodells der Schmerzchronifizierung“ (MPSS) vor, das derzeit einzige Instrument zur Erfassung der Chronifizierung (*Gerbershagen 2000*). Die Durchführung der Schmerztherapie sollte einem interdisziplinären Ansatz unter Einbeziehung von Rheumatologen und Schmerztherapeuten folgen, um die optimale Behandlung gewähr-

leisten zu können. Dabei stehen laut ZISP (Zurzacher Interdisziplinäres Schmerzprogramm) wichtige Ziele, wie Aufhalten des Chronifizierungsprozesses, Schmerzlinderung, Verbesserung der HRQoL und Verbesserung der Arbeitsfähigkeit im Vordergrund. Zur Zielerreichung hält *Brioschi* konsequente Schulungen aller Disziplinen sowie die Entwicklung einer gemeinsamen Sprache für bedeutsam (*Brioschi* 2006).

Als weiterer wichtiger Punkt rückt die Compliance des Patienten in den Fokus. Diese ist bei vorgeschriebenen Therapien ein wichtiger Beitrag zum klinischen Outcome bei chronischen Erkrankungen. *Chambers* stellte einen Zusammenhang zwischen der Medikamenteneinnahme bei SLE-Patienten und ihrer Vorerfahrung mit der Erkrankung sowie den Medikamenten fest. Je schlechter die Erfahrungen, umso geringer war die Compliance. Er fordert daher Verbesserungen der Kommunikation zwischen Arzt und Patient und die Art und Weise, wie Informationen über die Erkrankung und die Medikamente gegeben werden (s. Übersicht *Chambers et. al*, 2009). Der Patient sollte zudem sorgfältig über die Folgen der Chronizität bei Schmerzen aufgeklärt werden. Schmerzbewältigungstraining, Physiotherapie und begleitende psychologische Behandlung durch Gruppentherapie zur Erhöhung der Schmerztoleranz gehören ebenso zur Behandlung, wie die begleitende Förderung des psychischen, sozialen und körperlichen Wohlbefindens. Allerdings fordert *Birnbacher* an dieser Stelle die Individualisierung des Patienten, indem er dem Patienten uneingeschränkte Selbstbestimmung bei der Inkaufnahme von Schmerzen oder Medikamentennebenwirkungen zugesteht sowie bei der Entscheidung welche der Therapiealternativen für ihn persönlich in Betracht kommen (*Birnbacher* 1998). Dieser Balanceakt zwischen Aufklärung und Individualisierung stellt keine Komplizierung, sondern vor allem eine Chance für eine verbesserte Patientenbetreuung dar (*Hampe* 1997).

Es scheint ferner von entscheidender Bedeutung zu sein, dass die federführende Behandlung des SLE-Patienten bei einem Rheumatologen liegt. So stellte *Laas* fest, dass die Routinebehandlung von RA-Patienten in einer Rheumatologischen Klinik die HRQoL von Patienten deutlich verbesserte (*Laas et al.* 2009). Auch der Einsatz von SLE-relevanten Medikamenten sowie Ibuprofen sollte nur nach sorgfältiger Abwägung durch den Spezialisten verordnet werden. Hinsichtlich der Komplexität der Erkrankung, der Medikation und vor allem der Forderung nach interdisziplinärer Zusammenarbeit empfiehlt sich zukünftig die konsequente Anwendung des „Lupus-Präventions-Passes“,

der im Rahmen der Lupus-Langzeit-Studie (LuLa) durch die Lupus erythematoses Selbsthilfegemeinschaft entwickelt wurde und sich seit Ende 2008 in der Testphase befindet.

In den letzten Jahren wird die Erkrankung SLE zunehmend genauer untersucht. Man versucht zu verstehen, welche Mechanismen tatsächlich eine Rolle bei der Auslösung dieser Erkrankung spielen und wie die Lebensbedingungen der Patienten verbessert werden können. Derzeit werden spezielle SLE-Fragebögen entwickelt, die aufgrund ihrer erhöhten Sensitivität die Identifikation von speziellen Interventionen erleichtern sollen, um so die Therapie zu verbessern und damit die HRQoL der SLE-Patienten zu erhöhen (Grootscholten et al. 2003, Leong et al. 2005, McElhone et al. 2007, Moorthy et al. 2007).

Das wachsende Bewusstsein für die Erforschung des SLE reflektiert ferner die internationale Anstrengung eines Konsensus in Rheumatologie: „Erfolgreiche Messungen in klinischen rheumatologischen Studien („*Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials*“ (OMERACT).

Dieses Interesse an SLE und die damit verbundenen Studien lassen hoffen, dass sich zukünftig die Therapie der SLE-Patienten und damit ihre HRQoL weiterhin verbessern wird.

## 7 Zusammenfassung

Der systemische Lupus erythematodes (SLE) ist eine schwere, rheumatische Autoimmunerkrankung. Zwar kann der medizinische Fortschritt in Technik und Therapie der Hoffnung in die wachsende Lebenserwartung zunehmend gerecht werden, trotzdem bleibt der SLE, wie viele chronische Erkrankungen, unheilbar. Neben der volkswirtschaftlichen Behandlungs- und Kosteneffizienz steht nun mehr und mehr das subjektive Wohlbefinden, die HRQoL der Betroffenen im Mittelpunkt des therapeutischen Bemühens. Schmerzen stellen, neben Fatigue, den zentralen, die HRQoL beeinflussenden Faktor bei SLE-Patienten dar. Neben Arthralgien und Myalgien, die am häufigsten vorkommen, beeinträchtigen zahlreiche weitere individuelle akute, chronische und neuropathische Schmerzformen dauerhaft den Lebensalltag der Patienten. Erhöhte Korrelationen lassen sich hier im Zusammenhang mit erniedrigter Funktionskapazität und der Komorbidität mit Depressionen feststellen. Der dadurch forcierte Verlust der Erwerbsfähigkeit schließt, neben Faktoren wie Dauer der Erkrankung und erhöhter Krankheitsaktivität, den Kreis und führt möglicherweise zu einem Circulus vitiosus, der in einer sich stetig verringernden HRQoL mündet. Wenn also eine nachhaltige Verbesserung der HRQoL bei SLE-Patienten erreicht werden soll, stellt die Optimierung der Schmerztherapie einen herausragenden Pfeiler der Therapie dar.

Wünschenswert ist in diesem Zusammenhang die interdisziplinäre Zusammenarbeit, insbesondere die enge Kooperation des Rheumatologen mit dem Schmerztherapeuten. Neben weiteren begleitenden therapeutischen Maßnahmen, wie z. B. Psycho- und Physiotherapie, kommt der Aufklärung des Patienten hinsichtlich der Chronizität der Schmerzen und der medikamentösen Therapie eine besondere Bedeutung zu. Eine sorgfältige Betreuung kann zudem die Compliance erhöhen. Nicht außer Acht gelassen werden darf jedoch bei allen möglichen Therapieverbesserungen, das Selbstbestimmungsrecht des Patienten. Jüngste Studien haben gezeigt, dass die HRQoL von SLE-Patienten, die sich von Rheumatologen behandeln lassen, deutlich erhöht ist. Von Bedeutung für den SLE ist damit vor allem die sichere labordiagnostische Abklärung, welche die Erkrankung eindeutig identifiziert, auch um Patienten vor jahrelangen Fehldiagnosen zu bewahren. So ist z. B. die Abgrenzung eines FMS von einem SLE aufgrund der ähnlichen Symptomatik bei Schmerzen schwierig. Auch wird von Patienten



das Ibuprofen, obwohl es für einige Fälle von aseptischer Meningitis bei SLE verantwortlich gemacht wird und bei Nierenverschädigungen vermieden werden soll, häufiger eingenommen. Der Lupus-Präventions-Pass kann hier das interdisziplinäre Monitoring verbessern helfen. Um das Wohlbefinden dieser Patienten genauer zu untersuchen, werden zur Zeit durch verschiedene Forschungsgruppen auf den SLE zugeschnittene Lebensqualitätsfragebögen entwickelt, was langfristig zur weiteren Therapieverbesserung beitragen soll.

## 8 Anhang

## Fragebogen zum Einfluss von Schmerzen bei systemischen Lupus erythematodes (SLE)

Name/ Vorname: \_\_\_\_\_

Straße: \_\_\_\_\_

PLZ: \_\_\_\_\_ Wohnort: \_\_\_\_\_

Beruf: \_\_\_\_\_

Rentner/In seit: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Geschlecht:  männlich  weiblich

Wann wurde Lupus erythematodes bei Ihnen erstmalig festgestellt? Im Jahr \_\_\_\_\_

Ich bin bei einem Rheumatologen in Behandlung  ja  nein

Andere: \_\_\_\_\_

Wenn Sie berufstätig sind:

Sind Sie in der Ausübung des Berufes durch die Krankheit beeinträchtigt?  ja  nein

Sind Sie zur Zeit gehfähig?  ja  nein

Sind Sie für Ihre eigene Versorgung (Körperpflege, Anziehen, Essen) auf fremde Hilfe angewiesen?  ja  nein

Wurde bei Ihnen zusätzlich eine Fibromyalgie festgestellt?  ja  nein

Haben Sie zur Zeit Schmerzen?  ja  nein

Wenn Sie Schmerzen haben:

Wo haben Sie Schmerzen? Ich habe Schmerzen in/im

Gelenken  Kopf  Beinen  Armen

Unterbauch  Fuß/Füßen  Hand/Hände

Oberbauch  Sonstiges \_\_\_\_\_

Wenn Sie Medikamente gegen Schmerzen nehmen:

Welche Medikamente nehmen Sie, wie viel und wann?

1. \_\_\_\_\_  Morgens  Mittags  Abends  nach Bedarf

2. \_\_\_\_\_  Morgens  Mittags  Abends  nach Bedarf

3. \_\_\_\_\_  Morgens  Mittags  Abends  nach Bedarf



Bitte kreisen Sie die Zahl ein, die angibt, wie stark Ihre Schmerzen Sie in den vergangenen 24 Stunden beeinträchtigt haben:

**Allgemeine Aktivität**

<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
keine Beeinträchtigung										stärkste
Beeinträchtigung										

**Stimmung**

<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
keine Beeinträchtigung										stärkste
Beeinträchtigung										

**Gehvermögen**

<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
keine Beeinträchtigung										stärkste
Beeinträchtigung										

**Normale Arbeit (sowohl außerhalb und Haushalt), Belastbarkeit**

<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
keine Beeinträchtigung										stärkste
Beeinträchtigung										

**Beziehung zu anderen Menschen**

<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
keine Beeinträchtigung										stärkste
Beeinträchtigung										

**Schlaf**

<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
keine Beeinträchtigung										stärkste
Beeinträchtigung										

**Lebensfreude**

<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
keine Beeinträchtigung										stärkste
Beeinträchtigung										

**In den folgenden Fragen geht es um Tätigkeiten aus dem täglichen Leben.**

Bitte beantworten Sie die Fragen so, wie es für Sie im Moment (wir meinen im Bezug auf die letzten sieben Tage) zutrifft. Berücksichtigen Sie dabei nicht die Erleichterungen, die Sie durch Hilfsmittel (Greifzangen, verstärkte Griffe usw.) haben oder haben könnten.

Sie haben drei Antwortmöglichkeiten:

- (1) **Ja** d.h. Sie können die Tätigkeit ohne Schwierigkeiten ausführen
- (2) **Ja, aber mit Mühe** d.h. Sie haben dabei Schwierigkeiten, z. B. Schmerzen, es dauert länger als früher, oder Sie müssen sich dabei abstützen
- (3) **Nein oder nur mit fremder Hilfe** d.h. Sie können es gar nicht oder nur, wenn eine andere Person Ihnen dabei hilft

	Ja	Ja, aber nur mit Mühe	Nein oder nur mit fremder Hilfe
<b>Können Sie Brot streichen?</b>	(1)	(2)	(3)
<b>Können Sie aus einem normal hohen Bett aufstehen?</b>	(1)	(2)	(3)
<b>Können Sie mit der Hand schreiben (mind. eine Postkarte)?</b>	(1)	(2)	(3)
<b>Können Sie Wasserhähne auf- und zudrehen?</b>	(1)	(2)	(3)
<b>Können Sie Strümpfe an- und ausziehen?</b>	(1)	(2)	(3)
<b>Können Sie ein Telefon mit Wählscheibe benutzen?</b>	(1)	(2)	(3)
<b>Können Sie sich von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen?</b>	(1)	(2)	(3)
<b>Können Sie einen mindestens 10kg schweren Gegenstand (z. B. vollen Wassereimer oder Koffer) hochheben und 10 Meter weiter tragen?</b>	(1)	(2)	(3)
<b>Können Sie 100 Meter schnell laufen (nicht gehen), etwa um einen Bus noch zu erreichen?</b>	(1)	(2)	(3)
<b>Können Sie sich einen Wintermantel an- und ausziehen?</b>	(1)	(2)	(3)
<b>Können Sie sich bücken und einen leichten Gegenstand (z. B. Geldstück oder zerknülltes Papier) vom Fußboden aufheben?</b>	(1)	(2)	(3)
<b>Können Sie öffentliche Verkehrsmittel (Bus, Bahn usw.) benutzen?</b>	(1)	(2)	(3)

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Aussagen die Antwort an, die Ihrem Befinden während der letzten Woche am besten entspricht/entsprochen hat.

Antworten:            **selten**                            = weniger als 1 Tag oder überhaupt nicht  
                               **manchmal**                            = 1 bis 2 Tage lang  
                               **öfters**                                    = 3 bis 4 Tage lang  
                               **meistens**                                = die ganze Zeit (5 bis 7 Tage lang)

Während der letzten Woche...	selten	manchmal	öfters	meistens
1.    ...haben mich Dinge beunruhigt, die mir sonst nichts ausmachen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.    ...hatte ich kaum Appetit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.    ...konnte ich meine trübsinnige Laune nicht loswerden, obwohl mich Freunde /Familie versuchten aufzumuntern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.    ...kam ich mir genauso gut vor wie andere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.    ...hatte ich Mühe, mich zu konzentrieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.    ...war ich deprimiert/niedergeschlagen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.    ...war alles anstrengend für mich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.    ...dachte ich voller Hoffnung an die Zukunft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.    ...dachte ich, mein Leben ist ein einziger Fehlschlag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.   ...hatte ich Angst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.   ...habe ich schlecht geschlafen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.   ...war ich fröhlich gestimmt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.   ...habe ich weniger geredet, als sonst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.   ...fühlte ich mich einsam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.   ...waren die Leute unfreundlich zu mir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.   ...habe ich das Leben genossen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.   ...musste ich weinen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18.   ...war ich traurig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19.   ...hatte ich das Gefühl, dass die Leute mich nicht leiden können	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20.   ...konnte ich mich zu nichts aufraffen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Wissen Sie, welche ACR-Kriterien bei Ihnen erfüllt sind?****Ich erfülle folgende ACR-Kriterien:**

- Schmetterlingserythem  
(schmetterlingsförmige Rötung im Gesicht)
- typische Hautveränderungen bei kutanem diskoidem Lupus (z.B. übermäßige Hornhaubildung, CD4 Lymphozyten erhöht)
- Lichtempfindlichkeit
- Mund- und/oder Nasenschleimhautgeschwüre
- rheumatische Beschwerden bei 2 oder mehr Gelenken
- Entzündung der Organe  
(z.B. Herz oder Lunge)
- Nierenschädigung  
(z.B. durch Verlust durch Eiweiß)
- Schädigung des Gehirns
- Auffällige Blutbefunde  
(z.B. Blutarmut; zu wenig weiße Blutkörperchen- und/oder plättchen)
- Auffällige Antikörper im Immunsystem (Antiphospholipide-AK; Anti-ds DNA oder andere)
- Antinukleäre Antikörper (ANA)

**Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Fragestellungen beantwortet haben!****Herzlichen Dank für Ihre Teilnahme an diesem Fragebogen und Ihre Unterstützung meiner Doktorarbeit!**



## 9 Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b>	Systematik des Lupus erythematodes (LE): Unterteilung in SLE, medikamenteninduzierter LE und kutaner LE.....	14
<b>Abb. 2:</b>	Beschäftigungsstatus der befragten SLE-Patienten (n=58).....	43
<b>Abb. 3:</b>	Rekrutierungsbereiche der SLE-Patienten (Rheumatologe n=10; Lupus-Forum n=37, Selbsthilfegruppe n=11) .....	44
<b>Abb. 4:</b>	Einnahmeschemata (WHO-Stufen I-III) von Schmerzmedikamenten im Vergleich zur Häufigkeit der Einnahme sowie Nicht-Einnahme am Tag der Befragung .....	55
<b>Abb. 5:</b>	Ermittelte Funktionskapazität (FK) der SLE-Patienten zum Befragungszeitpunkt.....	57
<b>Abb. 6:</b>	Korrelation Summe SI vs. Summe SB (Pkt.), r: 0,804, p (2-seitig): <0,0001, n=58 .....	61
<b>Abb. 7:</b>	Korrelation Summe SB (Pkt.) vs. Summe ADS (Pkt.), r: 0,613, p (2-seitig): <0,0001, n=57 .....	62
<b>Abb. 8:</b>	Korrelation Summe SI (Pkt.) vs. FK (%), r: -0,553, p (2-seitig): <0,0001, n=58 .....	63
<b>Abb. 9:</b>	Korrelation Summe SB (Pkt.) vs. FK, r: -0,550, p (2-seitig): <0,0001, n=58 .....	64
<b>Abb. 10:</b>	Korrelation Summe SI (Pkt.) vs. Summe ADS (Pkt.), r: 0,512, p (2-seitig): <0,0001, n=57 .....	65
<b>Abb. 11:</b>	Korrelation, Summe SLM letzte 24h (Pkt.) vs. Summe SB (Pkt.), r: 0,386, p (2-seitig): 0,003, n=58 .....	66
<b>Abb. 12:</b>	Korrelation, FK (%) vs. Summe ADS (Pkt.), r: -0,307, p (2-seitig): 0,020, n=57 .....	67
<b>Abb. 13:</b>	Grafische Darstellung der Ja / Nein Antworten: Summe SI (Pkt.) bei Schmerzort Gelenke.....	69
<b>Abb. 14:</b>	Grafische Darstellung der Ja / Nein Antworten: Summe SI (Pkt.) bei Schmerzort Hände .....	70
<b>Abb. 15:</b>	Grafische Darstellung der Ja / Nein Antworten: Summe SI (Pkt.) bei Schmerzort Beine.....	71
<b>Abb. 16:</b>	Grafische Darstellung der Ja / Nein Antworten: Summe SI (Pkt.) bei Schmerzort Arme .....	72
<b>Abb. 17:</b>	Grafische Darstellung der Ja / Nein Antworten: Summe SI (Pkt.) bei Schmerzort Kopf.....	73
<b>Abb. 18:</b>	Korrelation Summe SI (Pkt.) vs. Summe Schmerzorte (Pkt.), r: 0,490, p (2-seitig): >0,001, n=58 .....	75
<b>Abb. 19:</b>	Grafischer Vergleich der drei Patientensubgruppen: Summe SI (Pkt.) .....	76

<b>Abb. 20:</b>	Grafischer Vergleich der drei Patientensubgruppen: SLM letzte 24h (Pkt.) .....	77
<b>Abb. 21:</b>	Grafischer Vergleich der drei Patientensubgruppen: Summe SB (Pkt.) .....	78
<b>Abb. 22:</b>	Grafischer Vergleich der drei Patientensubgruppen: FK (%) .....	79
<b>Abb. 23:</b>	Grafischer Vergleich der drei Patientensubgruppen: Summe ADS (Pkt.) .....	80
<b>Abb. 24:</b>	Grafischer Vergleich der drei Patientensubgruppen: Lügenkriterium (Pkt.) .....	81

## 10 Tabellenverzeichnis

<b>Tab 1:</b>	Häufigkeiten der bekanntesten Symptomatiken des SLE zu Beginn und im Verlauf der Erkrankung.....	19
<b>Tab. 2:</b>	Klassifizierungssystematik des SLE: ACR-Kriterien 1982 (American College of Rheumatology ) .....	25
<b>Tab. 3:</b>	Schmerzen der SLE-Patienten in unterschiedlichen Körperbereichen zum Zeitpunkt der Befragung (n=58) .....	52
<b>Tab. 4:</b>	Art und Häufigkeit der durch die SLE-Patienten eingenommenen Schmerzmedikamente zum Zeitpunkt der Befragung (n=41) .....	54
<b>Tab. 5:</b>	Häufigkeit der durch die SLE-Patienten jeweils erfüllten ACR-Kriterien gesamt und in Prozent (n=58) .....	56
<b>Tab. 6:</b>	Ermittlung der Reliabilität des Funktionsfragebogen Hannover Polyarthritis (FFbH-P), Item-Skala-Statistiken.....	58
<b>Tab. 7:</b>	Übersichtstabelle: Kreuzkorrelationen der Summen Schmerzintensität (SI), Schmerzlindernde Medikamente (SLM letzte 24h), Schmerzbeeinträchtg. (SB), Funktionskapazität (FK) und Allgemeine Depressionsskala (ADS) ..	60
<b>Tab. 8:</b>	Statistische Auswertung der Ja / Nein Antworten: Summe SI (Pkt.) bei Schmerzort Gelenke.....	69
<b>Tab. 9:</b>	Statistische Auswertung der Ja / Nein Antworten: Summe SI (Pkt.) bei Schmerzort Hände .....	70
<b>Tab. 10:</b>	Statistische Auswertung der Ja / Nein Antworten: Summe SI (Pkt.) bei Schmerzort Beine.....	71
<b>Tab. 11:</b>	Statistische Auswertung der Ja / Nein Antworten: Summe SI (Pkt.) bei Schmerzort Arme .....	72
<b>Tab. 12:</b>	Statistische Auswertung der Ja / Nein Antworten: Summe SI (Pkt.) bei Schmerzort Kopf.....	73
<b>Tab. 13:</b>	Übersicht der Signifikanzen (p) bei weiteren genannten Schmerzorten .....	74
<b>Tab. 14:</b>	Statistische Auswertung der drei Patientensubgruppen: Summe SI (Pkt.) .....	76
<b>Tab. 15:</b>	Statistische Auswertung der drei Patientensubgruppen: SLM letzte 24h (Pkt.) .....	77
<b>Tab. 16:</b>	Statistische Auswertung der drei Patientensubgruppen: Summe SB (Pkt.) .....	78
<b>Tab. 17:</b>	Statistische Auswertung der drei Patientensubgruppen: FK (%).....	79
<b>Tab. 18:</b>	Statistische Auswertung der drei Patientensubgruppen: Summe ADS (Pkt.) .....	80
<b>Tab. 19:</b>	Statistische Auswertung der drei Patientensubgruppen: Lügenkriterien (Pkt.) .....	81

## 11 Literaturverzeichnis

**Abu-Shakra M**, Keren A, Livshitz I, Delbar V, Bolotin A, Sukenik S, Kanat-Maymon Y. Sense of coherence and its impact on quality of life of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15: 32-37.

**Abu-Shakra M**, Mader R, Langevitz P, Friger M, Codish S, Neumann L, Buskila D. Quality of life in systemic lupus erythematosus: a controlled study. *J Rheumatol* 1999; 26: 306-309.

**Al-Janadi M**, Al-Balla S, Al-Dalaan A, Raziuddin S. Cytokine profile in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and other rheumatic disease. *J Clin Immunol* 1993; 13: 58-67.

**Alarcon G**, Friedman A, Straaton K, Moulds J, Lisse J, Bastian H, McGwin G, Bartolucci A, Roseman J, Reveille J. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III. A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. *Lupus in Minority populations: Nature vs. Nurture*. *Lupus* 1999; 8: 197-209.

**Alarcon G**, McGwin GJ, Uribe A, Friedman A, Roseman J, Fessler B, Bastian H, Baethge B, Vila L, Reveille J. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic lupus cohort (LUMINA). XVII. Predictors of self-reported health-related quality of life early in the disease course. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 465-474.

**Alarcon G**, Roseman J, Bartolucci A, Friedman A, Moulds J, Goel N, Straaton K, Reveille J. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: II. Features predictive of disease activity early in its course. LUMINA Study Group. *Lupus in minority populations, Nature versus Nurture*. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1173-1180.

**Alonso J**, Ferrer M, Gandek B, Ware JJ, Aaronson N, Mosconi P, Rasmussen N, Bullinger M, Fukuhara S, Kaasa S, Leplege A. Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Qual Life Res* 2004; 13: 283-298.

**American College of Rheumatology (ACR)**. ACR-Kriterien (1982, revidiert 1997). Stand: 15.04.2009; Quelle: <http://www.rheumatology.org/publications/classification/SLE/1997UpdateOf1982RevisedCriteriaClassificationSLE.asp?aud=mem>

**Amital H**, Schoenfeld Y. Autoimmunity and autoimmune disease such as systemic lupus erythematosus. New York: Academic Press New York; 1999.

**Arolt V**, Rothermundt M. Depressive Störungen bei körperlich Kranken. *Der Nervenarzt* 2004; 74: 1033-1054.

**Baerwald C**. Schmerz bei rheumatischen Erkrankungen. München: Urban & Vogel GmbH; 2005.

**Baker K**, Pope J. Employment and work disability in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 281-284.

**Baron R**. Diagnostik und Therapie neuropathischer Schmerzen. *Dtsch Ärzteblatt* 2006; 103: 2720.

**Basler H**. Marburger Fragebogen zum habituellen Wohlbefinden. Untersuchung an Patienten mit chronischem Schmerz. *Der Schmerz*. 1999: 385-391.

**Becker N**, Bondegaard-Thompson A, Olsen A, Sjogren P, Bech P, Eriksen J. Pain epidemiology and health related quality of life in chronic non malignant pain patients referred to an Danish multidisciplinary pain center. *Pain* 1997; 73: 393-400.

**Bein G**, Hackstein H. Warum ist Lupus erythematoses eine Frauenkrankheit? *Biol. unserer Zeit* 2007; 37: 154-155.

**Bengtsson A**, Backman E, Lindblom B, Skogh T. Long-term follow-up of fibromyalgia patients: clinical symptoms, muscular function, laboratory tests - an eight year comparison study. *J Musculoskel Pain* 1994; 2: 67-80.

**Birnbacher D**. Der Streit um die Lebensqualität. Würzburg: Königshausen & Neumann, Hrsg: J. Schummer; 1998.

**Block S**, Winfield J, Lockshin M, D'Angelo W, Weksler M, Fotino M, Christian C. Proceedings: Twin studies in systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum* 1975; 18: 285.

**Bracci-Laudiero L**, Lundeberg T, Stenfors C, Theodorsson E, Tirassa P, Aloe L. Modification of lymphoid and brain nerve growth factor levels in systemic lupus erythematosus mice. *Neurosci Lett*. 1996 Feb 2; 204(1-2):13-16.

**Braun-Falco O**. Lupus erythematoses. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. (Hrsg.): *Dermatologie und Venerologie*. Heidelberg: Springer Verlag; 2005.

**Brioschi R**. Paradigmenwechsel notwendig. Schmerztherapie in der Schweiz. *Psychosope* 2006; 27: 6-9.

**Buckman K**, Moore S, Ebbin A, Cox M, Dubois E. Familial systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1674-1676.

**Bühl A**. SPSS Version 16: Einführung in die moderne Datenanalyse. Pearson Studium; 2008.

**Bullinger M**. Gesundheitsbezogene Lebensqualität und subjektive Gesundheit. *Psychosom Med Psychol* 1997; 47: 76-91.

**Bullinger M**. Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit SF-36-Health Survey. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2000; 3: 190-197.

**Bullinger M**, Hasford J. Evaluating quality-of-life measures for clinical trials in Germany. *Control Clin Trials* 1991; 12: 91-105.

**Bullinger M**, Kirchberger I. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Göttingen: Hogrefe-Verlag; 1998.

**Bultink I**, Turkstra F, Dijkmans B, Voskuyl A. High prevalence of unemployment in patients with systemic lupus erythematosus: association with organ damage and health-related quality of life. *J Rheumatol* 2008; 35: 1053-1057.

**Bundesgesundheitsministerium**. 6. nationales Gesundheitsziel, Depressive Erkrankungen: verhindern, früh erkennen, nachhaltig behandeln. Berlin: Bundesministerium für Gesundheit, Referat Öffentlichkeitsarbeit; 2006.

**Burckhardt C**, Clark S, Bennett R. Fibromyalgia and quality of life: a comparative analysis. *J Rheumatol* 1993; 20: 475-479.

**Buskila D**, Press J, Abu-Shakra M. Fibromyalgia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical implications. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 25: 25-28.

**Buyon J.** The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001 2005; 142: 953-962.

**Calvo-Alen J,** Alarcon G, Campbell R, Fernandez M, Reveille J, Cooper G. Lack of recording of systemic lupus erythematosus in the death certificates of lupus patients. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1186-1189.

**Campbell RJ,** Cooper G, Gilkeson G. Two aspects of the clinical and humanistic burden of systemic lupus erythematosus: mortality risk and quality of life early in the course of disease. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 458-464.

**Chambers S,** Raine R, Rahman A, Isenberg D. Why do patients with systemic lupus erythematosus take or fail to take their prescribed medications? A qualitative study in a UK cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 266-271.

**Classen M.** Systemischer Lupus erythematosus (SLE). München: Urban & Fischer; 2004.

**Cohen A,** Reynolds W, Franklin E. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis* 1971; 21: 643-648.

**Daut R,** Cleeland C, Flanery R. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain* 1983; 17: 197-210.

**Davas E,** Tsirogianni A, Kappou I, Karamitsos D, Economidou I, Dantis P. Serum IL-16, TNF- $\alpha$ , p55 sr TNF-  $\alpha$ , p75 sr TNF-  $\alpha$ , sIL-12  $\alpha$  levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 17-22.

**Davies E,** Snowden N, Hillarby M, Carthy D, Grennan D, Thomson W, Ollier W. Mannose-binding Protein gene polymorphism in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 110-114.

**Dayan MZ,** H; Kalush, F; et al. The beneficial effects of treatment with tamoxifen and anti-oestradiol antibody on experimental systemic lupus erythematosus are associated with cytokine modulations. 1997; 90: 101-108.

**de Haes J,** van Knippenberg F. The quality of life of cancer patients: a review of the literature. *Soc Sci Med* 1985; 20: 809-817.

**Dhanhani A,** Gignac M, Su J, Fortin P. Work disability in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 378-385.

**Diener H,** Putzki N. Leitlinien für die Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008.

**Doria A,** Rinaldi S, Ermani M, Salaffi F, Iaccarino L, Ghirardello A, Zampieri S, Della Libera S, Perini G, Todesco S. Health-related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. II. Role of clinical, immunological and psychological determinants. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1580-1586.

**Doria A,** Vesco P, Zulian F, Gambari PF. The 1982 ARA/ACR criteria for the classification of systemic lupus erythematosus in pediatric and adult patients. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 689-690.

**Dubois E,** Tufanelli D. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 520 cases. *JAMA* 1964; 190: 104-113.

- Eskdale J**, Wordworth P, Bowman S, Field M, Gallagher G. Association between polymorphisms at the human IL-10 locus and systemic lupus erythematosus. 1997; 49: 635-639.
- Fauci A**, Steinberg A, Haynes B, Whalen G. Immunoregulatory aberrations in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1978; 121: 1473-1479.
- Feinglass E**, Arnett F, Dorsch C, Zizic T, Stevens M. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: diagnosis, clinical spectrum, and relationship to other features of the disease. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55: 323-339.
- Fessel W**. Systemic lupus erythematosus in the community. Incidence, prevalence, outcome, and first symptoms; the high prevalence in black women. *Arch Intern Med* 1974; 134: 1027-1035.
- Fischer-Betz R**, Wessel E, Richter J, Winkler-Rohlfing B, Willers R, Schneider M. Lupus in Deutschland: Querschnittsanalyse innerhalb der Lupus erythematoses Selbsthilfegemeinschaft (LuLa). *Zeitschrift für Rheumatologie* 2004; 64: 111-122.
- Flor H**. Psychobiologie des Schmerzes. Bern: Huber; 1991.
- Flor H**, Bierbaumer N, Turk D. Ein Diathese-Stress-Modell chronischer Rückenschmerzen. Weinheim: Verlag Chemie - Edition Medizin; 1988.
- Flor H**, Turk D. Etiological theories and treatments for back pain. I. Somatic models and interventions. *Pain* 1984;19:105-121.
- Fordyce W**. Behavioral Concepts in Chronic Pain and Illness. St. Louis: Mosby; 1976.
- Fordyce W**, Fowler R, Lehmann J, Dealteur BJ, Sand P, Trieschmann R. Operant conditioning in treatment of chronic pain. *Arch Phys Med Rehabil* 1973; 54: 399-408.
- Fortin P**, Abrahamowicz M, Neville C, du Berger R, Fraenkel L, Clarke A, Danoff D. Impact of disease activity and cumulative damage on the health of lupus patients. *Lupus* 1998; 7: 101-107.
- Freire E**, Maia I, Nepomuceno J, Ciconelli R. Damage index assessment and quality of life in systemic lupus erythematosus patients (with long-term disease) in Northeastern Brazil. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 423-428.
- Frey V**. Beiträge zur Sinnesphysiologie der Haut. *Berichte der kgl. sächs. Ges. d. Wiss.* 1895; 47: 166-184.
- Freyenhagen RB**, Baron R, Tölle T, Stemmler E, Gockel U, Stevens M, Maier C. Screening of neuropathic pain components in patients with chronic back pain associated with nerve root compression: a prospective observational pilot study (MIPORT). *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 529-537.
- Friedberg F**, Quick J. Alexithymia in chronic fatigue syndrome: associations with momentary, recall, and retrospective measures of somatic complaints and emotions. *Psychosom Med* 2007; 69: 54-60.
- Frustorfer H**. Nozizeption und Schmerz. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 1996.
- Gandek B**, Ware JJ, Aaronson N, Alonso J, Apolone G, Bjorner J, Brazier J, Bullinger M, Fukuhara S, Kaasa S, Lepelge A, Sullivan M. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability of the SF-36 in eleven countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment*. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 1149-1158.

**Geissner E.** Psychologische Modelle des Schmerzes und der Schmerzverarbeitung. Weinheim: Psychologie Verlags Union; 1992.

**Gerbershagen H.** Das Mainzer Schmerzklassifikationssystem und seine Operationalisierung. 2000, Stand 30.04.2009, Quelle: [http://www.schmerz-nottwil.ch/fileadmin/template/daten/Downloads/Schmerzklassifikation.buchbeitrag%20%Prof.%Gerbershagen\\_3.2.00.doc](http://www.schmerz-nottwil.ch/fileadmin/template/daten/Downloads/Schmerzklassifikation.buchbeitrag%20%Prof.%Gerbershagen_3.2.00.doc)

**Gilbert G,** Eichenbaum H. Ibuprofen-induced meningitis in an elderly patient with systemic lupus erythematosus. *South Med J* 1989; 82: 514-515.

**Gladman D,** Urowitz M, Ong A, Gough J, MacKinnon A. A comparison of five health status instruments in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Lupus* 1996; 5: 190-195.

**Gladman D,** Urowitz M, Ong A, Gough J, MacKinnon A. Lack of correlation among the 3 outcomes describing SLE: disease activity, damage and quality of life. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 305-308.

**Gladman D,** Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, Bacon P, Bombardier S, Hanly J, Hay E. Systemic lupus international collaborative clinics: Development of a damage index in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992; 19: 1820-1821.

**Granholm N,** Cavallo T. Autoimmunity, polyclonal B cell activation and infection. *Lupus* 1992; 1: 63 -74.

**Greco C,** Rudy T, Manzi S. Effects of a stress-reduction program on psychological function, pain, and physical function of systemic lupus erythematosus patients: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 625-634.

**Grennan D,** Parfitt A, Manolios N, Huang Q, Hyland V, Dunckley H, Doran T, Gatenby P, Badcock C. Family and twin studies in systemic lupus erythematosus. *Dis Markers* 1997; 13: 93-98.

**Gripenberg M,** Helve T. Outcome of systemic lupus erythematosus: A study of 66 patients over 7 years with special reference of the predictive value anti-DNA determinations. *Scand. J Rheumatol* 1991; 20: 104-109.

**Grootscholten C,** Ligtenberg G, Derksen R, Schreurs K, de Glas-Vos J, Hagen E, van den Wall Bake A, Huizinga T, van den Hoogen F, Bijl M, van Houwelingen J, Snoek F, Berden J. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: development and validation of a lupus specific symptom checklist. *Qual Life Res* 2003; 12: 635-644.

**Guyatt G,** Feeny D, Patrick D. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1993; 118: 622-629.

**Hahn B.** Systemischer Lupus erythematosus. In: Dietel M, Suttrop N, Zeitz M, Kaspar DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Lono DL, Jameson JL (Hrsg.): *Harrisons Innere Medizin*, Berlin: abw-verlag; 2005.

**Hampe E.** Lebensqualität als Bewertungskriterium in der Transplantationsmedizin. Stuttgart-Bad-Cannstadt: Frommann-Holzboog; 1997.

**Harley JB,** Alarcon-Riquelme ME, Criswell LA, Jacob CO, Kimberly RP, Moser KL, Tsao BP, Vyse TJ, Langefeld CD, Nath SK, Guthridge JM, Cobb BL, Mirel DB, Marion MC, Williams AH, Divers J, Wang W, Frank SG, Namjou B, Gabriel Lee AT, Gregersen PK, Behrens TW, Taylor KE, Fernando M, Zidovetzki R, Gaffney PM, Edberg JC, Rioux JD, Ojwang JO, James JA, Merrill JT, Gilkeson GS, Seldin MF, Yin H, Baechler EC, Li QZ, Wakeland EK, Bruner GR,



Kaufman KM, Kelly JA. Genom-wide association scan in women with specific lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PXX, KIAA 1542 and other loci. *Nat. Genet.* 2008; 40: 204-210.

**Haroon N**, Aggarwal A, Lawrence A, Agarwal V, R. M. Impact of rheumatoid arthritis on quality of life. *Mod Rheumatol* 2007; 17: 290-295.

**Hasenbring M**. Prozesse der Chronifizierung von Schmerzen. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 1999.

**Haust M**, Bonsmann G, Kuhn A. Aktuelle Diagnostik des kutanen Lupus erythematosus. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2006; 131: 1594-1598.

**Hautzinger M**, Bailer M. Allgemeine Depressionsskala. Göttingen: Beltz Test GmbH; 1993.

**Heger S**. Zur Psychosomatik des Failed-back Syndroms: Warum Rückenschmerzen chronifizieren. *Der Nervenarzt* 1999; 70: 225-232.

**Hettenkofer HJ**. Kollagenosen. In: Hettenkofer HJ (Hrsg.), *Rheumatologie: Klinik-Diagnostik-Therapie*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1988.

**Hilgard E**. Pain perception in man. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer Verlag; 1978.

**Hilliges MI**. Rat und Hilfe bei Lupus. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2001.

**Ho C**, Mok C, Lau C, Wong R. Late onset systemic lupus erythematosus in southern Chinese. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 437-440.

**Hochberg M**. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 1725.

**Hochberg M**, Sutton J. Physical disability and psychosocial dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988; 15: 959-964.

**Hoffman M**, Gray R. Ibuprofen-induced meningitis in mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol* 1982;1: 128-130.

**Horn G**, Graham RR, Moderk B, Taylor KE, Ortmann W, Garnier S, Lee AT, Chung SA, Ferreira RC, Pant PV, Ballinger DG, Kosov R, Demirci FY, Kamboh MI, Kao AH, Tian C, Gunnarsson I, Bengtsson AA, Rantapää-Dahlquist S, Petri M, Manzi S, Seldin MF, Rönnblom L, Syvänen AC, Criswell LA, Gergersen PK, Behrens TW. Association of systemic lupus erythematosus with C8orf13BLK and ITGAX. *N Engl J Med* 2008; 358: 900-909.

**Horneff G**. Ätiopathogenese des systemischen Lupus erythematosus. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2006; 154: 1177-1188.

**Horwitz DA**, Stohl W, Gray JD. T-lymphocytes, natural killer cells, cytokines, and immune regulation. Baltimore 1997: Williams & Willkins; 1997.

**Hughes G**. Autoantibodies in lupus and its variants: experience in 1000 patients. *Br Med J* 1984; 289: 339-342.

**Iaboni A**, Ibanez D, Gladman D, Urowitz M, Moldofsky H. Fatigue in systemic lupus erythematosus: contributions of disordered sleep, sleepiness, and depression. *J Rheumatol* 2006; 33: 2453-2457.

**IASP**. International Association for the Study of Pain. *Pain* 1979; 6: 248-252.

- Ippolito A**, Petri M. An update on mortality in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 72-79.
- Iverson G**, Sawyer D, McCracken L, Kozora E. Assessing depression in systemic lupus erythematosus: determining reliable change. *Lupus* 2001; 10: 266-271.
- Jensen S**, Glud T, Bacher T, Ersgaard H. Ibuprofen-induced meningitis in a male with systemic lupus erythematosus. *Acta Med Scand* 1987; 22: 509-511.
- Jolly M**. How does quality of life of patients with systemic lupus erythematosus compare with that of other common chronic illnesses? *J Rheumatol* 2005; 32: 1706-1708.
- Julian L**, Yelin E, Yazdany J, Panopalis P, Trupin L, Criswell L, Katz P. Depression, medication adherence, and service utilization in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 240-246.
- Jump R**, Robinson M, Armstrong A, Barnes E, Kilbourn K, Richards H. Fatigue in systemic lupus erythematosus: contributions of disease activity, pain, depression, and perceived social support. *J Rheumatol* 2005; 32: 1699-1705.
- Kanda N**, Tsuchida T, Tamaki K. Testosterone suppresses anti-DNA antibody production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1703-1711.
- Katz P**, Morris A, Trupin L, Yazdany J, Yelin E. Disability in valued life activities among individuals with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 465-473.
- Kempen G**, Ormel J, Brillman E, Relyveld J. Adaptive responses among Dutch elderly: the impact of eight chronic medical conditions on health-related quality of life. *Am J Public Health* 1997; 87: 38-44.
- Kennedy M**, Felson D. A prospective long-term study of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 682-685.
- Khanna S**, Pal H, Pandey R, Handa R. The relationship between disease activity and quality of life in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1536-1540.
- Kim W**, Sreih A, Bucala R. Toll-like receptors in systemic lupus erythematosus; prospects for therapeutic intervention. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 204-208.
- Klatt B**. *Der systemische Lupus erythematosus*. Bonn: Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V.; 2003.
- Klinman D**, Steinberg A. Systemic autoimmune disease arises from polyclonal B cell activation. *J Exp Med* 1987; 165: 1755-1760.
- Koene HR**, Kleijer M, Swaak AJG, Sullivan E, Bijl M, Petri MA, Kallenberg CGM, Roos D, von dem Borne AEGK, de Haas M. The Fc RIIIa-158F allele is a risk factor for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1813-1818.
- Kohlmann T**, Raspe H. Hannover Functional Questionnaire in ambulatory diagnosis of functional disability caused by backache. *Rehabilitation (Stuttg.)* 1996; 35: 1-8.
- Kötter I**, Neuscheler D, Günaydin I, Wernet D, Klein R. Is there a predisposition for the development of autoimmune diseases in patients with fibromyalgia? *Rheumatol Int.* 2007; 27: 1031-1039.

**Kozora E**, Arciniegas D, Zhang L, West S. Neuropsychological patterns in systemic lupus erythematosus patients with depression. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: 48.

**Kozora E**, Ellison M, Waxmonsky J, Wamboldt F, Patterson T. Major life stress, coping styles, and social support in relation to psychological distress in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14: 363-372.

**Kozyrev S**, Abelson AK, Wojcik J, Zaghlool A, Linga Reddy MV, Sanchez E, Gunnarsson I, Svenungsson E, Sturfelt G, Jonsen A, Truedsson L, Pons-Estel BA, Witte T, D'Alfonso S, Barizzone N, Danieli MG, Gutierrez C, Suarez A, Junker P, Lastrup H, Gonzalez-Escribano MF, Martin J, Abderrahim H, Alarcon-Riquelme ME. Functional variants in the B cell gene Bank1 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2008; 40: 211-216.

**Kröner-Herwig B**. Schmerz - eine Gegenstandsbeschreibung. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2004.

**Krupp L**, LaRocca N, Muir-Nash J, Steinberg A. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46: 1121-1123.

**Kuriya B**, Gladman D, Ibanez D, Urowitz M. Quality of life over time in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 181-185.

**Laas K**, Roine R, Rasanen P, Sintonen H, Leirisalo-Repo M. Health-related quality of life in patients with common rheumatic diseases referred to a university clinic. *Rheumatol Int* 2009; 29: 267-273.

**Lahita R**. Sex and age in systemic lupus erythematosus. *Systemic Lupus Erythematosus* 1986: 523-539.

**Lange S ZI**, Seidenglanz K, Schiffler A, Zöllinger A, Amon U, AugustinMacKinnon A. Predictors of the Quality of Life in Patient with Atopic Dermatitis. *Dermatol Psychosom* 2000; 1: 66-70.

**Langer H**. Funktionsfragebogen Hannover. 2006, Stand: 23.05.2009; Quelle: <http://www.rheuma-online.de/a-z/f/ffbh-funktionsfragebogen-hannover.html>

**Leong K**, Kong K, Thong B, Koh E, Lian T, Teh C, Cheng Y, Chng H, Badsha H, Law W, Lau T, Chew L, Ho H, Pong L, Hoi L, Sangeetha N, Chan S, Howe H. Development and preliminary validation of a systemic lupus erythematosus-specific quality-of-life instrument (SLEQOL). *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1267-1276.

**Ludwig J**, Baron R. Neuropathischer Schmerz. *MMW Fortschr Med* 2005; 147: 76-78.

**Maekawa Y**, Yasutomo K. Defective clearance of nucleosomes and systemic lupus erythematosus. *Trends Immunol* 2001; 22: 662-663.

**Manzi S**. Lupus update: perspective and clinical pearls. *Cleve Clin J Med* 2009; 76: 137-142.

**McElhone K**, Abbott J, Shelmerdine J, Bruce I, Ahmad Y, Gordon C, Peers K, Isenberg D, Ferenkeh-Koroma A, Griffiths B, Akil M, Maddison P, Teh L. Development and validation of a disease-specific health-related quality of life measure, the LupusQoL, for adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 972-979.

**Melzack R**. An update of the gate control theory. In: Clark, C.C. (Chair), The control of pain II: New therapeutic approaches and frontiers for immediate research. Symposium presented at the meeting of the American Society for the Advancement of Science. New York; 1975.

- Melzack R**, Wall P. Pain Mechanisms. A new Theorie. *Science* 1965; 150: 971-979.
- Mendell L**, Wall P. Presynaptic hyperpolarisation: A role for fine afferent fibres. *Jour of Physiol* 1964; 172: 274-294.
- Miller F**, Cooper G. Environmental aspects of lupus. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- Mok C**, Mak A, Chu W, To C, Wong S. Long-term survival of southern chinese patients with systemic lupus erythematosus. A prospective study of all age-groups. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 218-224.
- Moll I**. Lupus erythematoses. Stuttgart: Thieme Verlag; 2005.
- Moorthy L**, Peterson M, Harrison M, Onel K, Lehman T. Quality of life in children with systemic lupus erythematosus: a review. *Lupus* 2007; 16: 663-669.
- Mosmann T**, Coffman R. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989; 7: 145-173.
- Müller-Ladner U**, Gay S. Bindegewebe. Stuttgart, New York: Thieme Verlag; 2006.
- Najman J**, Levine S. Evaluating the impact of medical care and technologies on the quality of life: a review and critique. *Soc Sci Med [F]* 1981; 15: 107-115.
- Nath SK**, Han S, Kim-Howard X, Kelly JA, Viswanathan P, Gilkeson GS, Chen W, Zhu C, McEver RP, Kimberly RP, Alarcon-Riquelme ME, Vyse TJ, Li QZ, Wakeland EK, Merrill JT, James JA, Kaufman KM, Guthridge JM, Harley JB. A nonsynonymous functional variant in integrin alpha (M) (encoded by ITGAM) is associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2008; 40: 152-154.
- Nathan P**. The gate-control theory of pain: A critical review. *Brain* 1976; 99: 123-158.
- Nilges P**, Gerbershagen H. Befund und Befinden. *Report Psychologie* 1994; 19: 12-25.
- Nussbaumer S**. In: Kommunikation zwischen Behandlungsperson und Person mit chronischen Schmerzen. Zürich: Hochschule für Angewandte Psychologie; 2006. 2-3.
- Omdal R**, Mellgren S, Husby G, Salvesen R, Henriksen O, Torbergsen T. A controlled study of peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus. *Acta Neurol Scand* 1993; 88: 41-46.
- Osborne R**, Nikpour M, Busija L, Sundararajan V, Wicks I. Prevalence and cost of musculoskeletal disorders: a population-based, public hospital system healthcare consumption approach. *J Rheumatol* 2007; 34: 2466-2475.
- Ozçetin A**, Ataoglu S, Kocer E, Yazici S, Yildiz O, Ataoglu Alcmeli C. Effects of depression and anxiety on quality of life of patients with rheumatoid arthritis, knee osteoarthritis and fibromyalgia syndrome. *West Indian Med J* 2007; 56: 122-129.
- Panopalis P**, Petri M, Manzi S, Isenberg DA, Gordon C, Senecal JL, Penrod JR, Joseph L, St Pierre Y, Pineau C, Fortin PR, Sutcliffe N, Goulet JR, Choquette D, Grodzicky T, Esdaile JM, Clarke AE. The systemic lupus erythematosus tri-nation study: longitudinal changes in physical and mental well-being. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 751-755.
- Park Y**, Lee S, Kim D, Lee J, Lee C, Song C. Elevated IL-10 levels correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 283-288.

**Patrick D**, Erickson P. Health Status and Health Policy. New York: Oxford University. Press: New York; 1992.

**Peschken C**. Systemic lupus erythematosus in North American Indians: A population based study. *J Rheumatol* 2000; 27: 1884-1891.

**Petri M**. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008;17: 412-415.

**Petri M**, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, Lockshin M, Merrill JT, Belmont HM, Askanase AD, McCune WJ, Heath-Holmes M, Dooley MA, Von Feldt J, Frieman A, Tan M, Davis J, Cronin M, Diamond B, Mackay M, Sigler L, Filius M, Rupel A, Liccardi F, Buyon JP, OC-SELENA Trial. Combined oral contraceptives in women with specific lupus erythematosus. *Engl J Med* 2005; 353: 2550-2558.

**Picavet H**, Hoeymans N. Health related quality of life in multiple musculoskeletal diseases: SF-36 and EQ-5D in the DMC3 study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 723-729.

**Pickering MC**, Walport MJ. Links between complement abnormalities and systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 133-141.

**Pistiner M**, Wallace D, Nessim S, Metzger A, Klinenberg J. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21: 55-64.

**Pöppel E**. Schmerz: Ein anthropologisches Problem in psychologischer Betrachtungsweise. München: Urban & Schwarzenberg; 1982.

**Provost T**, Flynn J. Lupus erythematosus. In *Cutaneous Medicine: Cutaneous Manifestations of Systemic Disease*. London: Elsevier Science; 2001.

**Purandare K**, Wagle A, Parker S. Psychiatric morbidity in patients with systemic lupus erythematosus. *Qjm* 1999; 92: 283-286.

**Radbruch L**, Loick G, Kiencke P, Lindena G, Sabatowski R, Grond S, Lehmann K, Cleeland C. Validation of the German version of the Brief Pain Inventory. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18: 180-187.

**Radloff L**. The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement* 1977; 1: 385-401.

**Rinaldi S**, Doria A, Salaffi F, Ermani M, Iaccarino L, Ghirardello A, Zampieri S, Sarzi-Puttini P, Gambari P, Perini G. Health-related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. I. Relationship between physical and mental dimension and impact of age. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1574-1579.

**Roux C**, Guillemin F, Boini S, Longuetaud F, Arnault N, Hercberg S, Briancon S. Impact of musculoskeletal disorders on quality of life: an inception cohort study. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 606-611.

**Sabbatini A**, Bombardier S, Migliorini P. Autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus bind a shared sequence of SmD and Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen EBNA 1. *Eur J Immunol*. 1993; 23: 1146-1152.

**Sakane T**, Suzuki S, Takada Y, Ueda Y, Murkawa T, Tsuchida Y, Yamauchi Y, Kishimoto T. B cell hyperactivity and its relation to distinct clinical features and the degree of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1988; 31: 80-87.

**Schipper H**, Clinch J, Olweny C. Quality of life studies: Definitions and conceptual issues. Philadelphia: Lippincott-Raven: In: Spilker B. (Hrsg.); 1996.

**Schlotter-Weigel B**. Vaskulitische Neuropathie bei SLE. 2009, Stand: 11.05.2009; Quelle: [http://www.baur-institut.de/krankheitsbilder/vaskulitische\\_neuropathie/](http://www.baur-institut.de/krankheitsbilder/vaskulitische_neuropathie/)

**Schmiedebach H**. Der Schmerz - Kulturphänomen und Krankheit. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2002; 45: 419-424.

**Schnürch H**. Lebensqualität-Versuch einer Begriffsdefinition. Archives of Gyecology and Obstetrics 1995; 257: 257-264.

**Schölmerich P**, Thews G. "Lebensqualität" als Bewertungskriterium in der Medizin (Sonderband). Stuttgart: Urban & Fischer bei Elsevier; 1990.

**Scholz O**. Psychologische Aspekte der Schmerzwahrnehmung. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber; 1994.

**Schur P**. Genetics of systemic lupus erythematosus. Lupus 1995; 4: 425-437.

**Seidel M**, Tsalik J, Vetter H, Müller W. Substance P in Rheumatic Diseases. Curr Rheum Rev 2007; 3:17-30.

**Seidel M**, Herguijuela M, Forkert R, Otten U. Nerve Growth Factor in Rheumatic Diseases. Elsevier Inc. 2009; doi:10.1016/j.semarthrit.2009.03.002, article in press

**Sherer Y**, Gorstein A, Fritzler M, Shoenfeld Y. Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients. Semin. Arthritis Rheum 2004; 34: 501-537.

**Simon E**. The Role of Psychologist on the Multidisciplinary Pain Management Team. Professional Psychology: Research and Practice 2001; 32: 125-134.

**SLEV**. Auswertung der Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität. 2009, Stand: 27.02.2009, <http://www.slev.ch/index.php?id=0:401:rundbrief/rbs:1:g:0:0:2009:11:news:0:0>

**Smith C**, Cyr M. The history of lupus erythematosus. From Hippokrates to Osler. Rheum Dis Clin North Am. 1988; 14: 1-14.

**Spitzer W**, Dobson A, Hall J, Chesterman E, Levi J, Shepherd R, Battista R, Catchlove B. Measuring the quality of life of cancer patients: a concise QL-index for use by physicians. J Chronic Dis 1981; 34: 585-597.

**Sprangers M**, Ade Regt E, Andries F, van Agt H, Bijl R, de Boer J, Foets M, Hoeymans N, Jacobs A, Kempen G, Liedema H, Tijhuis M, Ade Haes H. Which chronic conditions are associated with better or poorer quality of life? J Clin Epidemiol 2000; 53: 895-907.

**Spronk P**, ter Borg E, Kallenberg C. Plasma concentration of IL-6 in systemic lupus erythematosus: an indicator of disease activity? Clin Exp Immunol 1992; 90: 106-110.

**Staud R**. Are patients with systemic lupus erythematosus at increased risk for fibromyalgia? Curr Rheumatol Rep 2006; 8: 430-435.

**Steward W**, Ricci J, Chee E, Morganstein D, Lipton R. Lost productive time and cost due to common pain conditions in the US workforce. JAMA 2003; 290: 2443-2454.

**Stoll T**, Gordon C, Seifert B, Richardson K, Malik J, Bacon P, Alsenberg D. Consistency and validity of patient administered assessment of quality of life by the MOS SF-36; its association with disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 24: 1608-1614.

**Strand V**. Issues in Drug Development in SLE: Clinical Trial Design, Outcome Measures and Biomarkers. Los Angeles: Williams & Willkins; 1997.

**Strand V**, Crawford B. Improvement in health-related quality of life in patients with SLE following sustained reductions in anti-dsDNA antibodies. *Expert Rev Pharmacoeconomics outcomes Res* 2005; 5: 317-326.

**Strand V**, Petri M, Buyon J, Joh T, Chevrier M, Freimuth W. Baseline data from 5 randomized controlled trails (RCTs) demonstrate that systemic lupus erythematosus (SLE) impacts all domains of health-related quality of life (HRQoL). *Arthritis Rheum* 2006; 54: 277.

**Strombeck B**, Ekdahl C, Manthorpe R, Wikstrom I, Jacobsson L. Health-related quality of life in primary Sjogren's syndrome, rheumatoid arthritis and fibromyalgia compared to normal population data using SF-36. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 20-28.

**Tan E**. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol* 1989; 44: 93-151.

**Tan E**, Cohen A, Fries J, Masi A, McShane D, Rothfield N, Schaller J, Talal N, Winchester R. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; 25: 1271-1277.

**Thatayatikom A**, White A. Rituximab: a promising therapy in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun.Rev.* 2006; 5: 18-24.

**Thumboo J**, Fong K, Chan S, Leong K, Feng P, Thio S, Boey M. A prospective study of factors affecting quality of life in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27: 1414-1420.

**Thumboo J**, Strand V. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: an update. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36: 115-122.

**Tokano Y**, Morimoto S, Kaneko H, Amano H, Nozawa K, Takasaki Y, Hashimoto H. Levels of IL-12 in sera of patients with systemic lupus erythematosus (SLE)-relation to Th1 and Th2 derived cytokines. *Clin Exp Immunol* 1999; 116: 169-173.

**Tomioka R**, Tani K, Sato K, Suzuka C, Toyoda Y, Kishi J, Sone S. Observations on the occurrence of exacerbations in clinical course of systemic lupus erythematosus. *J Med Invest* 2008; 55: 112-119.

**Tsao B**, Cantor R, Grossman J, Shen N, Teophilov N, Wallace D, Arnett F, Hartung K, Goldstein R, Kalunian K, Hahn B, Rotter J. PARP alleles within the linked chromosomal region are associated with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1999; 103: 1135-1140.

**Tsao B**, Grossman J, Riemekasten G, Strong N, Kalsi J, Wallace D, Chen C, Lau C, Ginzler E, Goldstein R, Kalunian K, Harley J, Arnett F, Hahn B, Cantor R. Familiality and co-occurrence of clinical feature of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheum* 2002; 46: 2678-2685.

**Tugwell P**, Chambers L, Torrance G, Reynolds D, Wolfson M, Bennett K, Badley E, Jamieson R, Stock S. The population health impact of arthritis. POHEM Workshop Group. *J Rheumatol* 1993; 20: 1048-1051.

**Wall P.** Die drei Phasen des Übels: Die Beziehung von Verletzung und Schmerz. Weinheim: BeltzPVU; 1982.

**Wallace D.** The clinical presentation of systemic lupus erythematosus. Philadelphia: eds. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

**Wang C,** Mayo N, Fortin P. The relationship between health related quality of life and disease activity and damage in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001; 28: 525-532.

**Weddel G.** Some thesis and the chemical sense. *Annual Review of Psychology* 1955; 6: 119-136.

**Weltgesundheitsorganisation (WHO).** Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, WHO-Version 2006. Stand: 26. März 2009, Quelle: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlamtl2006/fr-icd.htm>

**Widener H,** Littman B. Ibuprofen-induced meningitis in systemic lupus erythematosus. *Jama* 1978; 239: 1062-1064.

**Willis W.** The origin and destination of pathways involved in pain transmission. Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, New York, Toronto: Churchill Livingstone; 1989.

**Wolfe F,** Michaud K. Severe rheumatoid arthritis (RA), worse outcomes, comorbid illness, and sociodemographic disadvantage characterize RA patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2004; 31: 695-700.

**Wolfe F,** Smythe H, Yunus M, Bennett R, Bombardier C, Goldenberg D, Tugwell P, Campbell S, Abeles M, Clark P, Fam AG, Farber SJ, Fiechtner JJ, Franklin M, Gatter RA, Hamaty D, Lessard J, Lichtbroun AS, Masi AT, Mccain GA, Reynolds WJ, Romano TJ, Russell IJ, Sheon RP. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-172.

**Zandman-Goddard G,** Shoenfeld Y. 2003. Novel Approaches to Therapy for SLE. *Clin.Rev.Allergy Immunol.* 2003; 25: 105-112.

**Zieglgänsberger W.** Grundlagen der Schmerztherapie. München: Urban & Vogel GmbH; 2005.

**Zieglgänsberger W,** Tölle T. The pharmacology of pain signaling. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1993; 3: 611-618.

**Zimmermann M.** Physiologie von Nozizeption und Schmerz. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer Verlag; 1999.

**Zoma A.** Musculoskeletal involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13: 851-853.



## 12 Danksagung

Ich danke Herrn PD Dr. Hans-Christian Wartenberg für die Bereitstellung des Themas und seine hilfreiche Unterstützung. Besonders auch Dr. Mathias Seidel gab mir stets wertvolle Ratschläge und half mir bei der Patientenauswahl. Meinem Mann D. Michael Saha danke ich besonders für seine unendliche Geduld und Hilfe. Bei Andrea Karpawitz-Godt und Astrid Kerker bedanke ich mich für die Durchsicht der Arbeit sowie die vielen schönen gemeinsamen Stunden.

Und nicht zuletzt geht der Dank vor allem an alle TeilnehmerInnen der Studie sowie die Leiterin der Lupus Selbsthilfe Bayreuth, die mir ihr Vertrauen schenken und mit den ausgefüllten Fragebögen zahlreiche, nette Briefe und E-mails nebst Nervennahrung schickten.