

Aus der Medizinischen Klinik für Rheumatologie und Klinische
Immunologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einflussfaktoren auf die Lebensqualität bei Patienten mit
Systemischer Sklerose am Beispiel von Mangelernährung,
Sarkopenie und digitalen Ulzerationen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christine Anna Louise March

aus Euskirchen

Datum der Promotion: 06.09.2019

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	3
1.1 Abstrakt	3
1.2 Abstract	4
1.3 Einführung	5
1.4 Methoden	6
1.5 Ergebnisse	9
1.6 Diskussion	11
1.7 Literaturverzeichnis	14
2. Eidesstattliche Versicherung	19
2.1 Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen	20
3. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	21
3.1 Publikation I	21
3.2 Publikation II	26
3.3 Publikation III	33
4. Lebenslauf	39
5. Komplette Publikationsliste	40
6. Danksagung	41

1. Zusammenfassung

1.1. Abstrakt

Einleitung: Die vorliegende Publikationspromotion untersucht in zwei Querschnittsstudien den Einfluss von Mangelernährung und Sarkopenie auf die Lebensqualität bei Patienten mit Systemischer Sklerose (SSc). In einer weiteren Querschnitts- und Longitudinalstudie zu digitalen Ulzerationen (DU) entwickelten wir einen Score (DUS) zur Quantifizierung des Schweregrades von DU. Da diese die Lebensqualität und krankheitsassoziierte Behinderung beeinflussen, ist eine Objektivierung des Schweregrades zur Therapieüberwachung besonders wichtig.

Methoden: Wir verwendeten das Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) um das Risiko für Mangelernährung zu ermitteln. Sarkopenie wurde mit Hilfe der Kriterien der EWGSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older People) definiert und mittels Bioimpedanzanalyse und Handkraftmessung bestimmt. Die Lebensqualität und krankheitsassoziierte Behinderung wurden mittels Short-Form 36 Health Survey (SF-36) und Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ) bestimmt. Das Ausmaß der DU wurde mit Hilfe eines neu entwickelten Scores ermittelt, der sich aus Größe und Art der digitalen Läsionen zusammensetzt. Die statistische Auswertung erfolgte in SPSS und STATA.

Ergebnisse: In die Studien zu Mangelernährung und Sarkopenie wurden jeweils 129 Patienten eingeschlossen. Bei 10,9% der Patienten stellten wir ein hohes Risiko für Mangelernährung fest. Diese Patienten litten vermehrt unter Anämie ($p = 0,004$) und kardialer Beteiligung ($p = 0,027$). In der zweiten Studie betrug die Prävalenz der Sarkopenie 22,5%. Sowohl Patienten mit einem hohen Risiko für Mangelernährung als auch Patienten mit Sarkopenie litten an einer stärkeren krankheitsassoziierten Behinderung und zeigten eine reduzierte Lebensqualität. In die Studie zu DU schlossen wir weitere 65 Patienten ein. Die longitudinale Analyse zeigte eine signifikante Korrelation zwischen der Handfunktion und dem Digitale Ulzerationen Score (DUS).

Schlussfolgerung: Patienten mit Sarkopenie und Patienten, die unter einem hohen Risiko für Mangelernährung litten, waren in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Der Digitale Ulzerationen Score kann die Objektivierbarkeit und Verlaufskontrolle der DU erleichtern und durch eine verbesserte Kontrolle des Therapieerfolgs langfristig womöglich auch zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen.

1.2. Abstract

Objectives: The present thesis investigates the impact of malnutrition and sarcopenia on the quality of life in patients with systemic sclerosis (SSc) in two cross-sectional studies. In another cross-sectional and longitudinal study on digital ulcers (DU) we developed a scoring system (DUS) for the quantification of the severity of DU. Since DU affect the quality of life and disease-associated disability the objectification of their severity is very important for monitoring therapy outcome.

Methods: We used the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) to evaluate the risk of malnutrition. Sarcopenia was defined using the criteria of the EWGSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older People) and measured by bioelectrical impedance analysis and hand grip strength. Quality of life and disease-associated disability were evaluated using the Short-Form 36 Health Survey (SF-36) and Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ). The severity of digital ulcers was quantified by a newly developed score, which takes into account the size and type of the digital ulcer. Statistical analysis was performed using SPSS und STATA.

Results: We included 129 patients each into the malnutrition and into the sarcopenia study. In 10.9% of all patients we found a high risk for malnutrition. These patients were more likely to suffer from anemia ($p = 0.004$) and cardiac involvement ($p = 0.027$). The prevalence of sarcopenia was 22.5%. Patients with a high risk for malnutrition as well as patients with sarcopenia showed a significantly higher disease-related disability and a lower quality of life. We included 65 patients in the study on DU. The longitudinal analysis showed a significant correlation between hand function and the Digital Ulcer Score (DUS).

Take home points: Patients with sarcopenia and patients at high risk for malnutrition showed a reduced quality of life. The Digital Ulcer Score can contribute to a simplification of the diagnostic evaluation and follow-up of DU. By monitoring disease burden over time in the long term it could contribute to an improved quality of life for SSc patients.

1.3. Einführung

Die Systemische Sklerose (SSc) ist eine Kollagenose, die durch die pathogenetische Trias aus Entzündung, Fibrose und Vaskulopathie gekennzeichnet ist [1]. Häufig zeigt sich die Erkrankung zunächst durch ein sekundäres Raynaud-Syndrom als Ausdruck von Vasospasmen bei gestörter Gefäßarchitektur in den Akren. Die zusätzlich gestörte Angiogenese spielt für die Entstehung von digitalen Ulzerationen (DU) eine große Rolle [2]. Das am häufigsten betroffene innere Organsystem ist mit einer Prävalenz von ca. 90% der Patienten, der Gastrointestinaltrakt. Hier kann jeder Abschnitt von den krankheitsbedingten Veränderungen betroffen sein. Eine Beteiligung des Ösophagus mit Ösophagusmotilitätsstörungen und gastroösophagealem Reflux konnte bei 75 – 90% der Patienten mit SSc nachgewiesen werden [3]. Neben den klinisch objektivierbaren Parametern, spielt bei Patienten mit SSc auch die Wahrnehmung ihrer krankheits-assoziierten Behinderung eine Rolle. So stehen neben gastrointestinalen Symptomen und DU auch Schmerz und Muskelschwäche im Vordergrund [4]. Muskelschwäche, Schmerzen und DU führen zum Verlust der Selbstständigkeit und beeinflussen das Selbstbild negativ [5]. Die Patienten sind häufig auf die Hilfe von Angehörigen und Hilfsmittel zur Bewältigung ihres Alltags angewiesen [6]. Insgesamt ist die Lebensqualität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eingeschränkt [7, 8].

In den drei vorliegenden Studien geht es um Faktoren, die die Lebensqualität der Patienten potenziell beeinflussen können. Zunächst untersuchten wir die Prävalenz und Auswirkungen des Risikos für Mangelernährung auf die Lebensqualität bei Patienten mit SSc. Die Prävalenz von Mangelernährung beläuft sich in Studien auf 18 – 56% [3, 9] und stellt damit eine häufige Begleiterscheinung dar. Die chronische Inflammation wird in der aktuellen Literatur als Hauptursache angesehen. Daneben spielt auch die gastrointestinale Beteiligung, die sich meistens in einer Motilitätsstörung und reduziertem Sphinktertonus ausdrückt, eine Rolle für die Entstehung einer Mangelernährung [3]; bei einigen Patienten besteht auch eine im Rahmen der Motilitätsstörung auftretende bakterielle Fehlbesiedlung [10].

Da Muskelschwäche als besonders belastend von Patienten mit SSc empfunden wird [4], untersuchten wir in einem weiteren Schritt die Prävalenz und den Einfluss von Sarkopenie auf die Lebensqualität bei Patienten mit SSc. Sarkopenie wird als mit zunehmendem Alter assoziierter Muskelschwund und damit einhergehendem Kraft- und

Funktionsverlust definiert [11]. Die sekundäre Sarkopenie wurde im Kontext von chronischen und konsumierenden Erkrankungen [12, 13] und auch der Rheumatoiden Arthritis beschrieben [14]. Sie hat einen großen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität alter Menschen [15]. Neben der als belastend empfundenen Muskelschwäche ist erwähnenswert, dass bei bis zu 90% der Patienten mit SSc eine SSc-Myopathie nachgewiesen werden kann [16]. Somit kann Muskelschwäche bei Patienten mit SSc sowohl als Manifestation der Grunderkrankung als auch als eine mögliche Ausprägung von sekundärer Sarkopenie im Rahmen einer chronischen Erkrankung diskutiert werden.

DU können zu starken Schmerzen und zur Einschränkung der Handfunktion führen [17], die selbstständige Versorgung im Alltag behindern [4] und zur Stigmatisierung durch sichtbare Läsionen [6] führen. Zur medikamentösen Therapie von DU stehen Bosentan, Calciumkanalantagonisten und Iloprost i.v. zur Verfügung. Als weitere Option ist seit der letzten Revision der Therapieempfehlungen der EULAR (European League Against Rheumatism) Sildenafil hinzugekommen [18]. Das Medikament ist sehr hochpreisig, sodass die Kostenübernahme in Deutschland bei den Krankenkassen explizit beantragt werden muss. Die Objektivierung der Krankheitslast und Dokumentation des Therapieerfolgs ist daher besonders wichtig. Deshalb entwickelten wir einen Score um die klinische Objektivierbarkeit zu verbessern und Therapieentscheidungen und –erfolg besser dokumentieren zu können.

1.4. Methoden

Patientenkollektiv

Die Patienten der Studien zu Sarkopenie [19] und Unterernährung [20] wurden über einen Zeitraum von April 2013 bis Juni 2014 aus der Ambulanz, der Bettenstation und der Tagesklinik der Klinik für Rheumatologie und klinischer Immunologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin rekrutiert und im Rahmen ihrer regelmäßigen Termine in der Fachambulanz untersucht. Für die Studie zu digitalen Ulzerationen [21] wurden ebenfalls Patienten aus Ambulanz, Tagesklinik und Bettenstation unter Beteiligung der Klinik für Dermatologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin über einen Zeitraum von zwei Jahren zwischen 2013 bis 2015 untersucht. Alle Patienten erfüllten die

ACR/EULAR 2013 [22] Klassifikationskriterien für Systemische Sklerose, waren volljährig und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

Untersuchungsmethoden

Klinische und paraklinische Daten der Patienten für alle Studien wurden entweder gemäß standardisierter Protokolle durch den Studienarzt erhoben oder aus den Patientenakten gewonnen. Dazu zählten unter anderem Alter, Krankheitsdauer, Art und Schwere der Hautbeteiligung, Organbeteiligung, aktuelle Medikation, sowie Autoantikörper und Basislabor.

Malnutrition Universal Screening Tool (MUST): Für die Untersuchung des Risikos für Mangelernährung wurde das MUST verwendet. Es beinhaltet drei Kategorien, bestehend aus dem Body-Mass-Index (BMI in kg/m^2) mit gradueller Abstufung von 0 bis 2 ($> 20 = 0$; $18,5 - 20,0 = 1$; $\leq 18,5 = 2$), ungeplantem Gewichtsverlust in den letzten drei bis sechs Monaten ($\leq 5\% = 0$; $5 - 10\% = 1$; $\geq 10\% = 2$), sowie Nahrungskarenz bei akuter Erkrankung von (voraussichtlich) mehr als fünf Tagen (2 Punkte). Bei einem Wert ≥ 2 besteht ein hohes Risiko für Mangelernährung und akuter Handlungsbedarf [23].

Bioelektrische Impedanzanalyse: Die Bestimmung der fettfreien Masse [19] für die Evaluation der Sarkopenie wurde nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt [24]. Die Patienten befanden sich in Rückenlage während der elektrische Widerstand zur Bestimmung der Körperzusammensetzung bei $800 \mu\text{A}$ Wechselstrom und einer Frequenz von 50 kHz gemessen wurde. Die fettfreie Muskelmasse der Extremitäten (Appendicular lean mass (ALM)) verwendeten wir als Korrelationswert für die Gesamtmuskelmasse der Patienten. ALM wurde mittels der Gleichungen von Scafoglieri et al. [25] bestimmt und größengewichtet (Größe^2).

Muskelkraft: Die Handkraft der Patienten, welche in die Sarkopeniebeurteilung einfluss [19], wurde mittels Jamar Dynamometer bestimmt (Sammons Preston Rolyan, Chicago, USA). Der Test wurde mit der nicht-dominanten Hand drei Mal aufeinander folgend ausgeführt, wobei das höchste Ergebnis gewertet wurde.

Definition der Sarkopenie: Sarkopenie wurde als ein Mangel an Muskelmasse und Muskelkraft nach den Kriterien der EWGSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older People) definiert. Der Quotient aus $\text{ALM}/\text{Größe}^2$ wurde als Referenzwert für die Muskelmasse verwendet. Die BMI-gewichtete Handkraft diente als Referenz für die

Muskelkraft. Die Grenzwerte für ALM/Größe² belaufen sich auf 7,26 kg/m² für Männer und 5,5 kg/m² für Frauen [26].

Medsker's Disease Severity Scale: Zur Beurteilung der gastrointestinalen Beteiligung verwendeten wir einen Parameter der Medsker's Disease Severity Scale [19]. Das Messinstrument dient der Einschätzung der Organbeteiligung bei Patienten mit Systemischer Sklerose [27].

Tabelle 1 Medsker's Disease Severity Scale [27]

	0 (normal)	1 (mild)	2 (moderat)	3 (schwer)	4 (Endstadium)
Beteiligung des Gastro-intestinaltrakt	Normales Ösophago-gramm, Unauffälliges Ergebnis in der Durchleuchtung des Dünndarms	Herabgesetzte Peristaltik im distalen Ösophagus, auffälliges Ergebnis in der Durchleuchtung des Dünndarms	Erloschene Peristaltik im distalen Ösophagus, Antibiotikabedarf gegen bakterielle Fehlbesiedlung	Malabsorptions-syndrom, Pseudoobstruk-tion	Notwendigkeit der Hyperalimentation

Modified Rodnan Skin Score (mRSS): Der mRSS erlaubt eine Quantifizierung der Hautfibrose. Bei der Erhebung des Scores wird die Körperoberfläche in 17 Abschnitte eingeteilt und die Hautareale jeweils auf einer Skala von 0 bis 3 (0 = normal, 1 = leicht, 2 = mittel, 3 = schwer) hinsichtlich ihres Verdickungs- und Steifigkeitsgrades manuell beurteilt [28].

ABILHAND (Manual Ability Questionnaire): Mit dem ABILHAND Fragebogen konnten die Patienten ihre manuellen Fähigkeiten im Alltag, wie zum Beispiel beim Händewaschen, bewerten. Der Fragebogen beinhaltet 23 Fragen mit einer dreigliedrigen Abstufung (0 = unmöglich; 1 = schwierig; 2 = leicht) [20, 29].

Beurteilung der DU: Die DU wurden hinsichtlich Anzahl, Lokalisation, Ausdehnung und Art der Ulzeration evaluiert. Die Einschätzung und Untersuchung erfolgte bei jedem Termin durch denselben Facharzt.

Zusammensetzung des Scores für digitale Ulzerationen: Der Score [21] wurde aus der Größe und Tiefe der Ulzeration ermittelt. Es wurde zum einen zwischen Ulzerationen < 0,5 cm (1 Punkt) und ≥ 0,5 cm (2 Punkte) unterschieden und zum anderen zwischen Hyperkeratose (1 Punkt) und Ulkus (10 Punkte).

Beurteilung der Lebensqualität und Beeinträchtigung im Alltag: Zur Einschätzung der Lebensqualität und Beeinträchtigung im Alltag verwendeten wir die SF-36, sowie

den SHAQ. Die 36 Punkte umfassende SF-36 beinhaltet unter anderem Schmerz, allgemeine Gesundheit, soziale Faktoren, körperliche Beeinträchtigung und psychische Belastungen. Ein Ergebnis von unter 50 deutet auf eine eingeschränkte Lebensqualität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung hin [30]. Der SHAQ beinhaltet Fragen zu Alltagsaktivitäten wie beispielsweise Körperpflege, Nahrungsaufnahme und Erledigung von Hausarbeiten in einer Bewertungsabstufung von 0 für ‚problemlos möglich‘ bis 3 für ‚unmöglich‘. Zudem enthält der Fragebogen fünf visuelle Analogskalen, mit denen die Einschränkung im Alltag durch spezifische Krankheitsausprägungen wie zum Beispiel Raynaud-Phänomen, gastrointestinale Symptome und Dyspnoe bewertet werden kann. Je höher das Ergebnis, desto ausgeprägter sind Beeinträchtigung und Schmerz im Alltag [31].

Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden SPSS Version 23 (SPSS Inc., Chicago, USA) [19, 20] und SPSS Version 20 [21], sowie STATA 13 (StataCorp LP, College Statopm. USA) [21] verwendet. Zur Auflistung der Patientencharakteristika nutzten wir die deskriptive Statistik. Für vergleichende Analysen zwischen Untergruppen verwendeten wir den Mann-Whitney U Test und den Chi-Quadrat-Test. Für Korrelationen wurde der Spearman's Rho Test benutzt und für Regressionsanalysen Modelle nach dem General Linear Model - angepasst an relevante Faktoren aus den Korrelationsanalysen. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

1.5. Ergebnisse

Für die Studie zu Mangelernährung bei Patienten mit Systemischer Sklerose schlossen wir 129 Patienten ein. Der Frauenanteil betrug 90,7% und die durchschnittliche Krankheitsdauer 8,8 Jahre. 54,3% der Patienten litten unter limitierter Hautbeteiligung. 6,2% der Patienten waren laut BMI von Untergewicht betroffen ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$). Zur Beurteilung des Risikos für Mangelernährung wurde das MUST genutzt. Demnach hatten 19 Patienten (14,7%) ein mittleres Risiko für Mangelernährung, 14 Patienten (10,9%) ein hohes Risiko. Alle Patienten mit einem hohen Risiko für Mangelernährung waren weiblich. Diese Patienten hatten einen niedrigeren BMI ($p < 0,001$) und häufiger Phasen mit Gewichtsverlust erlebt ($p < 0,001$).

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Risiko für Mangelernährung hinsichtlich Alter, Krankheitsdauer, Antikörperprofil, C-reaktives Protein- Level (CRP-Level) und Schwere der gastrointestinalen Beteiligung. Dagegen hatten Patienten mit hohem Risiko für Mangelernährung häufiger eine kardiale Beteiligung (35,7% vs. 13,0 %; $p = 0,027$), waren häufiger von Anämie betroffen (64,3% vs. 24,3%; $p = 0,004$) und hatten einen höheren mRSS (3 vs. 2, $p < 0,001$). Die Handfunktion, gemessen mit Hilfe des ABILHAND, war bei ihnen stärker ($22,8 \pm 10,9$ vs. $31,6 \pm 9,9$; $p = 0,003$) eingeschränkt. Der SHAQ zeigte bei Patienten mit hohem Risiko für Mangelernährung signifikant höhere Werte an (1,7 vs. 0,9; $p < 0,001$), was auf eine stärkere Beeinträchtigung und Schmerzen im Alltag hindeutet. Für die SF-36 ermittelten wir niedrigere Werte (37,5 vs. 62,1 für Mental health summary; $p < 0,001$) als Zeichen für eine reduzierte Lebensqualität. Das Risiko für schwere Mangelernährung und Anämie konnten wir in einem Modell für die lineare Regressionsanalyse als unabhängige Prädiktoren für eine eingeschränkte Lebensqualität und krankheitsbedingte Einschränkung im Alltag nachweisen.

Für die Studie zu Sarkopenie schlossen wir 129 Patienten ein. Von den eingeschlossenen Patienten waren 91,5% weiblich. Die mittlere Krankheitsdauer betrug sieben Jahre und die Mehrheit der Patienten (54,3%) litt unter limitierter Hautbeteiligung. Die Mehrheit der Patienten (61,2%) wurde aktuell oder in der jüngeren Vergangenheit mit Disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) behandelt. 40,3% der Patienten erhielten Prednisolon, allein oder in Kombination mit einem oder mehreren Immunsuppressiva. Die mit dem Dynamometer ermittelte Handkraft ergab im Mittel 16,0 (1,0 – 41,0) kgF. Nach der Analyse der größengewichteten fettfreien Muskelmasse, des BMI und der Handkraftdaten litten laut der Definition der EWGSOP 22,5% ($n=29$) der Patienten unter Sarkopenie.

Wir führten eine vergleichende Analyse zwischen Patienten mit und ohne Sarkopenie durch. Hier ist besonders auffällig, dass es keine Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen hinsichtlich Alter und Krankheitsdauer gab. Allerdings erhielten Patienten mit Sarkopenie eine signifikant höhere Anzahl an DMARDs als Patienten ohne Sarkopenie (2 vs.1, $p = 0,009$). Es gab jedoch keine Unterschiede zwischen Patienten, die ausschließlich Prednisolon erhielten, gegenüber Patienten, die unter der Therapie von DMARDs standen. Patienten, die von Sarkopenie betroffen waren, hatten ein signifikant geringeres Gewicht (55,0 vs. 66,3 kg; $p < 0,001$), einen niedrigeren BMI

(19,6 vs. 24,4 kg/m²; p < 0,001) und ein höheres Risiko für Mangelernährung (24,1% vs. 7,0%; p = 0,009). Es gab dagegen keinen signifikanten Unterschied beim Schweregrad der gastrointestinalen Beteiligung (10,3% vs. 3,0% p = 0,098).

Die Werte für den SHAQ waren bei Patienten mit Sarkopenie signifikant höher (1,44 vs. 0,81; p = 0,012), was auf eine erhöhte Beeinträchtigung im Alltag hindeutet. Auch die Werte für die SF-36 (Physical Component Summary) wiesen bei Patienten mit Sarkopenie auf eine signifikant reduzierte Lebensqualität hin (38,8 vs. 48,8; p = 0,032). Da das Gros unserer Patienten weiblich war, führten wir unter den Frauen eine Subanalyse der beiden Untergruppen durch. Diese ergab ähnliche Ergebnisse für Patientinnen mit und ohne Sarkopenie.

In der Studie zu DU entwickelten wir einen Score (DUS) zur Einschätzung des Schweregrads von DU. Für die Studie wurden 65 Patienten mit aktiven DU gewonnen, davon waren 80,0% weiblich. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug elf Jahre und 54,8% litten unter limitierter kutaner Beteiligung. Die durchschnittliche Anzahl der Ulzerationen betrug $3,6 \pm 3,1$ und der mRSS $9,1 \pm 6,4$. Die Mehrzahl der Patienten wurde entweder mit Immunsuppressiva (15,6%), gefäßwirksamen Medikamenten (39,1%) oder beidem (21,9%) behandelt.

Der durchschnittliche DUS betrug $11,6 \pm 1,9$ (0 – 68). In der Korrelationsanalyse zwischen dem DUS und der mittels ABILHAND untersuchten Handfunktion konnten wir in dieser Querschnittsstudie keine signifikante Korrelation feststellen. Im zeitlichen Verlauf gab es jedoch einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem DUS und der Handfunktion (p = 0,02).

1.6. Diskussion

Patienten mit SSc gaben in einer 2017 veröffentlichten Studie des DeSScipher Projekts gastrointestinale Symptome, Muskelschwäche, DU und Schmerz als Haupteinflussfaktoren in Zusammenhang mit der Wahrnehmung ihrer Behinderung an [4]. Eine Untersuchung der Ursachen von Muskelschwäche und den Auswirkungen von gastrointestinalen Symptomen ist daher neben der Therapie von digitalen Ulzerationen ein denkbarer Ansatzpunkt zur Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit SSc. Eine mögliche Folge gastrointestinaler Beteiligung kann Mangelernährung sein [3, 32].

In unserer Studie konnten wir ein hohes Risiko für Mangelernährung bei 10,9% der Patienten nachweisen. In Studien wurde die Prävalenz von Mangelernährung mit 18 – 56% angegeben [3, 9]. Patienten mit einem hohen Risiko für Mangelernährung zeigten einen höheren krankheitsassoziierten Grad der Behinderung und eine reduzierte Lebensqualität. Ein hohes Risiko für Mangelernährung konnte als unabhängiger Risikofaktor für eine reduzierte Lebensqualität nachgewiesen werden. Daher benötigt man neue Therapiekonzepte um das Risiko für Mangelernährung langfristig zu reduzieren.

Allerdings konnten wir in unserer Kohorte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Risiko für Mangelernährung und der Schwere der gastrointestinalen Beteiligung herstellen. Dies könnte aber mit der vergleichsweise geringen Patientenzahl in unserer Kohorte und der Tatsache, dass der Schweregrad der gastrointestinalen Beteiligung im klinischen Alltag und in unserer Studie nicht standardisiert diagnostiziert wird, zusammenhängen.

Mit einer Prävalenz von 22,5% in unserer Kohorte, stellt Sarkopenie ein häufiges Problem bei Patienten mit Systemischer Sklerose dar. Patienten mit Sarkopenie zeigten einen höheren Grad krankheits-assoziiertes Behinderung und eine reduzierte Lebensqualität. Die betroffenen Patienten hatten ein, wie erwartet, niedrigeres Gewicht (55,0 vs. 66,3 kg) und niedrigeren BMI (19,6 vs. 24,4 kg/m²). Sie waren zudem häufiger von einem hohen Risiko für Mangelernährung betroffen. Als mögliche Entstehungssequenz für Sarkopenie sollte daher auch Mangelernährung als Folge von chronischer Entzündung und gastrointestinaler Beteiligung diskutiert werden.

Zudem hatten Patienten mit Sarkopenie eine höhere Anzahl an Immunsuppressiva erhalten und zeigten eine Tendenz zu erhöhter Entzündungsaktivität (3,0 vs. 1,6 mg/l). Es lagen nicht für alle Patienten der Studie CRP Werte vor, daher wäre es interessant die Entzündungsaktivität und einen möglichen Zusammenhang zu Sarkopenie in einer größeren Kohorte zu untersuchen. Die höhere Anzahl an Immunsuppressiva bei Patienten mit Sarkopenie könnte entweder als ein Confounder (Störfaktor) für die zu behandelnde erhöhte Entzündungsaktivität und Schwere der Erkrankung angesehen werden, die womöglich zur Entwicklung von Sarkopenie beiträgt oder als Beleg dafür, dass Immunsuppressiva oder ihre Kombination selbst womöglich zu Sarkopenie führen. In Studien mit alten Patienten konnte gezeigt werden, dass Polypharmazie ein Risikofaktor für die Entwicklung von Sarkopenie darstellt [33]. Als Ursachen für

Sarkopenie sollten Mangelernährung, gastrointestinale Beteiligung, Entzündungsaktivität und Polypharmazie weiter untersucht und diskutiert werden.

Da Sarkopenie zu einer Reduktion der Muskelkraft führt und Muskelschwäche als ein Hauptfaktor für krankheits-assoziierte Behinderung angegeben wird, sowie zu erhöhter Mortalität und Morbidität führt [15] müssen langfristig Therapiekonzepte entwickelt werden, die zu einer Verbesserung der Muskelkraft führen.

Digitale Ulzerationen stellen einen Hauptfaktor für Alltagsbeeinträchtigung krankheitsassoziierte Behinderung bei Patienten mit SSc dar [4]. Wegen ihres Stellenwertes für die Lebensqualität, Handfunktion und Alltagskompetenz [4, 17, 34] ist eine Kontrolle des Therapieerfolges bei den zur Verfügung stehenden kostenintensiven Medikationsregimen und die Gewährleistung von standardisierten Verlaufskontrollen besonders wichtig. Bislang fehlte eine standardisierte Möglichkeit zur Evaluation des Therapieerfolgs, da die Bewertung von DU stark untersucherabhängig ist und eine reine Aufzählung der Anzahl der DU oft kein gutes Korrelat für die Krankheitslast ist. Mit dem DUS ist eine Bewertung im zeitlichen Verlauf untersucherunabhängig, sowie eine Vergleichbarkeit in Studien und verschiedenen Therapiezentren möglich. In unserer Studie konnten wir zudem einen signifikanten Zusammenhang zwischen DU und der Handfunktion im Zeitverlauf aufzeigen. Die Handfunktion kann jedoch aus unterschiedlichen Gründen eingeschränkt sein. Als potenzielle Ursachen können beispielsweise Kraftlosigkeit und Muskelschwäche bei Sarkopenie, Kontrakturen, die generelle Steifigkeit der Haut oder DU diskutiert werden.

Unsere Studien konnten einen signifikanten Einfluss von Sarkopenie und dem Risiko für Mangelernährung auf die Lebensqualität von Patienten mit Systemischer Sklerose nachweisen und damit mögliche Ansatzpunkte zur Verbesserung der Lebensqualität aufzeigen sowie zur Standardisierung der Evaluation von DU und damit zur verbesserten Therapieerfolgskontrolle beitragen.

1.7. Literaturverzeichnis

1. Leavens A, Patten SB, Hudson M, Baron M, Thombs BD. Influence of somatic symptoms on Patient Health Questionnaire-9 depression scores among patients with systemic sclerosis compared to a healthy general population sample. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(8):1195-201.
2. Silva I, Almeida J, Vasconcelos C. A PRISMA-driven systematic review for predictive risk factors of digital ulcers in systemic sclerosis patients. *Autoimmun Rev* 2015; 14(2):140-52.
3. Kumar S, Singh J, Rattan S, DiMarino AJ, Cohen S, Jimenez SA. Review article: pathogenesis and clinical manifestations of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(7):883-898.
4. Jaeger VK, Distler O, Maurer B, Czirjak L, Lorand V, Valentini G, Vettori S, Del Galdo F, Abignano G, Denton C, Nihtyanova S, Allanore Y, Avouac J, Riemekasten G, Siegert E, Huscher D, Matucci-Cerinic M, Guiducci S, Frerix M, Tarner IH, Garay Toth B, Fankhauser B, Umbricht J, Zakharova A, Mihai C, Cozzi F, Yavuz S, Hunzelmann N, Rednic S, Vacca A, Schmeiser T, Riccieri V, Garcia de la Pena Lefebvre P, Gabrielli A, Krummel-Lorenz B, Martinovic D, Ancuta C, Smith V, Muller-Ladner U, Walker UA. Functional disability and its predictors in systemic sclerosis: a study from the DeSSciper project within the EUSTAR group. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57(3):441-450.
5. Nakayama A, Tunnicliffe DJ, Thakkar V, Singh-Grewal D, O'Neill S, Craig JC, Tong A. Patients' Perspectives and Experiences Living with Systemic Sclerosis: A Systematic Review and Thematic Synthesis of Qualitative Studies. *J Rheumatol* 2016; 43(7):1363-75.
6. Thombs BD, van Lankveld W, Bassel M, Baron M, Buzza R, Haslam S, Haythornthwaite JA, Hudson M, Jewett LR, Knafo R, Kwakkenbos L, Malcarne VL, Milette K, Motivala SJ, Newton EG, Nielson WR, Pacy M, Razykov I, Schieir O, Taillefer S, Worrion-Sauve M. Psychological health and well-being in systemic sclerosis: State of the science and consensus research agenda. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(8):1181-9.

7. Bretterklieber A, Painsi C, Avian A, Wutte N, Aberer E. Impaired quality of life in patients with systemic sclerosis compared to the general population and chronic dermatoses. *BMC Res Notes* 2014; 7:594.
8. Hudson M, Thombs BD, Steele R, Panopalis P, Newton E, Baron M. Quality of life in patients with systemic sclerosis compared to the general population and patients with other chronic conditions. *J Rheumatol* 2009; 36(4):768-72.
9. Baron M, Hudson M, Steele R. Malnutrition is common in systemic sclerosis: results from the Canadian scleroderma research group database. *J Rheumatol* 2009; 36(12):2737-43.
10. Baron M, Bernier P, Côté LF, Delegge MH, Falovitch G, Friedman G, Gornitsky M, Hoffer J, Hudson M, Khanna D, Paterson WG, Schafer D, Toskes PP, Wykes L. Screening and therapy for malnutrition and related gastro-intestinal disorders in systemic sclerosis: recommendations of a North American expert panel. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28(2 Suppl 58):42-6.
11. Spira D, Norman K, Nikolov J, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Eckardt R. Prevalence and definition of sarcopenia in community dwelling older people. Data from the Berlin aging study II (BASE-II). *Z Gerontol Geriatr* 2016; 49(2):94-9.
12. Broughman JR, Williams GR, Deal AM, Yu H, Nyrop KA, Alston SM, Gordon BB, Sanoff HK, Muss HB. Prevalence of sarcopenia in older patients with colorectal cancer. *J Geriatr Oncol* 2015; 6(6):442-5.
13. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, Baracos VE. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008; 9(7):629-35.
14. Dogan SC, Hizmetli S, Hayta E, Kaptanoglu E, Erselcan T, Guler E. Sarcopenia in women with rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol* 2015; 2(2):57-61.
15. Wang C, Bai L. Sarcopenia in the elderly: basic and clinical issues. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12(3):388-96.
16. Ranque B, Authier FJ, Berezne A, Guillevin L, Mouthon L. Systemic sclerosis-associated myopathy. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1108:268-82.
17. Mouthon L, Carpentier PH, Lok C, Clerson P, Gressin V, Hachulla E, Berezne A, Diot E, Khau Van Kien A, Jegou P, Agard C, Duval-Modeste AB, Sparsa A, Puzenat E, Richard MA. Ischemic digital ulcers affect hand disability and pain in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2014; 41(7):1317-23.

18. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, Distler O, Clements P, Cutolo M, Czirjak L, Damjanov N, Del Galdo F, Denton CP, Distler JHW, Foeldvari I, Figelstone K, Frerix M, Furst DE, Guiducci S, Hunzelmann N, Khanna D, Matucci-Cerinic M, Herrick AL, van den Hoogen F, van Laar JM, Riemekasten G, Silver R, Smith V, Sulli A, Tarner I, Tyndall A, Welling J, Wigley F, Valentini G, Walker UA, Zulian F, Muller-Ladner U. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(8):1327-1339.
19. Siegert E, March C, Otten L, Makowka A, Preis E, Buttgereit F, Riemekasten G, Muller-Werdan U, Norman K. Prevalence of sarcopenia in systemic sclerosis: Assessing body composition and functional disability in patients with systemic sclerosis. *Nutrition* 2018; 55-56:51-55.
20. Preis E, Franz K, Siegert E, Makowka A, March C, Riemekasten G, Cereda E, Norman K. The impact of malnutrition on quality of life in patients with systemic sclerosis. *Eur J Clin Nutr* 2018; 72(4):504-510.
21. Ahrens HC, Siegert E, Tomsitz D, Mattat K, March C, Worm M, Riemekasten G. Digital ulcers score: a scoring system to assess digital ulcers in patients suffering from systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34 Suppl 100(5):142-147.
22. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Naden RP, Medsger TA, Jr., Carreira PE, Riemekasten G, Clements PJ, Denton CP, Distler O, Allanore Y, Furst DE, Gabrielli A, Mayes MD, van Laar JM, Seibold JR, Czirjak L, Steen VD, Inanc M, Kowal-Bielecka O, Muller-Ladner U, Valentini G, Veale DJ, Vonk MC, Walker UA, Chung L, Collier DH, Csuka ME, Fessler BJ, Guiducci S, Herrick A, Hsu VM, Jimenez S, Kahaleh B, Merkel PA, Sierakowski S, Silver RM, Simms RW, Varga J, Pope JE. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65(11):2737-47.
23. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003; 22(4):415-21.
24. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004; 23(5):1226-43.
25. Scafoglieri A, Clarys JP, Bauer JM, Verlaan S, Van Malderen L, Vantieghem S, Cederholm T, Sieber CC, Mets T, Bautmans I. Predicting appendicular lean and fat

mass with bioelectrical impedance analysis in older adults with physical function decline - The PROVIDE study. *Clin Nutr* 2017; 36(3):869-875.

26. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinkova E, Vandewoude M, Zamboni M. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39(4):412-23.

27. Medsger TA, Jr., Bombardieri S, Czirjak L, Scorza R, Della Rossa A, Bencivelli W. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(3 Suppl 29):42-6.

28. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, Distler O, Foeldvari I, Kuwana M, Matucci-Cerinic M, Mayes M, Medsger T, Jr., Merkel PA, Pope JE, Seibold JR, Steen V, Stevens W, Denton CP. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord* 2017; 2(1):11-18.

29. Vanthuyne M, Smith V, Arat S, Westhovens R, de Keyser F, Houssiau FA, Thonnard JL, Vandervelde L. Validation of a manual ability questionnaire in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009; 61(5):695-703.

30. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30(6):473-83.

31. Pope J. Measures of systemic sclerosis (scleroderma): Health Assessment Questionnaire (HAQ) and Scleroderma HAQ (SHAQ), physician- and patient-rated global assessments, Symptom Burden Index (SBI), University of California, Los Angeles, Scleroderma Clinical Trials Consortium Gastrointestinal Scale (UCLA SCTC GIT) 2.0, Baseline Dyspnea Index (BDI) and Transition Dyspnea Index (TDI) (Mahler's Index), Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR), and Raynaud's Condition Score (RCS). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63 Suppl 11:98-111.

32. de Laat P, Zweers HE, Knuijt S, Smeitink JA, Wanten GJ, Janssen MC. Dysphagia, malnutrition and gastrointestinal problems in patients with mitochondrial disease caused by the m3243A>G mutation. *Neth J Med* 2015; 73(1):30-6.

33. Konig M, Spira D, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Norman K. Polypharmacy as a Risk Factor for Clinically Relevant Sarcopenia: Results From the Berlin Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017; 73(1):117-122.

34. Mouthon L, Mestre-Stanislas C, Berezne A, Rannou F, Guilpain P, Revel M, Pagnoux C, Guillevin L, Fermanian J, Poiraudreau S. Impact of digital ulcers on disability and health-related quality of life in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(1):214-7.

2. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christine Anna Louise March, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einflussfaktoren auf die Lebensqualität bei Patienten mit Systemischer Sklerose am Beispiel von Mangelernährung, Sarkopenie und digitalen Ulzerationen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

2.1. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Christine Anna Louise March hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation I*: Siegert E*, **March C***, Otten L, Makowka A, Preis E, Buttgerit F, Riemekasten G, Müller-Werdan U, Norman K, **Prevalence of sarcopenia in systemic sclerosis: Assessing body composition and functional disability in patients with systemic sclerosis**, Nutrition, 2018

Beitrag im Einzelnen: Mitarbeit an der Akquise der Patientendaten aus den Patientenakten, statistische Aufbereitung und Auswertung mit SPSS, Verfassung und Revision des Manuskripts, Erstellung von Tabellen 1, 2, 3 - *geteilte Erstautorenschaft

Publikation II: Preis E, Franz K, Siegert E, Makowka A, **March C**, Riemekasten G, Cereda E, Norman K, **The impact of malnutrition on quality of life in patients with systemic sclerosis**, European Journal of Clinical Nutrition, 2018

Beitrag im Einzelnen: Mitarbeit an der Akquise der Patientendaten aus den Patientenakten, Überarbeitung der Statistik und Tabellen 1 und 2, Korrekturlesen des Manuskripts

Publikation III: Ahrens HC, Siegert E, Tomsitz D, Mattat K, **March C**, Worm M, Riemekasten G, **Digital Ulcers score: a scoring system to assess digital ulcers in patients suffering from systemic sclerosis**, Clinical and Experimental Rheumatology, 2016

Beitrag im Einzelnen: Erfassung der Patientendaten aus den Sprechstunden, Mitarbeit an der Akquise der Patientendaten aus den Patientenakten

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

3. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

3.1. Publikation I

Siegert E, March C, Otten L, Makowka A, Preis E, Buttgereit F, Riemekasten G, Muller-Werdan U, Norman K. Prevalence of sarcopenia in systemic sclerosis: Assessing body composition and functional disability in patients with systemic sclerosis. *Nutrition* 2018; 55-56:51-55.

<https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.03.046>

3.2. Publikation II

Preis E, Franz K, Siegert E, Makowka A, March C, Riemekasten G, Cereda E, Norman K. The impact of malnutrition on quality of life in patients with systemic sclerosis. *Eur J Clin Nutr* 2018; 72(4):504-510.

<https://doi.org/10.1038/s41430-018-0116-z>

3.3. Publikation III

Ahrens HC, Siegert E, Tomsitz D, Mattat K, March C, Worm M, Riemekasten G. Digital ulcers score: a scoring system to assess digital ulcers in patients suffering from systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol 2016; 34 Suppl 100(5):142-147.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27749240>

<https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=10045>

4. Lebenslauf, eigenhändig unterschrieben

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

5. Komplette Publikationsliste

1. Siegert E*, March C*, Otten L, Makowka A, Preis E, Buttgereit F, Riemekasten G, Müller-Werdan U, Norman K. **Prevalence of sarcopenia in systemic sclerosis: Assessing body composition and functional disability in patients with systemic sclerosis.** Nutrition 2018; 55-56:51-55.

*geteilte Erstautorenschaft

Journal: Nutrition

Impact Factor: 3.420

2. Preis E, Franz K, Siegert E, Makowka A, March C, Riemekasten G, Cereda E, Norman K. **The impact of malnutrition on quality of life in patients with systemic sclerosis.** Eur J Clin Nutr 2018; 72(4):504–510

Journal: European Journal of Clinical Nutrition

Impact Factor: 3.057

3. Ahrens HC, Siegert E, Tomsitz D, Mattat K, March C, Worm M, Riemekasten G. **Digital Ulcers score: a scoring system to assess digital ulcers in patients suffering from systemic sclerosis.** Clin Exp Rheumatol 2016; 34 Suppl. 100 (5):142-147

Journal: Clinical and Experimental Rheumatology

Impact Factor: 2.634

4. March C, Huscher D, Makowka A, Preis E, Höppner J, Buttgereit F, Riemekasten G, Norman K, Siegert E. **Prevalence, Risk Factors and Assessment of Depressive Symptoms in Patients with Systemic Sclerosis.** Arch Rheumatol. accepted for publication

Journal: Archives of Rheumatology

Impact Factor: 0.22

6. Danksagung

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Frank Buttgereit für die Vergabe des spannenden Themas, die Leitung des Projektes und Hilfestellung bei Anträgen und Reisestipendien.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Dr. med. Elise Siegert, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Insbesondere hervorzuheben sind ihre unermüdliche Hilfsbereitschaft bei der Platzierung der Publikationen, Unterstützung bei Kongressen, Postern und Vorträgen, sowie die generelle Koordination des Projektes mit der Klinik für Dermatologie Charité – Universitätsmedizin Berlin, dem Evangelischen Geriatriezentrum Berlin (EGZB) und dem Deutschen Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ).

Zudem gilt mein Dank Dr. rer. medic. Dörte Huscher aus dem DRFZ und Prof. Dr. rer. medic. Kristina Norman aus dem Deutschen Institut für Ernährungsforschung (DIfE), die mich insbesondere bei meiner geteilten Erstautorenschaft mit Hinweisen zur statistischen Auswertung tatkräftig unterstützten.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern und meiner Schwester für die liebevolle Unterstützung und Hilfestellungen jedweder Art während des Studiums und der Promotion danken.