

Gastrointestinale Beteiligung bei Systemischer Sklerose

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin der

Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Christiane Lisa Strohbeck

aus Backnang

Gießen 2013

Aus dem Lehrstuhl für Innere Medizin mit Schwerpunkt Rheumatologie
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Abteilung für Rheumatologie und klinische Immunologie der Kerckhoff-Klinik
Bad Nauheim

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. Ulf Müller-Ladner

Gutachter: Professor Dr. med. Ulf Müller-Ladner

Gutachter: Professor Dr. med. Peter Mayser

Tag der Disputation: 08.07.2014

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	- 4 -
1 Einleitung.....	1
1.1 Definition	1
1.2 Epidemiologie	1
1.3 Ätiologie.....	2
1.4 Pathogenese.....	2
1.4.1 Ausgeprägte Veränderungen im Sinne einer Vaskulopathie.....	3
1.4.2 Humorale und zelluläre immunologische Anomalien.....	3
1.4.3 Fortschreitende und übermäßige Fibrose der Haut und der inneren Organe.....	4
1.5 Klinische Symptomatik.....	6
1.5.1 Organ-Beteiligung	7
1.5.2 Gastrointestinale Beteiligung	9
1.6 Klassifikation	10
1.7 Diagnostik	16
1.8 Therapie.....	18
1.9 Prognose.....	20
2 Ziele der Arbeit	21
3 Material und Methoden.....	23
3.1 Datenerhebung	23
3.2 Fragebogen zur gastrointestinalen Beteiligung bei Systemischer Sklerose.....	23
3.3 Patientenkollektiv.....	24
3.3.1 SSc.....	24
3.3.2 Kontrollgruppe	25
3.3.3 Monozentrische Längsschnittuntersuchung Bad Nauheim	25
3.4 DNSS	25

3.5	EUSTAR	26
3.6	Statistik.....	27
3.7	Darstellung	28
4	Ergebnisse	29
4.1	Multizentrische Querschnittsuntersuchung der Magen-Darm-Beteiligung bei SSc im Vergleich zu einer Kontrollkohorte	29
4.1.1	Charakterisierung Patientenkollektiv	29
4.1.2	Deskriptive Darstellung der gastrointestinalen Beteiligung bei Systemischer Sklerose im Vergleich zur Kontrollgruppe	34
4.1.3	Unterschiede und Verlauf der gastrointestinalen Beteiligung zwischen SSc und Kontrollgruppe	35
4.1.4	Deskriptive Darstellung der gastrointestinalen Beteiligung zwischen den SSc-Subtypen	40
4.1.5	Medikamentenanamnese	43
4.2	Monozentrische Längsschnittuntersuchung der Magen-Darm-Beteiligung bei SSc	46
4.2.1	Charakterisierung Patientenkollektiv	46
4.2.2	Unterschiede und Progression der Magen-Darm-Beteiligung im Verlauf	49
4.2.3	Auswertung des Verlaufes mit Hilfe des Symptom-Score	53
4.2.4	Ärztliche Betreuung der GI-Beschwerden	57
4.2.5	Medikamentenanamnese	57
4.2.6	Therapeutische Wirksamkeit der PPI	64
5	Diskussion	67
6	Zusammenfassung.....	77
6.1	Summary	79
7	Verzeichnisse	81
7.1	Abkürzungsverzeichnis	81
7.2	Abbildungsverzeichnis	83
7.3	Tabellenverzeichnis.....	84

7.4	Literaturverzeichnis.....	85
8	Anhang	94
8.1	Verwendete Formulare.....	94
8.2	Publikationsverzeichnis.....	99
8.3	Ehrenwörtliche Erklärung.....	100
8.4	Danksagung.....	101
8.5	Lebenslauf.....	102

1 Einleitung

1.1 Definition

Die Systemische Sklerose (Synonym: Sklerodermie, SSc) ist eine seltene rheumatische Erkrankung und gehört zum Formenkreis der Kollagenosen. Bei der SSc handelt es sich um eine autoimmunologisch induzierte Systemerkrankung, die vor allem durch Störungen der Mikrozirkulation und voranschreitende fibrotische Umbauprozesse gekennzeichnet ist (Saar et al. 2007). Diese Anomalien im Gefäßsystem führen zu einem Raynaudphänomen, die Fehlsteuerung der Bindegewebsproduktion bewirkt eine Verdickung und Verhärtung der Haut, im Weiteren kann eine Beteiligung der inneren Organe und des muskuloskeletalen Systems erfolgen. Das Ausmaß der betroffenen Organsysteme ist sehr individuell und schwer vorhersehbar, genauso wie der Verlauf und die Prognose (Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis. 1980). Um Patienten früher erfassen und richtig diagnostizieren zu können, wurden 2012 neue Klassifikationskriterien von einem gemeinsamen ACR (American College of Rheumatology) - EULAR (European League Against Rheumatism)-Ausschuss erarbeitet (s. Kapitel 1.6) (van den Hoogen et al. 2012).

1.2 Epidemiologie

Die Angaben in der Literatur zur Epidemiologie der SSc sind inhomogen und geographisch unterschiedlich verteilt. Die Inzidenz wird mit 1-50 pro 1 Million Einwohner angegeben und mit einer Prävalenz von 15-240 pro 1 Million Einwohner gehört die SSc zu den seltenen rheumatischen Erkrankungen (Mayes 2003), (Alamanos et al. 2005), (Saar, Müller-Ladner 2006). Einige Studien vermuten, dass die Inzidenz und Prävalenz der SSc in den USA etwas höher anzusetzen ist als in Europa und Teilen Asiens. In diesem Zusammenhang wurde auch gezeigt, dass ethnische Unterschiede bestehen, da die Inzidenz bei afroamerikanischen Frauen höher war und sie häufiger von der schwerer verlaufenden diffusen SSc betroffen waren (Medsgger 1994), (Mayes 1997), (Mayes 2003). Frauen sind vier- bis zehnfach häufiger betroffen als Männer. Der Erkrankungsgipfel liegt je nach Literaturangaben zwischen dem 30.-50. Lebensjahr (Saar, Müller-Ladner 2006) und dem 45.-65. Lebensjahr (Ferri et al. 2002), mit einer Ausnahme: die „Late-onset systemic sclerosis“ tritt per Definition nach dem 75. Lebensjahr auf. Betrof-

fene Patienten leiden häufiger an einer limitierten Form der SSc verbunden mit einer pulmonalen Hypertonie (Hugle et al. 2011).

1.3 Ätiologie

Die Systemische Sklerose ist eine Erkrankung mit bis heute nicht vollständig aufgeklärter Ätiologie. Verschiedene Ansätze existieren, um die Pathogenese der Erkrankung zu verstehen, aber die Ursachen ihrer Entstehung konnten noch nicht in einer erklärenden Hypothese, die alle Komponenten vereinigt, zusammengefasst werden (Zuber, Spertini 2006). Einerseits wird über eine genetische Prädisposition bei der Entstehung der SSc diskutiert (McGregor et al. 1988), (Mayes 1997). Mehrere Gene, die in die Immunregulation involviert sind, wurden identifiziert: BANK1, C8orf13-BLK, IL-23R, IRF5, STAT4, TBX21, TNFSF4 und Polymorphismen dieser Gene sollen bei der Entstehung der SSc eine Rolle spielen. (Agarwal, Reveille 2010). Weitere SNP (Single Nucleotid Polymorphism), die auf ein erhöhtes Erkrankungsrisiko hinweisen können, finden sich in den Genen PSORS1C1, TNIP1 und RHOB (Allanore et al. 2011). Auch ein SNP in der Promotorregion des IRF5-Gens scheint prädiktiv für die Überlebensdauer, aber auch für die Ausprägung einer Lungenfibrose bei SSc zu sein (Sharif et al. 2012). Darüber hinaus sind bestimmte Umweltfaktoren in der Diskussion, die Erkrankung auszulösen, vor allem bei vorliegender genetischer Disposition. Im Verdacht stehen organische Lösungsmittel, Quarz, bakterielle und virale Infektionen (Parvovirus B19, CMV), Silikate und Pestizide. Diese Faktoren als Auslöser nachzuweisen, gestaltet sich aufgrund der großen Heterogenität der Erkrankung selbst und der Problematik, diese Umweltfaktoren quantitativ zu erfassen, aber schwierig (Ohtsuka, Yamazaki 2004), (Mora 2009). Ein weiterer Ansatzpunkt ist der Mikrochimärismus, d. h. der Nachweis persistierender fetaler Zellen im Gewebe, dieser wurde bei Patientinnen mit SSc vermehrt nachgewiesen. Die Persistenz der fetalen Zellen soll zu einer Graft-versus-Host-ähnlichen Reaktion führen und dadurch immunologische Veränderungen auslösen (Artlett et al. 1999).

1.4 Pathogenese

Die Pathogenese hingegen ist mittlerweile sehr gut erforscht und hat gezeigt, dass es eine typische Triade der Veränderungen im Rahmen der SSc gibt:

1. Ausgeprägte Veränderungen im Sinne einer Vaskulopathie
2. Humorale und zelluläre immunologische Anomalien
3. Fortschreitende und übermäßige Fibrose der Haut und der inneren Organe

Diese drei Prozesse stehen in einem engen Zusammenhang, da beteiligte mononukleäre Zellen, Endothelzellen und Fibroblasten sowohl über direkten Zell-Zell-Kontakt, als auch über Zytokine miteinander kommunizieren. Somit soll die Aktivierung des Immunsystems der Schlüsselreiz für die Entstehung der Vaskulopathie und der Fibrose sein (Zuber, Spertini 2006).

1.4.1 **Ausgeprägte Veränderungen im Sinne einer Vaskulopathie**

Vaskuläre Veränderungen und das damit verbundene Raynaud-Phänomen treten meist früh im Krankheitsverlauf auf. Die Ursachen für diese Vaskulopathie sind multikausal und reichen von einer Schädigung bzw. Überaktivierung der Endothelzellen über die Zellen des Immunsystems bis hin zu einer Fehlsteuerung der sezernierten Zytokine (Distler et al. 2004). Eine wichtige Rolle in der Pathogenese spielen die verstärkte Apoptose der Endothelzellen mit nachfolgender Erhöhung der Marker eines Endothelschadens: dem angiogenetischen VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) (Distler et al. 2006) und dem stark vasokonstriktorisches Endothelin-1 (Kuryliszyn-Moskal et al. 2005). Die Folgen dieser Fehlsteuerung sind Hypoxie, insuffiziente Neoangiogenese und ein direkter Schaden des Gefäßes und der Gefäßzellen mit entstehender Intima- und Mediaproliferation, Adventitiafibrosierung und Gefäßokklusion. Diese Gefäßveränderungen betreffen nicht nur die Finger, sondern auch die inneren Organe, wobei hier besonders die Lungen, die Nieren, das Herz und der Gastrointestinaltrakt zu erwähnen sind. Je nach Ausmaß der Störung, trägt die vaskuläre Beteiligung signifikant zur Morbidität und Mortalität bei (Cericic et al. 2003), (Müller-Ladner et al. 2009).

1.4.2 **Humorale und zelluläre immunologische Anomalien**

Bei ca. 95% der Patienten kommt es zu einer Bildung von antinukleären Antikörpern (ANA), jedoch konnten Untersuchungen bis heute nicht zeigen, ob diese Antikörper direkt zur Pathogenese der SSc beitragen, wie es z.B. beim Lupus erythematoses der Fall ist (Arbuckle et al. 2003) oder ob sie ein Epiphänomen sind (Krieg, Hunzelmann

2006). Inzwischen stehen spezielle Antikörper (AK) im Verdacht, eine Rolle bei der Entstehung der Erkrankung zu spielen: Auto-AK gegen „endothelin-1 type A receptor“ (ET(A)R) und gegen „angiotensin II type 1 receptor“ (AT(1)R). Neueste Forschungsergebnisse vermuten, dass erhöhte Spiegel beider Antikörper mit einem schwereren Verlauf und einer erhöhten Mortalität einhergehen. Dieser Zusammenhang impliziert die Verwendung dieser Antikörper als Biomarker zur Bewertung des Krankheitsverlaufes (Riemekasten et al. 2011). Ein weiterer Antikörper, der mit der Pathogenese in Zusammenhang gebracht wird und bei allen untersuchten Patienten gefunden wurde, ist gegen den „Platelet-Derived Growth Factor“ (PDGF) gerichtet. Die Aktivierung des PDGF-Rezeptors spielt wahrscheinlich eine ursächliche Rolle bei der vermehrten Produktion von Typ-I Kollagen (Baroni et al. 2006). Auch zur Rolle der B- und T-Zellen bei der Entstehung der Erkrankung wurden neue Untersuchungen vorgelegt. Es gelang aus dem Lungengewebe eines SSc-Patienten eine B-Zell-Linie zu züchten, die durch verstärkte B-Zell-Proliferation und die darauf entstehende entzündliche Reaktion zu den typischen fibrotischen Veränderungen führte (Kondo et al. 2001). Zur Autoimmunreaktion im Rahmen der SSc tragen auch Veränderungen der T-Zellen bei, hierbei handelt es sich vor allem um Änderungen der Zytokinsekretion (erhöhter Spiegel an Interleukin(IL)-2 & -4 und Transforming Growth Factor (TGF) - β sowie verminderter IL-10-Spiegel) und um Häufigkeit und Ausbreitung bestimmter T-Zell-Populationen im Blut und Gewebe (Krieg, Hunzelmann 2006), (Giovannetti et al. 2010). Zur Entstehung der Fibrose tragen vor allem die Zytokine IL-4 und TGF- β bei. IL-4 stimuliert die Kollagensynthese der Fibroblasten und die Produktion von TGF- β . TGF- β stimuliert wiederum die Synthese von extrazellulärer Matrix, was zu fibrotischen Umbauprozessen führt (Zuber, Spertini 2006). Zusätzlich werden Fibroblasten durch die Antikörper Anti-Fibrillin-1 und Anti-MMP-1 und -3 über den Ha-Ras-pathway stimuliert, sich in aktivierte Myofibroblasten umzuwandeln (Abraham et al. 2009).

1.4.3 Fortschreitende und übermäßige Fibrose der Haut und der inneren Organe

Die zunehmende Fibrosierung wird durch eine Dysbalance zwischen der Synthese extrazellulärer Matrix und deren Abbau hervorgerufen (Krieg, Hunzelmann 2006). Die überschüssige Kollagenproduktion ist das Resultat der gestörten Interaktion zwischen den Endothelzellen, den mononukleären Zellen und den Fibroblasten (Tamby et al. 2003) sowie den Zytokinen (s. Kapitel 1.4.2). Hierbei nehmen TGF- β und CTGF (Con-

nective Tissue Growth Factor) eine zentrale Rolle ein . Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass diese Wachstumsfaktoren eine verstärkte Synthese von Matrix durch dermale Fibroblasten induzieren (Chujo et al. 2005). Ein weiterer Ansatz für die Entstehung der Sklerose liefern Untersuchungen, in denen eine veränderte Quervernetzung des Kollagens Typ I in Fibroblasten von SSc-Patienten nachgewiesen werden konnte (van der Slot AJ et al. 2003). Dadurch kommt es zu einem Verlust an Funktionalität und Elastizität (Jinnin 2010). Abbauprodukte des Typ-I Kollagens waren bei SSc-Patienten stark erhöht und ein Zusammenhang zwischen der Höhe dieser Abbauprodukte und dem Ausmaß der Hautbeteiligung konnte nachgewiesen werden (Hunzelmann et al. 1998). Zusätzlich besteht ein Ungleichgewicht zwischen Matrix-Metalloproteinasen und ihren Gewebeinhibitoren, die durch die verstärkte Synthese von extrazellulärer Matrix als möglicher Versuch einer Gegenregulation aktiviert werden (Jinnin 2010).

1.5 Klinische Symptomatik

Klassisches Symptom der Systemischen Sklerose ist die Dermatosklerose, die überwiegend an den Fingern beginnt (Meier et al. 2012). Im Vorfeld klagen die Betroffenen über Rötungen und Schwellungen ihrer Finger, so genannte „swollen hands“ oder „puffy fingers“, die als Frühsymptom interpretiert werden (Saar, Müller-Ladner 2006). Im Anschluss daran folgt die fortschreitende Sklerose der Haut, welche sich vor allem im Gesichtsbereich als Mikrostomie (Verkleinerung der Mundöffnung) mit einem Verlust der Mimik, durch die Zungenbändchensklerosierung und als „Tabaksbeutelmund“ durch die verstärkte Längsfältelung der perioralen Haut manifestiert. Gerade die Mikrostomie bereitet im Bereich der Mundhygiene und Nahrungsaufnahme durch die stark eingeschränkte Mundöffnung große Probleme. Kontraktionen und Sklerosierungen der Finger führen zu den sogenannten „Madonnenfingern“, die mit einem Verlust des Weichteilmantels der Fingerkuppen und einer eingeschränkten Beweglichkeit einhergehen.



Abb. 1-1: Rattenbißnekrose



Abb. 1-2: Raynaud-Syndrom

Im Rahmen des sehr häufig auftretenden sekundären Raynaud-Syndroms kommt es aufgrund von Durchblutungsstörungen zu rattenbissähnlichen Nekrosen der Fingerkuppen (Manger 2005), (Müller-Ladner 2009). Das Raynaud-Syndrom kommt in bis zu 90% aller Fälle vor und ist oftmals das Erstsymptom der Erkrankung (Meier et al. 2012). Hierbei handelt es sich um eine Störung der Gefäßregulation mit einem Überwiegen vasokonstriktorischer Einflüsse, als Ursache hierfür wird eine Schädigung der Endothelzellen vermutet und ein damit verbundenes Ungleichgewicht von Prostazyklinen, Stickoxiden und Endothelin-1. Typisch ist ein kälteinduziertes Auftreten mit anfallsweise erscheinenden Verfärbungen von weiß über blau zu rot (Tricolore), die den Ablauf von Vasokonstriktion, Zyanose und nachfolgender Vasodilatation widerspiegeln (Manger 2005), (Saar, Müller-Ladner 2006). Ein weiteres Symptom verur-

sacht durch die Vaskulopathie sind Teleangiektasien, die hauptsächlich am Dekolleté, im Gesicht und an den Handinnenflächen auftreten (Müller-Ladner 2009).

1.5.1 Organ-Beteiligung

Die Sklerosierung im Rahmen der Systemischen Sklerose erfasst nicht nur Haut und Hände, sondern führt auch, vor allem bei Patienten mit diffuser SSc (dcSSc), sehr früh zu einer Einschränkung der Funktion der inneren Organe und der Gelenke. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die hauptsächlich betroffenen Organe. Im Anschluss wird differenzierter auf die einzelnen Organsysteme eingegangen.

Tab. 1-1: Betroffene Organsysteme bei SSc (Saar, Müller-Ladner 2006)

Betroffene Organsysteme bei SSc	
Raynaud-Phänomen	>90%
Hautsklerose	>90%
Ösophagusmotilitätsstörung	70%
Arthralgien/Arthritiden	>60%
Lungenfibrose/ Pulmonale Hypertonie	>30%
Nierenbeteiligung (s. Text)	20%
Kardiale Beteiligung (s. Text)	10%

Je nach Intensität und Ausdehnung des Organbefalls ist das klinische Bild sehr heterogen.

Die **Beteiligung der Gelenke und des Bewegungsapparates** betrifft 30-60% der Patienten und wird durch Schmerzen, Schwellungen, Sehnenreiben, Muskelschwäche, Muskelatrophie oder Steifigkeit als sehr einschränkend empfunden. Selten kommt es zu einem destruktiven Verlauf wie im Rahmen der rheumatoiden Arthritis, häufiger spielen Synovitis, Knochenmarködeme oder Erosionen, vorzugweise am proximalen Handgelenk und vor allem am Os lunatum eine Rolle (Akbayrak et al. 2013). Zusätzlich füh-

ren Kontrakturen durch die Hautsklerosierung zu einer Einschränkung der Beweglichkeit (Manger 2005), (Kleinert et al. 2006).

Im Rahmen der **Lungenbeteiligung** werden zwei Manifestationen unterschieden. Die Lungenfibrose und die pulmonale Hypertonie (PH). Die Lungenfibrose manifestiert sich überwiegend basal und kann therapeutisch durch Immunsuppressiva, wie Cyclophosphamid, zum Stillstand gebracht werden. Die PH ist inzwischen therapierbar, wird aber leider immer noch sehr spät diagnostiziert, wenn die Erkrankung schon weit fortgeschritten ist. Frühsymptom ist wenn überhaupt eine Belastungsdyspnoe oder unspezifische Symptome wie Müdigkeit und Abnahme der körperlichen Belastbarkeit. Die pulmonale Manifestation ist neben der renalen Krise weiterhin die Hauptursache für einen letalen Verlauf (Launay, Hachulla 2002), (van den Hoogen 2006), (Müller-Ladner 2009), (Hassoun 2011).

Die **Nierenbeteiligung** mit Entwicklung einer renalen Krise hat eine schlechte Prognose für den Krankheitsverlauf und die Überlebenszeit. Diese ist eine der schwerwiegendsten Komplikationen der SSc und tritt als sich rasch entwickelndes oligurisches Nierenversagen oft in Kombination mit einer malignen Hypertonie auf und ist akut lebensbedrohlich. Von diesem schweren Verlauf sind überwiegend Patienten mit der diffusen Verlaufsform betroffen. Eine mildere Verlaufsform ist die langsam progrediente Manifestation, bei der es nur zu einer leicht- bis mittelgradigen Einschränkung der Nierenfunktion kommt und die häufig unerkannt bleibt. Durch die Therapie mit ACE-Hemmern wurde die Prognose für die Nierenbeteiligung stark verbessert, ein frühzeitiger Therapiebeginn wirkt nephroprotektiv und kann das Fortschreiten der Insuffizienz bis hin zur Dialysepflicht verhindern (Blumenstein et al. 1997), (Müller-Ladner 2009).

Bei der **kardialen Beteiligung** können theoretisch alle Strukturen des Myokards betroffen sein. Sie tritt oft in Form von Palpitationen auf, die als Ursache Herzrhythmusstörungen durch Beteiligung des Reizleitungssystems, eine zunehmende Myokardfibrose oder auch systolische bzw. diastolische Ventrikelfunktionsstörungen aufweisen. Auch entzündliche Prozesse wie Perikarditis, Myokarditis oder Kardiomyopathie sind beschrieben. Insgesamt ist eine kardiale Beteiligung eher selten (Botstein, LeRoy 1981), (Saar, Müller-Ladner 2006), (Müller-Ladner 2009).

1.5.2 Gastrointestinale Beteiligung

Die Beteiligung des Gastrointestinal(GI)traktes spielt eine wichtige Rolle im Krankheitsverlauf der systemischen Sklerose, da bis zu 90% aller Patienten von diesen Beschwerden betroffen sind (Saar et al. 2006). Sie ist nach der Hautbeteiligung die zweithäufigste Manifestation dieser Erkrankung (Sjögren 1994). Da jeder Abschnitt des Magen-Darm-Traktes befallen sein kann, ist die Bandbreite der Symptome groß. Typisch sind Dysphagie, Sodbrennen, raue Stimme, Völlegefühl, Übelkeit, Magenschmerzen, Diarrhöe, Obstipation, Meteorismus und/oder Inkontinenz. Die Beschwerden sind häufig uncharakteristisch und trotz Therapie persistierend. Der Ösophagus ist das am häufigsten betroffene Organ (<90%). Ursächlich hierfür wird die verstärkte Sklerosierung des oberen GI-Traktes angesehen, die zu einer Motilitätsstörung des Ösophagus und zu einer Kardiainsuffizienz führt (Saar et al. 2007), (Müller-Ladner 2009). Eine frühzeitige Diagnose ist wichtig, da eine Refluxösophagitis mit nachfolgenden Stenosen eine wichtige und vermeidbare Komplikation darstellt. Außerdem kann auf dem Boden einer bestehenden Refluxösophagitis ein Barrett-Ösophagus mit Gefahr der malignen Entartung entstehen (Marie 2007). Ein weiteres häufiges Problem bei SSc-Patienten ist die bakterielle Überwucherung des Dünndarms (small intestinal bacterial overgrowth), für die Verstopfung aber auch Diarrhoe als Risikofaktoren identifiziert werden konnten. Wichtig ist die Eradikation der Überwucherung, da es nach einer Behandlung zu einer Verbesserung der GI-Symptomatik kommen kann (Marie et al. 2009). Im Gegensatz zur Nieren- und Lungenbeteiligung zählt die GI-Beteiligung nicht zu den primär limitierenden Manifestationen, trotzdem kann es im Verlauf zu lebensgefährlichen Komplikationen kommen: schwere Dyspepsie, Hämorrhagien in Verbindung mit einem „watermelon stomach“, Malabsorptionssyndrom durch bakterielle Überwucherung oder intestinale Pseudoobstruktion (Marie 2006). Immer noch nicht hinreichend erforscht ist die genaue Pathogenese dieser Symptome, aber es existieren neue Ansätze. Zum einen konnten ausgeprägte Kollagenablagerungen und eine erhöhte Anzahl von Myofibroblasten in der Magenwand gefunden werden, außerdem war eine erhöhte Expression von profibrotischen Faktoren nachweisbar. Über diesen Mechanismus kommt es wahrscheinlich in der Folge zu einer Muskelatrophie und daraufhin zu einer Abnahme der Magenmotilität (Manetti et al. 2007). Ein weiterer Ansatzpunkt der derzeitigen Forschung ist die erhöhte T-Zell-Infiltration in der Magenwand bei SSc-Patienten. Die CD4⁺/CD8⁺-T-Zell-Ratio war bei SSc-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe stark

erhöht, dies wurde auf eine erhöhte Aktivität von bestimmten Markern wie VLA-4, LFA-1, ICAM-1 und VCAM-1, die von Endothelzellen und Lymphozyten exprimiert werden, zurückgeführt (Manetti et al. 2008). Bis heute nicht zufriedenstellend ist die Therapie der Beschwerden. Die Refluxsymptomatik kann zwar mit einfachen Verhaltensregeln und Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPIs) verbessert, aber selten komplett gelindert werden. Auch die Unterernährung und die intestinale Pseudoobstruktion bleiben große Probleme, die oft nur durch parenterale Ernährung zu lösen sind (Sjögren 1994).

1.6 Klassifikation

Die Einteilung der Systemischen Sklerose gestaltet sich zu Beginn oft schwierig, weil die Erkrankung ein sehr heterogenes klinisches Bild aufweist und schwer zu klassifizieren ist. In erster Linie orientieren sich die Kriterien zur Diagnose und Klassifikation an klinischen Symptomen und deren Ausprägung. Wichtig hierbei ist die Unterscheidung zwischen Diagnose- und Klassifikationskriterien, da beide verschiedene Ziele verfolgen. Kriterien zur Diagnose sollen möglichst früh, sensitiv und spezifisch eine präzise Diagnose ermöglichen. Klassifikationskriterien hingegen sollen sicher zwischen Erkrankten und Gesunden unterscheiden, um beispielsweise für wissenschaftliche Studien möglichst homogene Gruppen zu bilden (Genth, Krieg 2006).

Die beiden gängigsten Klassifikationen sind erstens die ACR-Kriterien, 1980 vom American College of Rheumatology eingeführt, und zweitens die Klassifikation nach LeRoy. Da sich das Wissen und die Diagnostik in den letzten 30 Jahren verbessert haben, wurden auf Initiative von ACR und EULAR (European League Against Rheumatism) neue Klassifikationskriterien erarbeitet. Vor allem Patienten im Frühstadium der SSc und mit limitierter SSc sollen früher erfasst werden und eine Anlehnung dieser Kriterien an klinische Diagnosekriterien wird angestrebt:

Tab. 1-2: ACR/EULAR Klassifikationskriterien für SSc

ACR/EULAR Klassifikationskriterien		
Hauptkriterium	Nebenkriterien	Punkte
Dermatosklerose der Finger *	Puffy fingers	2
	Kompletter Finger, distal bis MCP	4
Läsionen der Fingerspitzen *	Digitale Ulzerationen	2
	Grübchenbildung	3
Teleangiektasien		2
Auffällige Kapillarmikroskopie		2
Pulmonal-arterielle Hypertonie und/oder interstitielle Lungenfibrose		2
Raynaudphänomenon		3
SSc-typische Antikörper (Anti-Centromer, Anti-Topoisomerase-I [anti-ScL 70], Anti-RNA-Polymerase III)		3
Auswertung: bei <u>9 oder mehr</u> Punkten gelten die Klassifikationskriterien als erfüllt		
* Bei gleichzeitiger Nennung nur das höher Gewichtete berücksichtigen		

Tabelle nach: (van den Hoogen et al. 2012)

Da in dieser Arbeit die Patienten nach den seit 1980 bestehenden ACR-Kriterien aufgenommen wurden, werden diese erläutert. Sie basieren auf einem Haupt- und 3 Nebenkriterien.

Tab. 1-3: ACR-Klassifikationskriterien

ACR-Klassifikationskriterien	
Hauptkriterium	Nebenkriterien
Typische sklerodermatöse Hautveränderungen proximal der Metacarpophalan- gelenke	Sklerodaktylie begrenzt auf Finger und Zehen
	Substanzverlust und Grübchenbildung der distalen Finger/Zehen infolge von Ischämie
	Bilaterale basale Lungenfibrose
Beurteilung: Die Klassifikationskriterien gelten als erfüllt, wenn entweder das Hauptkriterium oder mindestens 2 der 3 Nebenkriterien vorhanden sind	

Tabelle nach: (Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis. 1980). Die Sensitivität dieser Kriterien ist in der Literatur mit 91%, die Sensitivität für die Erfüllung von 2 der 3 Nebenkriterien mit 97% und die Spezifität mit 98% angegeben.

Aufgrund der sehr unterschiedlichen Krankheitsausprägungen geht die weitgehend anerkannte und in der klinischen Routine verbreitete Einteilung nach LeRoy einen Schritt weiter und unterscheidet zwei verschiedene Subtypen: die „limitierte SSc“ und die „diffuse SSc“ (lcSSc und dcSSc). Die limitierte SSc besteht nach Definition, wenn sich die sklerotischen Hautveränderungen auf die distalen Extremitäten, d.h. bis zum Knie bzw. Ellenbogen beschränken. Die einzige Ausnahme stellt hier die Gesichtshaut dar, die auch bei der limitierten SSc befallen sein kann. Von der diffusen SSc spricht man hingegen, wenn sich die Hautveränderungen am gesamten Körper finden (LeRoy EC et al. 1988). Von allen Patienten mit der Diagnose „Systemische Sklerose“ leiden ca. 50% an lcSSc, weitere 30% an dcSSc und die verbleibenden 20 % teilen sich auf andere Subtypen auf (Hunzelmann et al. 2008).

Tab. 1-4: Einteilung nach LeRoy

Einteilung nach LeRoy	
lcSSc	Sklerodermie nur distal der Knie bzw. Ellenbogen, Befall der Gesichtshaut möglich
dcSSc	Sklerodermie auch proximal der Knie bzw. Ellenbogen

Tabelle nach: (LeRoy EC et al. 1988)

Ein weiterer Unterschied zwischen den beiden Unterformen ist der Krankheitsverlauf und –fortschritt. Bei der limitierten SSc besteht oft schon im Vorfeld über mehrere Jahre eine Raynaud-Symptomatik und die Erkrankung schreitet in der Regel langsam voran. Die dcSSc schreitet oft schneller voran, das Raynaud-Phänomen geht dem Beginn der Hautveränderungen im Schnitt nur ein Jahr voraus und die Hautbeteiligung breitet sich zügig über den ganzen Körper aus. In einer Untersuchung unter 7655 Patienten zeigte sich eine durchschnittliche Zeitspanne zwischen dem Einsetzen des Raynaudphänomens und der Manifestation an anderen Organen von 1,8 Jahren ($\pm 5,5$) bei dcSSc bzw. 5,1 Jahren ($\pm 9,1$) bei lcSSc (Meier et al. 2012). Eine Organbeteiligung kann bei beiden Formen häufig zusätzlich bestehen und korreliert in der Schwere ihrer Ausprägung eher mit dem vorhandenen Antikörpermuster als mit der entsprechenden Unterform der SSc (LeRoy EC et al. 1988), (Saar, Müller-Ladner 2006), (Hunzelmann et al. 2008). Im Rahmen der lcSSc wird noch eine Sonderform unterschieden: das CREST-Syndrom. Dieser Begriff ist ein Akronym und beschreibt die Manifestationen. **C**alcinosis cutis, **R**aynaud-Phänomen, **E**sophageale Dysfunktion, **S**klerodaktylie, **T**eleangiektasien. Insgesamt hat das CREST-Syndrom eine gute Prognose, schwerwiegende Nebenwirkungen treten seltener als bei der dcSSc auf. Beschrieben sind einerseits Fingergangrän mit einem Verlust der betroffenen Phalanx und andererseits die pulmonale Hypertonie (Meyer 2002). Im klinischen Alltag reicht jedoch die Differenzierung zwischen diesen beiden Unterformen (lcSSc und dcSSc) nicht immer aus, um allen Patienten und ihrer jeweiligen Symptomatik gerecht zu werden. Aus diesem Grund werden noch vier weitere Subtypen unterschieden (Sharp et al. 1976), (Hunzelmann et al. 2008): die Systemische Sklerose sine (ohne) Scleroderma (ssSSc), das Sharp-Syndrom oder auch Mixed Connective Tissue Disease (MCTD) genannt, das Overlap-Syndrom und die undifferenzierte Kollagenose (UCTD). SSc sine Scleroderma bedeutet, dass die Patienten keine Hautveränderungen aufweisen, dafür aber andere für die Systemische Sklero-

se typische Veränderungen wie das Raynaud-Phänomen, die pulmonale Hypertonie, eine Organbeteiligung oder bestimmte Antikörper (Poormoghim et al. 2000), (Hachulla, Launay 2011). Bei der MCTD handelt es sich um eine Mischkollagenose, bei der es zu einer Überschneidung verschiedener Kollagenosen wie z.B. SSc, Lupus erythematoses, Myositis oder UCTD kommen kann. Diese Patienten zeigen parallel Symptome von zwei oder mehreren Kollagenosen und es können spezifische Antikörper (anti-U1RNP) nachgewiesen werden (Sharp et al. 1976). Teilweise wird zusätzlich noch das Overlap-Syndrom als weitere Überschneidungsform ohne den Nachweis von U1RNP-Antikörpern unterschieden. In diesem Fall handelt es sich um eine Überlappung zwischen Sklerodermie und anderen rheumatischen (z.B. rheumatoide Arthritis) oder autoimmun-vermittelten Erkrankungen (Szucs et al. 2007). Die vierte Subklassifikation ist die Undifferentiated Connective Tissue Disease (UCTD), hier ist auch die Bezeichnung „undifferenzierte Kollagenose mit Merkmalen der Systemischen Sklerose“ gebräuchlich. Diese Subklassifikation ist dadurch charakterisiert, dass zwar klinische Symptome und serologische Auffälligkeiten bestehen, aber diese Anzeichen nicht ausreichen, um die Kriterien für die Diagnose einer Systemischen Sklerose oder einer anderen Autoimmunerkrankung zu erfüllen (Hunzelmann et al. 2008), (Bodolay, Szegedi 2009).

Tab. 1-5: SSc-Einteilung nach dem DNSS (Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerose)

DNSS SSc-Einteilung	
Diffuse SSc (dcSSc)	<p>Progressiver Fortschritt</p> <p>Raynaud-Phänomen spätestens ein Jahr nach Einsetzen der Hautveränderungen</p> <p>Frühes Auftreten der Organbeteiligung</p> <p>Anti-Sc1-70-AK</p>
Limitierte SSc (lcSSc)	<p>Hautveränderungen nur distal der Knie/Ellenbogen</p> <p>Raynaud-Phänomen seit Jahren</p> <p>Anti-Centromer-AK</p>
Mixed Connective Tissue Disease (MCTD)	<p>Überschneidungsform der SSc mit anderen Kollagenosen</p> <p>Anti-U1RNP-AK</p>
Overlap-Syndrom	<p>Überschneidungsform der SSc mit anderen rheumatischen oder autoimmunvermittelten Erkrankungen</p>
Sclerosis sine Scleroderma (ssSSc)	<p>Raynaud-Phänomen, Organbeteiligungen (v.a. PH), aber keine Hautveränderungen</p>
Undifferentiated Connective Tissue Disease (UCTD)	<p>Raynaud-Phänomen + andere SSc-typische Veränderungen/Antikörper ohne die ACR-Kriterien zu erfüllen</p>

Mit Hilfe der insgesamt 5 Subklassifikationen ist es heutzutage möglich fast alle Patienten und ihren Erkrankungszustand adäquat zu klassifizieren. Durch die neuen Klassifikationskriterien wird jedoch eine größere Bandbreite an SSc-Patienten erfasst, so dass es fraglich ist, ob diese Einteilung auf Dauer verwendet wird.

1.7 Diagnostik

Diagnosekriterien für die „Systemische Sklerose“ sollen theoretisch im Gegensatz zu den Klassifikationskriterien die Erkrankung möglichst früh im Verlauf mit einer hohen Sensitivität und Spezifität erkennen und so dem Patienten zu einer frühen und adäquaten Therapie verhelfen. Leider gibt es bis heute keine entsprechenden offiziellen Kriterien, so dass ersatzweise häufig die Klassifikationskriterien nach LeRoy herangezogen werden, um die Verdachtsdiagnose Systemische Sklerose zu erhärten bzw. nach Veröffentlichung die neu erarbeiteten ACR/EULAR-Kriterien (s.o.). Wichtige Anzeichen („red flags“,) in der Frühdiagnostik sind das Vorliegen eines Raynaud-Syndroms, sogenannte „puffy fingers“, der Nachweis von Autoantikörpern und die Kapillarmikroskopie, die inzwischen regelhaft angewendet werden soll, weil sie eine wichtige diagnostische Ergänzung in der Unterscheidung zwischen einem idiopathischen oder einem im Rahmen der SSc auftretenden Raynaud-Syndroms bietet und Veränderungen früh im Krankheitsverlauf nachweisbar sind (Maricq et al. 1982), (Wollheim 2005), (Avouac et al. 2011). Bei der SSc sind häufig Ektasien der Kapillarschlingen ($> 20 \mu\text{m}$) bis hin zu Megakapillaren ($> 50 \mu\text{m}$) zu sehen, aber auch der Kapillarverlust mit nachfolgenden avaskulären Zonen ist ein typisches Zeichen (Genth, Krieg 2006). Die nachfolgende Graphik zeigt das diagnostische Vorgehen zur Erhärtung der Verdachtsdiagnose:

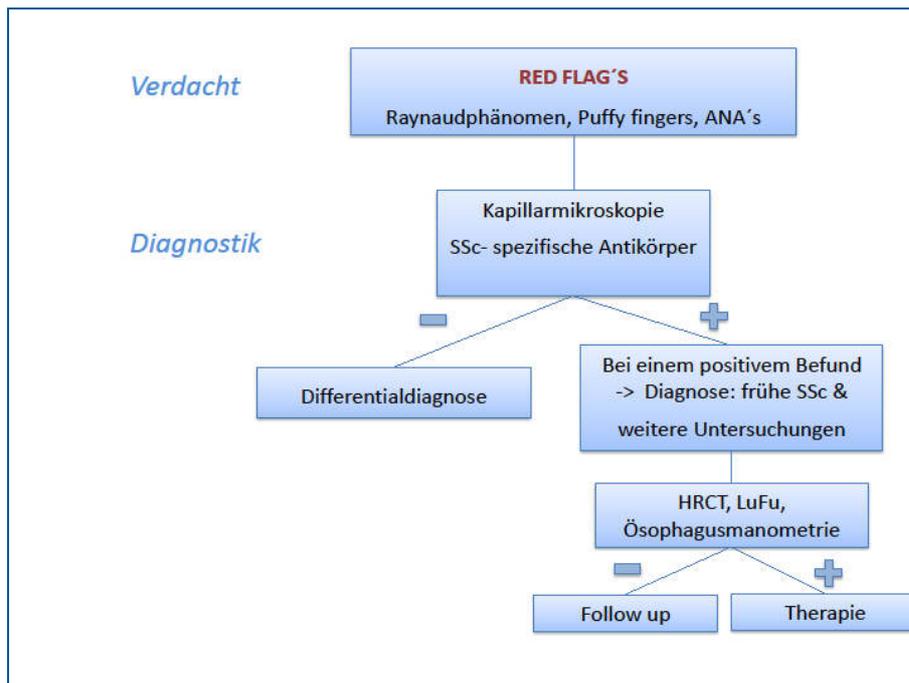


Abb. 1-3: Algorithmus zur Diagnosesicherung aus (Avouac et al. 2011)

Mit Fortschreiten der Erkrankung ist die Systemische Sklerose anhand der typischen Hautveränderungen eine Blickdiagnose. Diese werden im Rahmen der Diagnostik nach dem modified Rodnan-Skin-Score (mRSS) beurteilt und das Ausmaß des Hautbefalls erfasst. Mehrere eingeteilte Hautareale werden bewertet und durch Addition der Rodnan-Skin-Score berechnet. Wird hierbei ein Wert >14 erreicht, zählt dies zu den Aktivitätsparametern für die Systemische Sklerose (Saar, Müller-Ladner 2006).

Ein weiterer diagnostischer Schritt ist die Auto-Antikörper-Diagnostik. Bei den beiden wichtigsten Antikörpern handelt es sich um Anti-Centromer-AK (Antigen: Kinetochor) und Anti-Scl-70-AK (Antigen: Topoisomerase-1) (Renz-Polster 2008). Anti-Centromer-AK sind mit der lcSSc und einer günstigeren Prognose assoziiert, die diffuse Form der SSc, eine schwere Organbeteiligung und ein progressiver Erkrankungsfortschritt treten hingegen häufig bei Anti-Scl-70-Antikörpern auf, wodurch die AK-Diagnostik vor allem in der Symptom-armen Frühphase auch eine gewisse Vorhersagekraft für die Prognose des einzelnen Patienten erhält (Meurer et al. 1985), (Giordano et al. 1986), (Hamaguchi 2010). Weitere Antikörper, die jedoch im klinischen Alltag eine untergeordnete Rolle spielen, sind in Tab. 1-6: Antinukleäre Antikörper (Saar, Müller-Ladner 2006), (Hamaguchi 2010) gelistet.

Tab. 1-6: Antinukleäre Antikörper (Saar, Müller-Ladner 2006), (Hamaguchi 2010)

Antinukleäre Antikörper (ANA)		
Antikörper	Assoziierte Unterform	Häufigkeit in %
Anti-Centromer	lcSSc	30-90
Anti-Scl-70	dcSSc	60-80
Anti-RNA-Polymerase	dcSSc	5-20
Anti-Fibrillarin	dcSSc	5-15
Anti-PM-Scl	lcSSc, Sklerodermatomyositis	1
Anti-Th/To	lcSSc	5
Anti-U1RNP	lcSSc, MCTD, Myositis	2-14

1.8 Therapie

Die Therapie der Systemischen Sklerose erfolgt bis heute hauptsächlich Symptomorientiert (Meier et al. 2012). Das Behandlungsziel ist es, Beschwerden zu reduzieren und den Verlauf günstig zu beeinflussen, da es bis heute keine therapeutischen Möglichkeiten gibt, die Ursachen der SSc zu antagonisieren. Die medikamentöse Therapie lässt sich in drei Kategorien einteilen:

- Immunsuppressive/antientzündliche Therapie
- Behandlung vaskulärer Komplikationen
- Antifibrotische Therapie

Wichtige Medikamente sind klassische Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid und Methothrexat (MTX). MTX kann im frühen Krankheitsverlauf einen positiven Einfluss auf die Hautfibrosierung nehmen. Zwischen anderen Immunsuppressiva, wie Cyclophosphamid oder Mycophenolat-Mofetil, scheint es keine signifikanten Unterschiede in Be-

zug auf die Therapie der Hautfibrose zu geben (Herrick et al. 2010). Mycophenolat-Mofetil und Azathioprin werden auch zur antiinflammatorischen Therapie eingesetzt, beide sollen einen positiven Effekt auf die Lungenfunktion bei Lungenfibrose haben. Glukokortikoide hingegen werden nur noch verhalten eingesetzt, da das Risiko eine renale Krise zu induzieren, besteht (Steen, Medsger 1998). Im Sinne einer Biologika-Therapie wird bisher nur der B-Zell-depletierende monoklonale Antikörper Rituximab empfohlen, Studien zeigen eine gute Verträglichkeit mit Verbesserungen der Hautfibrose und der Lungenfunktion. TNF- α -Blocker wie Infliximab oder Etanercept hingegen haben bis jetzt in Studien keine zufriedenstellenden Ergebnisse gebracht, sondern in manchen Fällen sogar eine Progression des Krankheitsfortschrittes begünstigt (Denton et al. 2009). Einzig mögliche Indikation für die Behandlung mit TNF- α -Blockern stellt die Arthritis dar (Distler et al. 2011). In der Behandlung der vaskulären Komplikationen, vor allem Raynaud-Syndrom und PH, hat die Therapie dagegen große Fortschritte gemacht. Digitale Ulzerationen werden mit Calcium-Kanal-Blockern vom Dihydropyridin-Typ oder in schweren Fällen mit Prostacyclin-Derivaten (z.B. Iloprost i.v.) behandelt; bei ausbleibendem Erfolg dieser Therapien kann eine Therapie mit dem dualen Endothelin-Rezeptor-Antagonist Bosentan zur Verhinderung neuer Ulzera eingesetzt werden, dieses Medikament kann auch zur Therapie der PH eingesetzt werden. Zur Behandlung der PH kommen auch andere Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan und Macitentan), sowie selektive PDE-5-Hemmer, wie Sildenafil oder Tadalafil zum Einsatz (Saar, Müller-Ladner 2006), (Kowal-Bielecka et al. 2009). Weitere Medikamente befinden sich derzeit in klinischen Zulassungsstudien. Am schwierigsten ist es, eine adäquate antifibrotische Therapie anzubieten, da es kaum möglich ist, die fibrotisch umgebauten Gewebe zu regenerieren. Ein neuer Ansatzpunkt sind TGF- β bindende Antikörper (CAT-192), die das Entstehen der Fibrose verhindern sollen, neueste Studien konnten aber bisher keine Wirksamkeit nachweisen (Denton et al. 2007). Ein anderer Ansatz ist die Therapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib, der bisher vor allem in der Therapie der chronisch myeloischen Leukämie eine Rolle spielt. Sowohl in vitro als auch in vivo konnten antifibrotische Effekte und eine Reduktion bestehender fibrotischer Veränderungen nachgewiesen werden, insgesamt war dieses Ergebnis für alle Patienten aber nicht statistisch signifikant (Distler et al. 2007), (Akhmetshina et al. 2009). Auch Tocilizumab, ein IL-6-Rezeptor-Antikörper, konnte erfolgreich zur Verringerung der Hautfibrose eingesetzt werden (Shima et al. 2010). Neben den medikamentösen Therapien sind daher immer noch vor allem physikali-

sche/ergotherapeutische Maßnahmen, wie CO₂- und Paraffinbäder, Lymphdrainage und einfache Verhaltensregeln, wie das Warmhalten der Hände von Bedeutung (Saar, Müller-Ladner 2006), (Becker et al. 2010).

1.9 Prognose

Die Prognose der SSc ist schwierig, da der Krankheitsverlauf und das Ausmaß der Organbeteiligung sehr unterschiedlich und oft nicht vorhersehbar sind. Die 5-Jahres-Überlebensrate wird derzeit mit 50-70% angegeben und die 10-Jahres-Überlebensrate ähnlich mit <70%, wobei zu erwähnen ist, dass die limitierte Form häufig etwas günstiger verläuft. Die Prognose ist entscheidend davon abhängig, ob es zu einer pulmonalarteriellen Hypertonie, Lungenfibrose und/oder zu einer renalen Beteiligung kommt, da diese Komplikationen einen lebensgefährlichen Verlauf nehmen können (Medsger 1994), (Saar, Müller-Ladner 2006).

2 Ziele der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit war es, grundlegende Fragestellungen zur gastrointestinalen Beteiligung bei Systemischer Sklerose zu klären. Das Hauptinteresse im ersten Teil lag darin, die Prävalenz der gastrointestinalen Beteiligung für das deutschlandweite Kollektiv zu bestimmen, um zukünftig das Augenmerk im Gesamttherapiekonzept der SSc verstärkt auch auf diese Symptome zu lenken. Von Interesse in diesem Kontext waren insbesondere die Prävalenzen der GI-Beteiligung in den Unterformen, sowie der Vergleich der Häufigkeit einer GI-Beteiligung zwischen SSc und anderen rheumatischen Erkrankungen. Zudem wurde die Frage nach der Effektivität der zur Verfügung stehenden Medikamente gestellt, um mögliche Konsequenzen für das Gesamttherapiekonzept abzuleiten. Hieraus ergaben sich drei Fragenkomplexe:

1. Wie viele Patienten mit SSc zeigen eine gastrointestinale Symptomatik? Mit welcher Häufigkeit treten einzelne Symptome des Magen-Darm-Traktes auf?
2. Bestehen signifikante Unterschiede zwischen den Unterformen der SSc im Bezug auf GI-Symptome?
3. Wie schätzen die Patienten die ärztliche Betreuung der GI-Symptome ein? Welche Medikamente sind hilfreich, um die Beschwerden der Patienten zu lindern? Bei welchen Symptomenkomplexen besteht Optimierungspotential? Lassen sich durch diese Aussagen Konsequenzen für den klinischen Alltag ableiten?

Der zweite Teil dieser Arbeit setzte sich mit dem zeitlichen Verlauf der GI-Beteiligung bei Systemischer Sklerose auseinander. Anhand von longitudinal erhobenen Daten sollte untersucht werden, wie sich die Beschwerden der Patienten im Verlauf entwickeln und folgende Fragen beantwortet werden:

1. Kommt es im zeitlichen Verlauf zu einer Zunahme der gastrointestinalen Beschwerdesymptomatik?
2. Wurden die Patienten aufgrund der GI-Beschwerden ärztlich betreut und wurde eine Medikation verordnet? Veränderte sich die Symptomatik unter der Therapie?

3. Gibt es Medikamente oder Medikamentengruppen, die sich positiv oder negativ auf die Ausprägung der GI-Beschwerden auswirken?

Um die Daten zur Klärung all dieser Fragen zu erhalten, wurde ein Multi-Symptom-Fragebogen verwendet, der im nächsten Kapitel vorgestellt wird.

3 Material und Methoden

3.1 Datenerhebung

Zur Datenerhebung wurde ein Multi-Symptom-Fragebogen verwendet, den die Patienten bei Vorstellung in der Klinik selbstständig ohne Beteiligung von medizinischem Personal ausfüllten. Die Verteilung der Fragebögen an den jeweiligen Zentren verlief nach dem Zufallsprinzip, um eine praxisbezogene Auswahl zu erlangen. Patienten, die aufgrund einer aktuellen Symptomatik stationär aufgenommen wurden bzw. sich im Rahmen von regulären ambulanten Visiten vorstellten, wurden in die Studie einbezogen.

3.2 Fragebogen zur gastrointestinalen Beteiligung bei Systemischer Sklerose

Im Rahmen des Forschungsplans des DNSS wurde der verwendete Fragebogen in Bad Nauheim, dem DNSS-Experten-Zentrum C4 für Magen-Darm-Beteiligung, unter der Leitung von Prof. Müller-Ladner entwickelt. Die Genehmigung der zentralen Ethikkommission zur Durchführung dieser Studie im Rahmen des DNSS liegt in Giessen vor. Mithilfe des Fragebogens war eine detaillierte Erhebung der gastrointestinalen Situation und der Medikation der Patienten möglich. Wichtige Punkte, die abgefragt wurden, sind vor allem zehn Symptome, die auf die Häufigkeit und Ausprägung bekannter Erkrankungen des oberen und unteren GI-Traktes abzielen. Diese Punkte konnten in sechs Ausprägungen von *nie* über *mehrmals wöchentlich* bis *dauernd* angegeben werden. Zudem wurden Informationen über den Erkrankungsbeginn sowohl der systemischen Sklerose, als auch über Frühsymptome wie z.B. das Raynaud-Syndrom gewonnen. Hierin unterscheidet sich der Fragebogen der Kontrollgruppe etwas. Im Prinzip handelt es sich um denselben Bogen, einzig die beiden Fragen, die Bezug nehmen auf die Raynaud-Symptomatik und die Hautverdickung wurden bei der Kontrollgruppe durch eine allgemeine Frage nach Beschwerden aufgrund der Erkrankung ersetzt (siehe Fragebögen im Anhang). Den dritten Teil des Fragebogens nimmt die Therapie ein. Hier ist es den Patienten möglich, Angaben über ihre bisherigen Therapieversuche und deren Erfolge zu machen. Insgesamt wurden 42 Punkte abgefragt, um ein übersichtliches Bild über den Patienten und seine Erkrankung zu gewinnen.

3.3 Patientenkollektiv

3.3.1 SSc

Das Patientenkollektiv dieser multizentrischen Studie, an der zehn DNSS-Zentren aus Deutschland und das Universitätsspital Zürich teilgenommen haben, umfasst insgesamt 222 Patienten mit SSc, die im Zeitraum von Juni 2010 bis Mai 2011 befragt wurden. Die Verteilung auf die einzelnen Zentren setzt sich wie folgt zusammen:

Tab. 3-1: Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Zentrum	N	%	
Bad Nauheim	23	10,4	DNSS
Berlin	73	32,9	DNSS
Bonn	3	1,4	DNSS
Erlangen	6	2,7	DNSS
Frankfurt	25	11,3	DNSS
Heidelberg	19	8,6	DNSS
Köln	11	5,0	DNSS
Münster	22	9,9	DNSS
Ulm	35	15,8	DNSS
Zürich	5	2,3	EUSTAR
Gesamt	222		

Die Kriterien für die Aufnahme der Patienten als Patienten mit Systemischer Sklerose richteten sich nach den ACR-Kriterien s. Kapitel 1.6.

3.3.2 Kontrollgruppe

Für die Kontrollgruppe (KG) wurden im Rahmen dieser Studie Patienten, die an anderen rheumatischen Erkrankungen litten, befragt. Auch diese Patienten wurden deutschlandweit in den Rheumaambulanzen und stationären Einrichtungen der zehn Zentren rekrutiert und insgesamt konnten 168 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Diese Gruppe diente zum Vergleich der Magen-Darm-Beschwerden in den beiden Kohorten insbesondere hinsichtlich der Frage, ob die GI-Symptome an der rheumatischen Erkrankung im Allgemeinen oder an der Systemischen Sklerose selbst lagen.

3.3.3 Monozentrische Längsschnittuntersuchung Bad Nauheim

Das Patientenkollektiv für die Längsschnittuntersuchung bestand aus insgesamt 30 Patienten, die alle im DNSS registriert sind und in Bad Nauheim betreut werden. Durch zusätzliche Rekrutierung und eine längere Rekrutierungsspanne konnten weitere Patienten in diese Untersuchung eingeschlossen werden. Die Rekrutierungsphase lief von Anfang 2006 bis April 2012. In diesem Zeitraum füllten alle Patienten den Bogen im Rahmen eines Besuches in der Rheumatologie in Bad Nauheim insgesamt dreimal aus. Da sich in diesem Zeitraum von 2006 bis 2012 keine grundlegenden Veränderungen oder Verbesserungen in der Therapie der Magen-Darm-Problematik ergeben haben, konnte diese Patientenkohorte über den gesamten Zeitraum verglichen werden. Die wichtigsten Pfeiler in der Therapie der gastrointestinalen Beschwerden sind die PPI und Medikamente gegen Diarrhö und Obstipation. Da all diese Medikamente schon länger auf dem Markt sind, konnten weitreichende Therapieregimeänderungen in den letzten sechs Jahren ausgeschlossen werden (Sekiguchi et al. 1992), (Marie et al. 2006).

3.4 DNSS

Das Deutsche Netzwerk für Systemische Sklerose wurde 2003 mit Unterstützung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) gegründet, um eine bessere Versorgung der Patienten und eine verstärkte Erforschung dieser Krankheit zu etablieren (Galluccio et al. 2011). Es umfasst zehn Expertenzentren in Deutschland, in denen die klinische Forschung und die Grundlagenforschung für die Systemische Sklerose im Mittelpunkt stehen. Weiterhin gehört eine ständig zunehmende Zahl an klinischen Zentren in ganz Deutschland dazu, die sich in erster Linie an der klinischen Forschung be-

teiligen, wie auch bei unserer Studie zur gastrointestinalen Beteiligung. (Hunzelmann et al. 2009). Das DNSS wurde auch mit dem Ziel gegründet, in Deutschland die Erforschung dieser seltenen Erkrankung professionell voranzubringen, da bisher Ergebnisse von repräsentativen Studien nur aus den USA (Altman et al. 1991) und für Gesamt-Europa vorliegen (Alamanos et al. 2005), (Szamosi et al. 2006), (Arias-Nunez MC et al. 2008), (Meier et al. 2012). Das DNSS hat sich zum Ziel gesetzt eine einheitliche Therapie und Betreuung der Betroffenen zu schaffen und die interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Fachärzte zu optimieren. Darüber hinaus bietet die Registrierung einer großen Patientenzahl bei einer seltenen Erkrankung auch eine solide Grundlage für die klinische Forschung. Inzwischen sind mehr als 2500 Patienten in das DNSS-Register aufgenommen (Hunzelmann et al. 2008), (Galluccio et al. 2011).

Die Verbesserung der Situation für Patienten mit Systemischer Sklerose ist auch zu großen Teilen der Sklerodermie Selbsthilfe e.V. zu verdanken. Dieser Verein wurde 1984 von einigen Erkrankten gegründet, um sich gegenseitig zu unterstützen und Erfahrungen auszutauschen. Durch Öffentlichkeitsarbeit und die Gründung einer Stiftung hat die Sklerodermie Selbsthilfe in den letzten 25 Jahren viel erreicht. Durch die enge Zusammenarbeit mit dem DNSS können Patienten besser informiert und betreut werden (Sklerodermie Selbsthilfe e.V.).

3.5 EUSTAR

EUSTAR (**EULAR Scleroderma Trials and Research Group**) wurde 2003 als internationale Einrichtung unter Sponsoring der europäischen Rheumatologengesellschaft (EULAR) ins Leben gerufen, um grenzüberschreitend in ganz Europa eine Datenbank für Sklerodermie-Patienten aufzubauen. Dies erleichtert sowohl die Betreuung als auch die weitere Erforschung dieser Erkrankung mit einem europaweitem Informationsaustausch (eustar). Inzwischen ist das Register als international anzusehen, da Zentren aus Asien, Lateinamerika und den USA daran teilnehmen (Meier et al. 2012). Wichtig ist einerseits die Registrierung der Patienten in einer Datenbank, um größere Kohorten für Studien zur Verfügung zu haben, andererseits ist es mindestens genauso wichtig, diese Patienten adäquat zu versorgen. Hierbei gilt es, sich an der Einführung klinischer Leitlinien zu beteiligen, den steten Kontakt zu den Patienten aufrecht zu erhalten und diesen bestmöglich über seine Erkrankung aufzuklären, um ihm damit aktiv an der Therapie zu

beteiligen. (Galluccio et al. 2011) Um diese Ziele zu erreichen, werden jährlich Veranstaltungen durch EUSTAR organisiert, um Erfahrungen auszutauschen und die Versorgung zu standardisieren.

3.6 Statistik

Für die statistische Auswertung der Daten wurde das Software-Programm IBM SPSS Statistics 19 verwendet. Zur Überprüfung der Hypothesen wurden folgende statistische Testverfahren entsprechend des zu untersuchenden Sachverhaltes und der gegebenen Voraussetzungen angewendet:

- Chi-Quadrat-Test: Statistische Prüfung auf Unabhängigkeit zwischen zwei Merkmalen (nominal und nominal bzw. nominal und ordinal) in einer $m \times n$ Kontingenztafel. Damit die Prüfgröße als annähernd Chi-Quadrat (mit $(m-1) \cdot (n-1)$ Freiheitsgraden) verteilt angenommen werden kann, darf der Anteil der Zellen in der Kontingenztafel mit einer erwarteten Häufigkeit von kleiner gleich 5 nicht größer sein als ein Fünftel der Gesamtzellenanzahl. Ist dies nicht der Fall, so kann der Exakte Test nach Fisher zur Prüfung auf Unabhängigkeit angewandt werden (Eckstein 2008), (Bortz, Lienert 2008).
- t-Test: Statistische Prüfung auf Mittelwertunterschiede zwischen zwei unabhängigen bzw. abhängigen Stichproben. Voraussetzung hierfür ist eine Normalverteilung der Werte der jeweils einzelnen Stichproben bzw. deren Differenz bei Intervall-skalierten Daten (Zöfel 2001).
- Mann-Whitney-U-Test (MWU): Nichtparametrischer Rangsummentest zur Überprüfung der Unabhängigkeit von zwei unverbundenen Stichproben. Die abhängige Variable muss dabei nicht normalverteilt, aber mindestens ordinalskaliert sein (Rasch et al. 2006).
- einfaktorielle ANOVA: Statistische Prüfung auf Mittelwertunterschiede zwischen mehr als zwei unabhängigen Gruppen. Hierbei wird untersucht, ob ein signifikanter Einfluss einer unabhängigen Variablen (Faktor mit mehreren Ausprägungen) auf eine abhängige Variable, welche die Messwerte enthält, besteht. Die abhängige Variable sollte dabei intervallskaliert und normalverteilt sein. Die

unabhängige Variable sollte nominalskaliert sein (Zöfel 2001), (Janssen, Laatz 2007).

- Kruskal-Wallis-Test: Nichtparametrischer Test für mehr als zwei unabhängige Stichproben. Die abhängige Variable muss dabei nicht normalverteilt, aber mindestens ordinalskaliert sein (Martens 2003).
- Wilcoxon-Test: Statistische Prüfung von Mittelwertunterschieden zwischen zwei abhängigen Stichproben. Die abhängige Variable muss dabei nicht normalverteilt, aber mindestens ordinalskaliert sein (Zöfel 2001).
- Friedmann-Test: Nichtparametrischer Test bei mehr als zwei abhängigen Stichproben. Die abhängige Variable muss dabei nicht normalverteilt, aber mindestens ordinalskaliert sein (Zöfel 2001).
- Korrelation nach Spearman: Der Zusammenhang zwischen zwei ordinalskalierten Daten lässt sich mit dem Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman bestimmen. Hierbei handelt es sich um eine nichtparametrische Korrelationsanalyse (Zöfel 2001).

Das Quantil der maximal zulässigen Irrtumswahrscheinlichkeit, das Signifikanzniveau (Fehler 1. Art, p-Wert), wurde in dieser Arbeit mit $\alpha=0,05$ festgelegt. Dies bedeutet, dass eine maximale Wahrscheinlichkeit von 5% besteht, eine richtige Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen und damit einen Fehler 1. Art zu begehen. Ist das Signifikanzniveau $<0,05$, kann die Nullhypothese abgelehnt werden und es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den zu untersuchenden Gruppen.

3.7 Darstellung

Die graphische Darstellung der Daten erfolgte mit Microsoft Excel 2007. Angegeben werden die Daten in Mittelwert \pm Standardabweichung (MW \pm SA) soweit nicht anders erwähnt. Die statistische Darstellung der Signifikanzen wird teilweise zur besseren Übersicht innerhalb der Graphen mit folgenden Symbolen gekennzeichnet:

- *: $<0,05$
- **: $<0,01$
- ***: $<0,001$

4 Ergebnisse

4.1 Multizentrische Querschnittsuntersuchung der Magen-Darm-Beteiligung bei SSc im Vergleich zu einer Kontrollkohorte

4.1.1 Charakterisierung Patientenkollektiv

Um die im Kapitel 2 vorgestellten Fragen zu klären, werden im Rahmen dieser Arbeit zuerst die aus den Fragebögen erhobenen Daten deskriptiv dargestellt.

Das Durchschnittsalter der insgesamt 222 Patienten mit Systemischer Sklerose liegt bei 56,8 ($\pm 13,2$) Jahren. 84,6% des Kollektivs sind weiblich. In der Kontrollgruppe liegt das Durchschnittsalter bei 56,1 ($\pm 14,7$) Jahren. Die Verteilung der Geschlechter ist ähnlich: 78,6% sind weiblich. Sowohl das Körpergewicht, als auch die Gewichtsveränderung zeigen einen deutlichen Unterschied zwischen den Kohorten mit einer Signifikanz von $p=0,025$ beim Körpergewicht. Der Body-Mass-Index (BMI) liegt in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der Sklerodermie-Kohorte. Die Gewichtsveränderung zeigt, dass Patienten mit SSc durchschnittlich Gewicht verlieren, während Patienten der Kontrollgruppe eher zunehmen.

Tab. 4-1: Patientenkollektiv SSc vs. KG

	SSc	KG	Signifikanz	Fehlende Daten (%)
Patientenanzahl (N)	222	168	nv	0
Geschlecht (w:m)	5,5:1	3,7:1	ns	6,3
Alter (Jahre)*	56,8 \pm 13,2	56,1 \pm 14,7	ns	4,9
BMI (kg/m²)*	24,3 \pm 5,2	27,1 \pm 5,6	$\leq 0,001$	4,1
Gewicht (kg)*	67,8 \pm 15,6	76,0 \pm 18,3	0,025	3,6
Gewicht \pm (Δkg)*	-0,4 \pm 3,6	0,1 \pm 5,0	0,025	23,3

(mit * gekennzeichnete Parameter werden in MW \pm SA angegeben; Statistik: Geschlecht: Chi-Quadrat-Test, Alter: t-Test, BMI, Gewicht & Gewichtsänderung (inner-

halb der letzten 3 Monaten): Mann-Whitney-U-Test, nv = nicht verfügbar, ns = nicht signifikant)

Die Kontrollgruppe setzt sich aus Patienten mit rheumatoider Arthritis (53%), syst. Lupus erythematodes (SLE) (14%), Psoriasisarthritis (PsA) (13%) und Patienten mit ankylosierender Spondylitis (SPA) (11%) zusammen. Weitere rheumatologische Erkrankungen, wie z.B. undifferenzierte Spondyloarthropathie, wurden unter „andere“ zusammengefasst.

Bei der SSc wird zusätzlich zu der limitierten (51%) und der diffusen (26%) Form das Overlap-Syndrom (11%), die undifferenzierte SSc mit charakteristischen Merkmalen der Systemischen Sklerose, die SSc ohne Sklerodermie und die MCTD unterschieden. Die vier letztgenannten sind auf Grund der geringen Häufigkeit (12%) in einer Gruppe mit dem Titel „andere“ zusammengefasst. Bei 19 Patienten konnte die Unterform zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erfasst werden, da sie neu erfasst wurden und die Daten aus den anderen Zentren noch nicht verfügbar waren.

Die nachfolgende Tabelle zeigt genauere Informationen zur Gruppe der Patienten mit SSc aufgeteilt nach Subtyp:

Tab. 4-2: SSc nach Subtyp

	Gesamt	lcSSc	dcSSc	Overlap	andere	Signifi- kanz	Fehlend e Daten (%)
N	222	103	53	22	25	nv	8,6
%		(50,7)	(26,1)	(10,8)	(12,3)		
M:W	1:5,5	1: 6,4	1:4,3	1:4,5	1:7,3	ns	6,3
Alter (Jahre)*	56,8 ± 13,2	60,6 ± 11,4	51,6 ± 13,5	50,5 ± 14,7	55,5 ± 13,1	≤0,001	9,4
BMI (kg/m²)*	24,3 ± 5,2	25,5 ± 6,3	23,0 ± 4,1	24,0 ± 3,6	23,0 ± 4,1	0,016 (li/di)	7,4
Gewicht (kg)*	67,8 ± 15,6	70,1 ± 17,7	64,6 ± 14,5	66,7 ± 11,6	66,1 ± 13,8	0,203	13,1
Gewicht ± (Δkg)*	-0,4 ± 3,6	-0,8 ± 3,9	-0,8 ± 2,4	2,3 ± 3,6	-0,3 ± 3,3	0,050	29,7
ANA + (%)	89,3	92,6	90,4	81,8	84,0	0,355	12,6
Scl-70 + (%)	24,2	13,8	55,1	13,6	12,0	≤0,001	14,4
ACA + (%)	39,8	66,0	2,0	9,1	44,0	≤0,001	14,0
UIRNP + (%)	7,2	2,9	3,8	45,5	4,0	≤0,001	27,0

(mit * gekennzeichnete Parameter werden in MW ± SA angegeben, Statistik: Alter: Kruskal-Wallis-Test, BMI: t-Test, Gewicht & Gewichtsänderung (in 3 Monaten): ein-faktorielle ANOVA, Antikörper: Kruskal-Wallis-Test)

Ein Vergleich mit der gesamten deutschlandweiten DNSS-Kohorte zeigt, dass sich diese Studienkohorte, die einen Teil der Patienten darstellt, nicht davon unterscheidet. Das

Durchschnittsalter der DNSS-Kohorte ist $55,7 \pm 13,7$ Jahre, die Verteilung der Subtypen ist bis auf dcSSc (10,9% DNSS Deutschland) ähnlich und auch die Antikörper (ANA+ 90,4%, Scl-70+ 27,6%, ACA+ 36,4%) sind fast identisch verteilt (Hunzelmann et al. 2008).

Die Gruppe der Patienten mit limitierter SSc stellt den größten Anteil, gefolgt von den Patienten mit diffuser SSc. Zum Gesamtkollektiv tragen das Overlap-Syndrom und „andere“ Unterformen zu einem Viertel bei. Das Geschlechterverhältnis in den einzelnen Untergruppen ähnelt dem Gesamtkollektiv. Es sind mehr weibliche Personen betroffen, was in Kongruenz zur Literatur steht (Saar, Müller-Ladner 2006), (Hunzelmann et al. 2008), (Renz-Polster 2008). Das Durchschnittsalter variiert zwischen $50,5 \pm 14,7$ Jahren beim Overlap-Syndrom und $60,6 \pm 11,4$ Jahren bei der lcSSc.

Vor allem Patienten mit dcSSc haben mit durchschnittlich 64,6 kg ein deutlich niedrigeres Gewicht als der Durchschnittswert aller Patienten mit SSc (67,8 kg). Im Vergleich der Patienten mit SSc untereinander fällt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der limitierten und der diffusen Form in Bezug auf den BMI ($p=0,016$) im t-Test auf. Außer den Patienten mit Overlap-Syndrom haben im Schnitt alle an Gewicht verloren, die Unterschiede in der Gewichtsänderung sind zwischen den Patienten mit lcSSc und Overlap-Syndrom ($p=0,015$) und zwischen den Patienten mit dcSSc und Overlap-Syndrom ($p=0,013$) im MWU-Test signifikant. Ein Faktor, der bei diesen signifikanten Gewichtsunterschieden eine Rolle spielen könnte, ist die Einnahme von Cortison. Die Daten zeigen jedoch, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,546$, Chi-Quadrat) in der Cortison-Einnahme zwischen der Subgruppe der Overlap-Patienten (29,4% Cortison-Einnahme) und den anderen Patienten mit SSc (22,3% Cortison-Einnahme) gibt. Dieser Unterschied zeigt sich allerdings zwischen der Kontrollgruppe (54,9%) und den Patienten mit SSc (22,3%) ($p \leq 0,001$; Chi-Quadrat).

Die Durchschnittswerte des BMI liegen im Mittel bei den Patienten mit SSc (gesamt: $24,3 \text{ kg/m}^2$; Männer: $24,8 \text{ kg/m}^2$, Frauen: $24,3 \text{ kg/m}^2$) unter den Durchschnittswerten einer vergleichbaren Altersgruppe der deutschen Bevölkerung (Männer: $27,2 \text{ kg/m}^2$, Frauen: $25,9 \text{ kg/m}^2$) (Aubele 2009).

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer wurde aus den Fragebögen erfasst und spiegelt den persönlichen Eindruck der Patienten wieder. Bei der Gruppe der Patienten mit SSc

wird der Beginn des Raynaud-Syndroms, durchschnittlich seit 13,7 Jahren, als Erkrankungsbeginn definiert. Zusätzlich wird die erste Organmanifestation, zumeist der Beginn der Dermatosklerose (durchschnittl. 9,8 Jahre), berücksichtigt. Das Durchschnittsalter bei Beginn der Beschwerden ist somit 42,9 Jahre und die Krankheitsdauer 13,6 Jahre im Mittel. Die Patienten der Kontrollgruppe sind im Durchschnitt mit 43,0 Jahren erkrankt, dies bei einer durchschnittlichen Krankheitsdauer bis zur aktuellen Befragung von 12,2 Jahren. Zwischen den beiden Gruppen gibt es keinen signifikanten Unterschied im MWU-Test ($p=0,145$) in Bezug auf den Beginn der Erkrankung. Auch bei der gastrointestinalen ärztlichen Betreuung gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die GI-ärztliche Betreuungsdauer beträgt 7,3 Jahre für die Patienten mit SSc und 9,2 Jahre für die Kontrollgruppe. Bei der ärztlichen Betreuung der rheumatologischen Grunderkrankung hingegen gibt es einen signifikanten Unterschied im MWU-Test ($p=0,005$), hier ist die Behandlungsdauer 8,1 Jahre bei SSc im Vergleich zu 10,9 Jahren bei der Kontrollgruppe. Die ärztliche Betreuung bei beiden Gruppen zeigt, dass die Differenz bei Patienten mit SSc zwischen der ärztlichen Betreuung der rheumatologischen Grunderkrankung und der ärztlichen Betreuung der GI-Beschwerden gering ist. Im Mittel besteht nur eine Zeitspanne von 12,6 Monaten bis die Patienten auch wegen GI-Beschwerden ärztlich betreut werden. Im Unterschied zu den Patienten der Kontrollgruppe: diese werden im Mittel erst nach 40,5 Monaten auch gastrointestinal betreut. Berechnet wurden diese Differenzen nur für Patienten, die bei beiden ärztlichen Betreuungen eine Angabe gemacht haben.

Das Erkrankungsalter in Bezug auf die Unterformen der SSc variiert in geringem Maße: Patienten mit Overlap-Syndrom erkranken im Durchschnitt bereits mit 36,8 Jahren. Patienten mit diffuser SSc etwas später mit 40,2 Jahren, während Patienten mit limitierter Form durchschnittlich erst mit 45,4 Jahren erkranken.

Die Daten zur Auswertung der Fragen bezüglich des Alkohol- und Nikotinkonsums ergeben keine großen Unterschiede zwischen der Sklerodermie- und der Kontrollkohorte. Der Alkoholkonsum ist in beiden Gruppen fast identisch. 2,3% der Patienten mit SSc geben einen regelmäßigen Konsum an, sowie 1,9% der Patienten aus der Kontrollgruppe. Hier zeigt sich auch mittels Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Unterschied ($p=0,946$). Das Rauchverhalten lässt einen leicht erhöhten Nikotinkonsum in der Kontrollgruppe (15,1%) im Gegensatz zu 8,2% in der SSc-Kohorte erkennen. Im Chi-Quadrat-Test zwischen den Gruppen zeigt sich eine Signifikanz von $p\leq 0,001$. Der ver-

minderte Nikotinkonsum der Patienten mit SSc lässt sich zum Teil auch darauf zurückführen, dass sie angehalten werden einen bestehenden Nikotinkonsum zu beenden, da sich dieser erschwerend auf die vaskuläre Situation auswirken kann (Dospinescu et al. 2013).

4.1.2 Deskriptive Darstellung der gastrointestinalen Beteiligung bei Systemischer Sklerose im Vergleich zur Kontrollgruppe

Eine der Fragen, die im Zusammenhang mit der Magen-Darm-Beteiligung bei Systemischer Sklerose am meisten interessiert, ist die Prävalenz: Wie viele Patienten sind betroffen? Da diese konkrete Frage mit einer *Ja/Nein*-Antwortmöglichkeit nicht im Fragebogen aufgeführt wird, wurde ein Algorithmus erstellt, um die Frage „Gastrointestinale Beteiligung“ *Ja/Nein* zu beantworten. *Ja* wurde vergeben, wenn im Fragebogen eine positive Angabe bei *ärztliche Betreuung der GI-Beschwerden* gemacht wurde und/oder wenn die Frage nach *störenden Veränderungen* positiv beantwortet wurde und/oder wenn die Patienten einen Eintrag in das *Freitextfeld* zur Beschreibung ihrer Beschwerden vorgenommen hatten und/oder wenn die Patienten bei den anzukreuzenden Symptomen ein oder mehrmals das Feld *einige Tage im Monat/mehrmals wöchentlich/täglich/dauernd* angekreuzt hatten. Die Ergebnisse sind in der folgenden Graphik dargestellt:

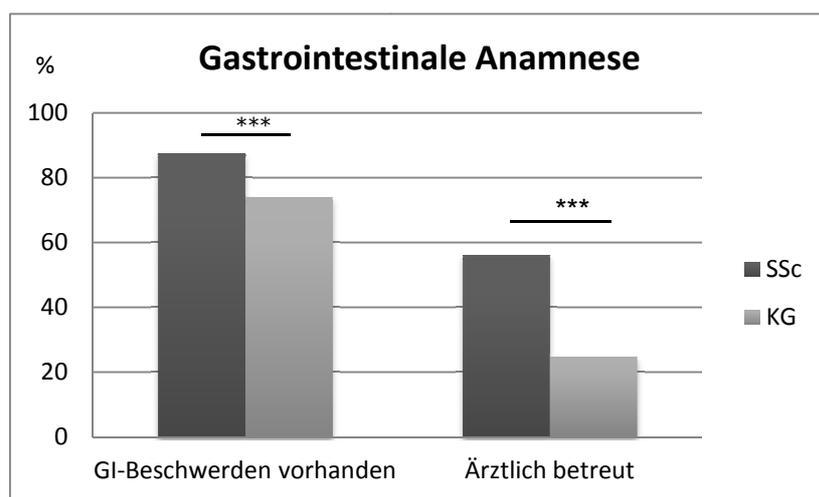


Abb. 4-1: Gastrointestinale Anamnese (Statistik: Chi-Quadrat-Test)

Die Graphik zeigt, dass gastrointestinale Störungen Patienten mit SSc besonders stark betreffen, auch im Vergleich zur Kontrollgruppe ist der Unterschied deutlich. 87,4% aller Patienten mit SSc geben an unter GI-Problemen zu leiden. Trotzdem werden nur

knapp 56% dieser Patienten speziell auf diese Probleme hin ärztlich betreut. In der Kontrollgruppe geben 73,8% Probleme an, davon werden 24,7% deshalb ärztlich betreut. Bei beiden Fragestellungen zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,001$, Chi-Quadrat) zwischen den beiden Gruppen. Die Nullhypothese, dass die Magen-Darm-Beteiligung unabhängig von der Erkrankung ist, muss abgelehnt werden. Insgesamt gaben nur 2,7% der SSc-Patienten an, keinerlei GI-Beschwerden zu haben und 5,4% der Kontrollgruppe.

Eine Aufspaltung der GI-Beschwerden nach Geschlecht zeigt, dass Frauen etwas häufiger davon betroffen sind, jedoch ohne signifikanten Unterschied (SSc: $p=0,771$; KG: $p=0,189$).

4.1.3 Unterschiede und Verlauf der gastrointestinalen Beteiligung zwischen SSc und Kontrollgruppe

Dieses Kapitel beinhaltet die genauere Darstellung der Ergebnisse zur GI-Beteiligung, die Daten werden in der Reihenfolge des Fragebogens dargestellt. Die Ergebnisse der Frage *Seit wann bestehen störende Veränderungen an ihrem Magen-Darm-Trakt?* zeigt die folgende Graphik:

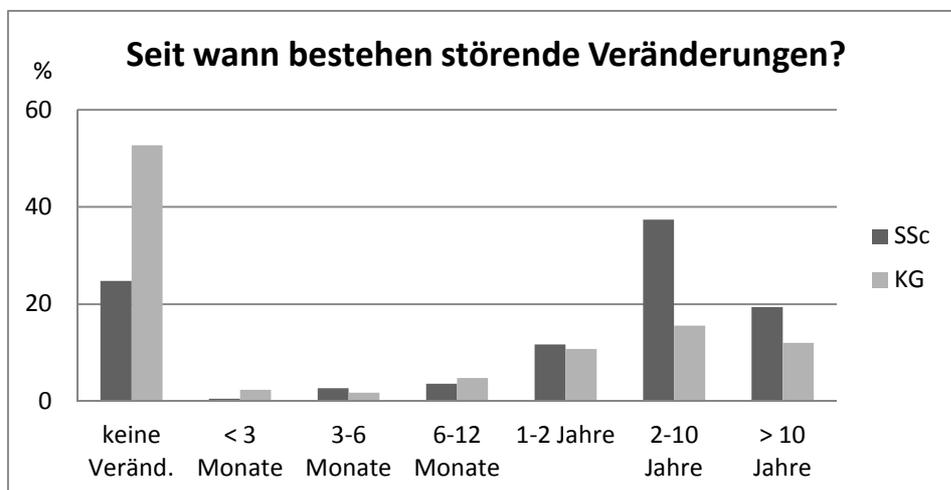


Abb. 4-2: Störende Veränderungen am Magen-Darm-Trakt SSc vs. KG

Der Graphik ist eindeutig zu entnehmen, dass Patienten mit SSc oft schon deutlich länger an Problemen des GI-Traktes leiden als die Patienten der Kontrollgruppe. Die Antwortmöglichkeit *>10 Jahre* wurde von 19,4% der Patienten mit SSc und nur von 12% der KG-Patienten angegeben. Noch deutlicher wird der Unterschied bei der Antwortmöglichkeit *2-10 Jahre* (SSc 37,4% vs. KG 15,6%). Die leicht erhöhte Prozentzahl an

keine Veränderung im Vergleich zu den Angaben im Kapitel 4.1.2 lässt sich dadurch erklären, dass im Fragebogen keine Antwortmöglichkeit vorhanden ist, *keine Veränderung* anzukreuzen. Aus diesem Grund mussten alle fehlenden Antworten, als *keine Veränderung* gewertet werden. Trotzdem wird wieder der Unterschied deutlich, dass Patienten mit SSc häufiger von diesen Problemen betroffen und oft schon lange Zeit symptomatisch sind. Eben diese Antwortmöglichkeit *keine Veränderung* wurde von mehr als doppelt so vielen Patienten der Kontrollgruppe als von Patienten mit SSc positiv beantwortet (52,7% KG vs. 24,8% SSc).

Zur genaueren Erfassung dieser erfragten Veränderungen dient das anschließende Freitextfeld. Hier fällt auf, dass ein häufig genanntes Problem Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, vor allem durch Schluckstörungen, sind. Dieses Symptom trägt somit auch zu der vermehrten Gewichtsabnahme und dem erniedrigten BMI (vgl. Tab. 4-1) bei. Im Freitextfeld des Fragebogens *Wie würden sie in wenigen Worten diese Veränderungen an ihrem Magen-Darm-Trakt beschreiben?* erwähnten 40,7% der SSc-Patienten eine erschwerte Nahrungsaufnahme. Häufige Angaben waren: „Schluckstörungen“, „Essen bleibt im Hals stecken“, „muss zu jedem Schluck etwas trinken“, „Fremdkörpergefühl in der Speiseröhre“, „Übergeben nach dem Essen“, „frühes Sättigungsgefühl“, etc.

Die nächsten Daten beziehen sich auf die Frage: *Wie häufig leiden sie unter...?* Im Fragebogen werden 10 verschiedene Symptome aufgezählt mit den Antwortmöglichkeiten *dauernd, täglich, mehrmals wöchentlich, einige Tage im Monat, selten* und *nie*. Zur besseren Übersicht wurden die Antwortmöglichkeiten von ordinalen Daten zu dichotomen Daten umstrukturiert: *nie* und *selten* wurden zu „nein“, die vier anderen Antwortmöglichkeiten zu „ja“ zusammengefasst.

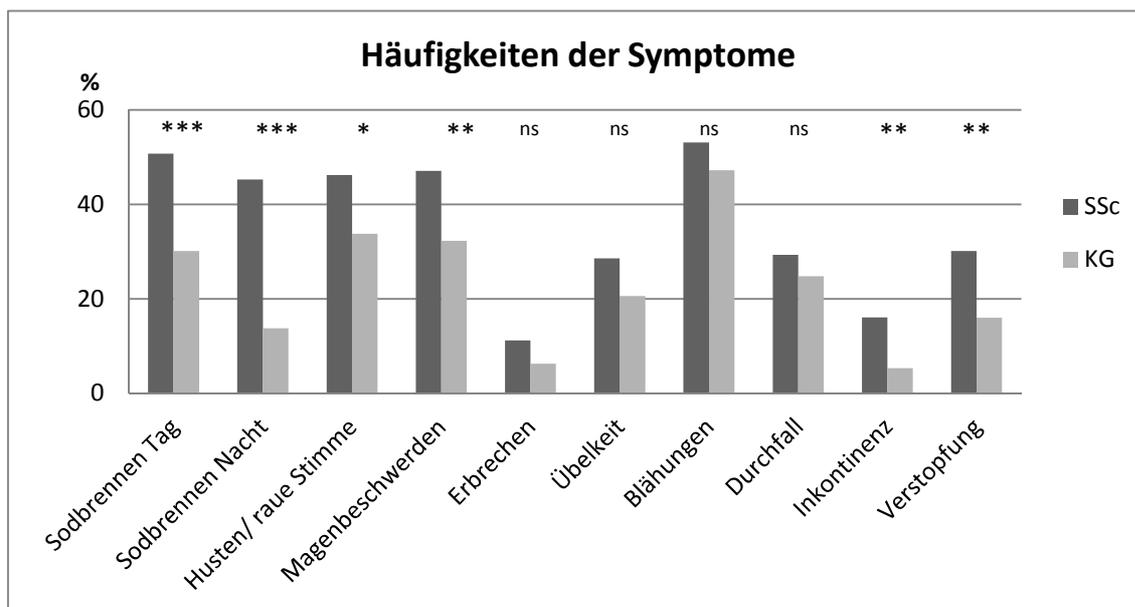


Abb. 4-3: Häufigkeiten der Symptome (Statistik: Chi-Quadrat-Test)

Diese Graphik zeigt, dass Patienten mit SSc bei allen Symptomen stärker betroffen sind als die Patienten der Kontrollgruppe, im Großteil der Fälle mit signifikantem Unterschied. Besonders die Symptome Sodbrennen Tag/Nacht, Husten/raue Stimme, Magenbeschwerden, Inkontinenz und Verstopfung sind bei Systemischer Sklerose stark beeinträchtigend. Bei diesen sechs Symptomen bestehen auch signifikante bis hochsignifikante Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der Vollständigkeit halber wird die exakte Verteilung der Häufigkeiten in ordinaler Skalierung in der nächsten Graphik dargestellt:

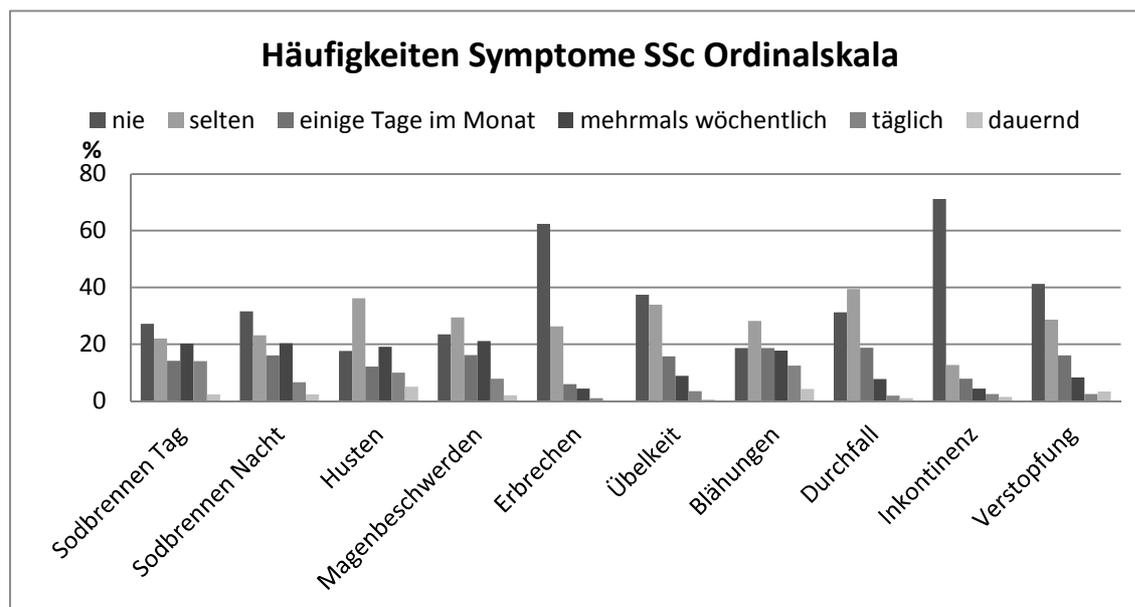


Abb. 4-4: Häufigkeiten Symptome SSc Ordinalskala

Wie schon die dichotomen Daten gezeigt haben, treten Erbrechen und Inkontinenz überwiegend *nie* oder *selten* auf. Symptome, die bei ca. 10 % der Patienten *täglich* auftreten sind Sodbrennen Tag, Husten/raue Stimme und Blähungen. Diese Ergebnisse im Zusammenhang mit den Schluckstörungen zeigen, dass besonders der obere GI-Trakt bei der SSc beeinträchtigt wird.

Aus den vorangegangenen Graphiken ist bisher nicht ersichtlich, ob es sich um verschiedene Patienten handelt, bei denen jeweils nur ein Symptom stark ausgeprägt ist oder ob es sich um einzelne Patienten handelt, die unter sehr vielen Symptomen gleichzeitig leiden. Um genauer zu differenzieren, wie schwer der einzelne Patient unter einem Symptom leidet, wurde ein Symptom-Score entwickelt und die ordinalen Angaben aus den Fragebögen mit Zahlen versehen. Von „0“ = *nie* bis „5“ = *dauernd*. Durch Summieren der einzelnen Symptome pro Patient, erhält jeder eine Summe seiner Symptome, die näherungsweise anzeigt, wie stark der einzelne Patient beeinträchtigt ist, da die bisherigen Daten nur die durchschnittlichen Angaben pro Symptom anzeigen. Dabei musste für mindestens acht der zehn Symptome eine Angabe gemacht worden sein.

Die Graphik zeigt die Verteilung des Symptom-Score für beide Gruppen:

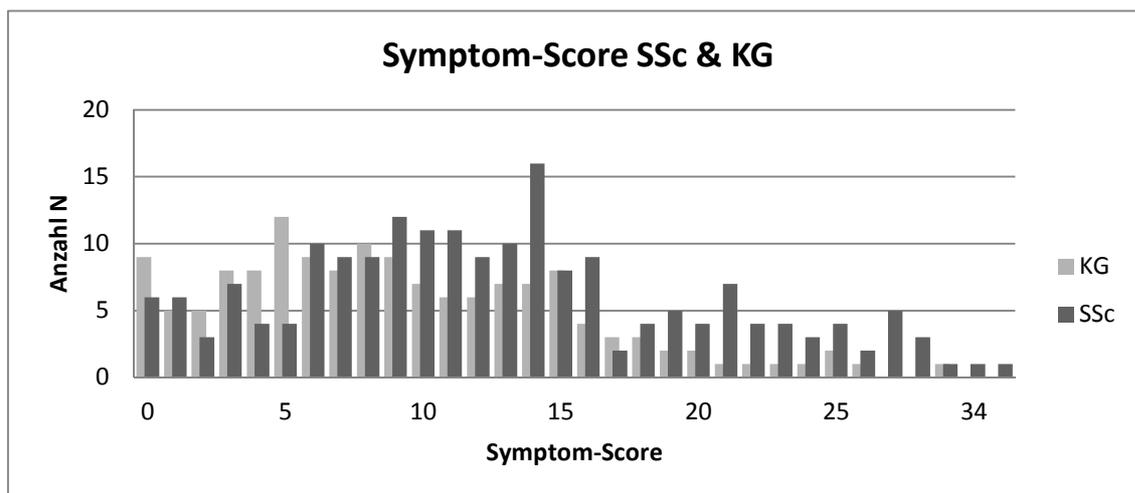


Abb. 4-5: Symptom-Score SSc und KG

Der direkte Vergleich zeigt, dass bei der Systemischen Sklerose die Patienten sowohl stärker betroffen sind (SSc Maximum 36 vgl. KG Maximum 30) als auch eine größere Anzahl an Patienten hohe Werte im Score erreicht. Werte über 20 haben 19,6% der Patienten mit SSc und nur 6,3% der Patienten der Kontrollgruppe. Bei Bildung der Mittelwerte ergibt sich für Patienten mit SSc ein Mittelwert von 12,8 und für die KG ein Wert von 9,3. Da diese Daten ursprünglich ordinalskaliert sind, wird die statistische Signifikanz mit Hilfe des MWU-Tests berechnet und ergibt ein hochsignifikantes Ergebnis mit $p \leq 0,001$.

Diese Ergebnisse, die die starke Beteiligung des Magen-Darm-Traktes bestätigen, spiegeln sich auch beim BMI wieder. Wie in Kapitel 4.1.1 angedeutet, gibt es einen deutlichen Unterschied zwischen SSc- und Kontrollgruppe, verbunden mit einem signifikanten Ergebnis.

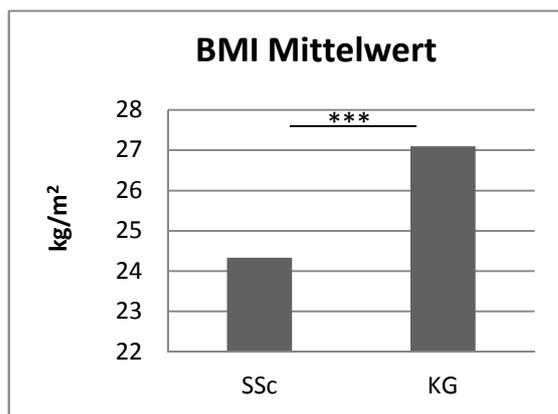


Abb. 4-6: Mittelwertvergleich BMI SSc vs. KG (Statistik: MWU-Test)

Aufgrund dieses hochsignifikanten Unterschiedes stellt sich die Frage, ob auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen der gastrointestinalen Beteiligung *ja/nein* und einem definierten BMI besteht: dazu wurden vier Ausprägungen des BMI (<19,0/ 19,1 - 25,0/ 25,1 - 30,0/ > 30,1) definiert. Die Verteilung der GI-Beteiligung über diese vier Ausprägungen ist ohne große Abweichungen, auch im Chi-Quadrat-Test zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang, paarweise Mehrfachvergleiche liefern p-Werte zwischen 0,386 - 0,881. Somit kann nicht vom BMI auf die GI-Beteiligung geschlossen werden.

Ein weiterer interessanter Punkt ist, ob die GI-Beteiligung auch vom Alkohol- bzw. Nikotinkonsum beeinflusst wird. Die Ergebnisse zeigen aber, dass es fast keinen Unterschied zwischen der GI-Beteiligung und dem Alkohol- bzw. Nikotinkonsum gibt. Einzig auffällig ist, dass ein erhöhter Nikotinkonsum zu einer leicht erniedrigten GI-Beteiligung führt (66,7%) im Vergleich zu 88,8% GI-Beteiligung bei Nichtrauchern.

4.1.4 Deskriptive Darstellung der gastrointestinalen Beteiligung zwischen den SSc-Subtypen

In diesem Kapitel werden die Daten zur GI-Beteiligung nach den Unterformen der SSc dargestellt. Wie in Kapitel 4.1.1 vorgestellt, werden in dieser Arbeit vier Subtypen unterschieden: lcSSc, dcSSc, Overlap-Syndrom und „andere“, worunter die undifferenzierte SSc mit charakteristischen Merkmalen der Systemischen Sklerose, die SSc sine Scleroderma, die MCTD und die UCTD fallen.

Zuerst der Vergleich zwischen der GI-Beteiligung und der ärztlichen GI-Betreuung zwischen den Untergruppen:

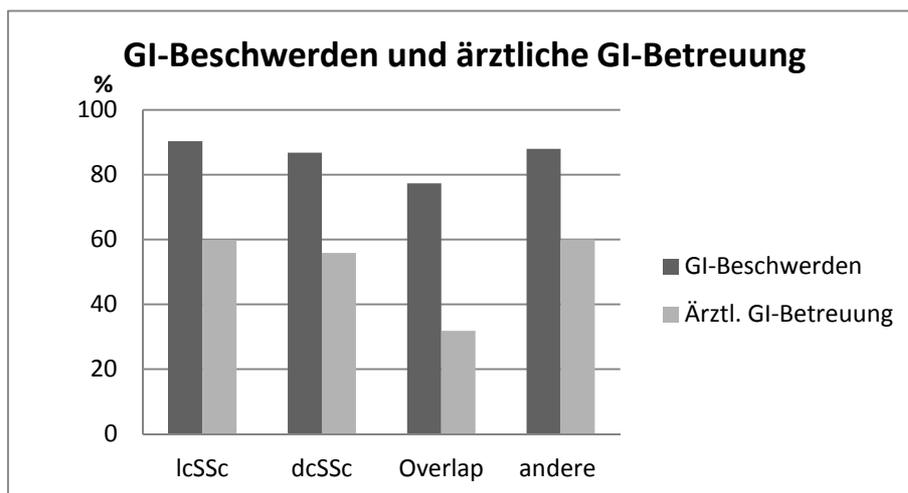


Abb. 4-7: GI-Beschwerden und ärztliche GI-Betreuung nach Unterform

Die GI-Beschwerden unterscheiden sich zwischen der lcSSc, der dcSSc und den unter „andere“ zusammengefassten nur sehr wenig. In allen drei Gruppen sind über 85% der Patienten betroffen. Einzig die Patienten mit Overlap-Syndrom sind mit 77,3% etwas weniger betroffen. Die statistische Analyse ergibt keinen signifikanten Unterschied ($p=0,408$; Chi-Quadrat) in Bezug auf GI-Beschwerden zwischen den Unterformen. Bei der ärztlichen Betreuung der GI-Beschwerden ist es ähnlich, nur Patienten mit Overlap-Syndrom sind mit 31,8% seltener betreut als die drei anderen Unterformen (55,8% - 60,0%). Ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die ärztliche Betreuung der GI-Beschwerden besteht zwischen der lcSSc und dem Overlap-Syndrom ($p=0,031$; Chi-Quadrat).

Auch bei der Frage nach den störenden Veränderungen am Magen-Darm-Trakt sind die Overlap-Syndrom-Patienten seltener betroffen als die Patienten der anderen Unterformen. Die Übersicht über alle Unterformen ist in der folgenden Abbildung dargestellt:

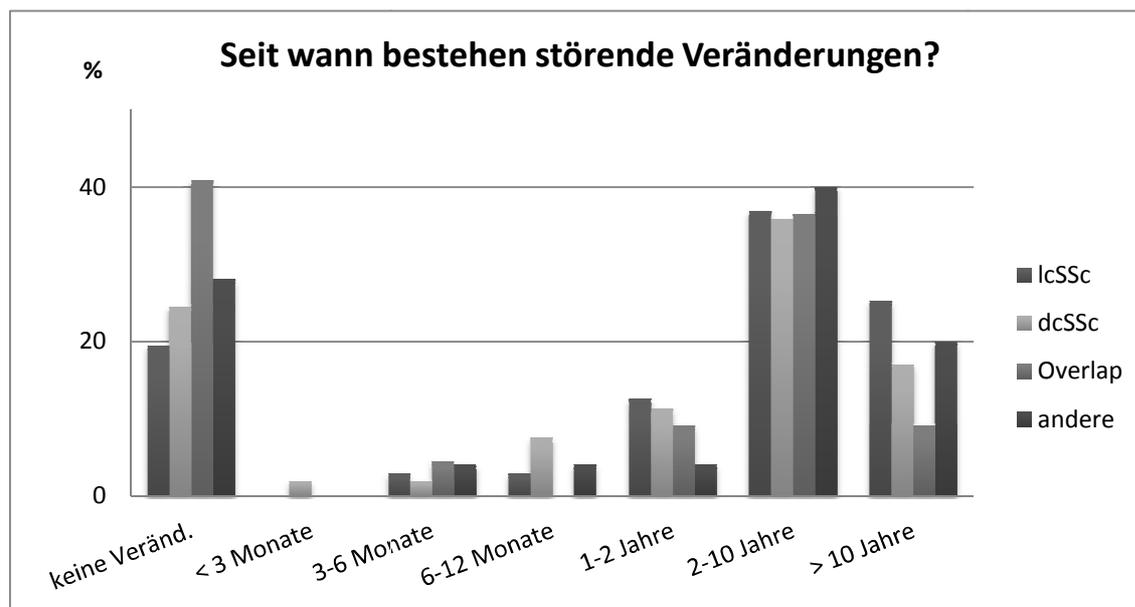


Abb. 4-8: Störende Veränderungen am Magen-Darm-Trakt nach Unterform

Die Verteilung der Antworten auf die Frage nach den störenden Veränderungen ist statistisch über alle Unterformen gleich, die ANOVA nach Kruskal-Wallis ergibt keine Signifikanz ($p=0,152$). Die Graphik zeigt aber, dass besonders Patienten mit lcSSc häufig schon sehr lange an GI-Veränderungen leiden. Auch bei den Patienten mit dcSSc und den unter „andere“ zusammengefassten leiden über 50% schon seit längerer Zeit (*2-10 Jahre; >10 Jahre*) an störenden Veränderungen. Hingegen bei den Angaben zu *keine Veränderung* haben die Patienten mit Overlap-Syndrom den höchsten Prozentsatz mit 40,9%. Der hohe Prozentsatz an *keine Veränderung* ist auch hier wieder auf den Auswertungsalgorithmus (Vgl. Kapitel 4.1.3) zurückzuführen.

Zur genaueren Evaluation der störenden Veränderungen werden die Angaben zu den zehn verschiedenen Symptomen in der folgenden Graphik aufgeführt. Zur graphischen Darstellung und besseren Übersicht der Häufigkeiten der Symptome werden die dichotomen Daten verwendet:

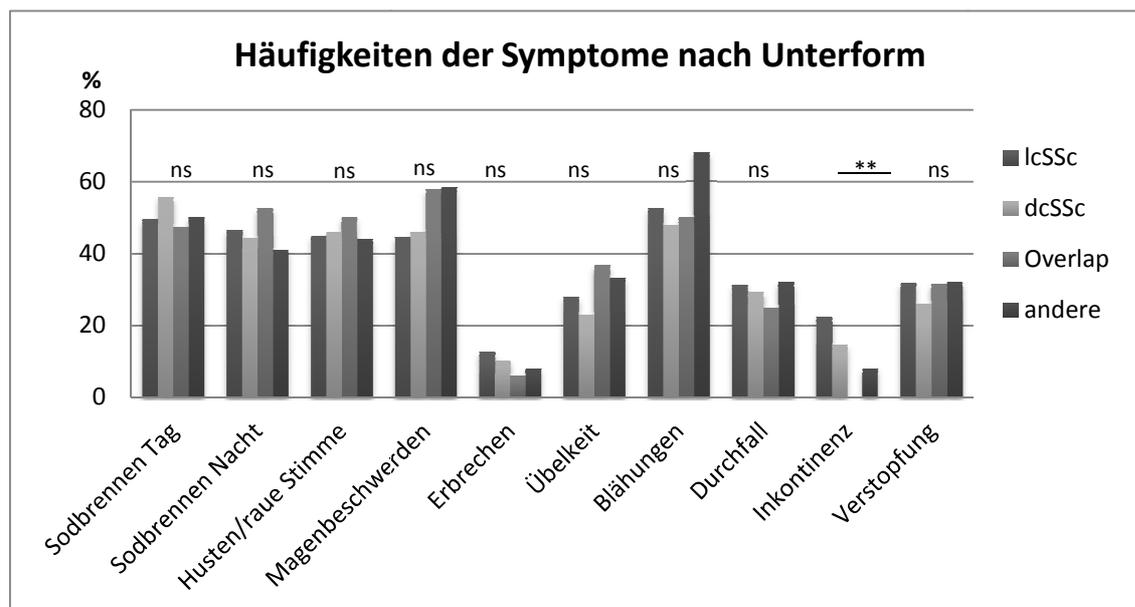


Abb. 4-9: Häufigkeiten der Symptome nach Unterform (Statistik: Chi-Quadrat-Test)

Diese Ergebnisse zeigen erneut, dass die Overlap-Patienten weniger von GI-Beschwerden betroffen sind als die drei anderen Subgruppen. Häufig genannte Beschwerden von allen Unterformen waren: Sodbrennen Tag, Sodbrennen Nacht, Husten/raue Stimme, Magenbeschwerden und Blähungen, damit ist die Verteilung über alle Unterformen ähnlich der Verteilung des gesamten SSc-Kollektivs. Nur bei *Inkontinenz* gibt es in der ANOVA nach Kruskal-Wallis einen signifikanten Unterschied ($p=0,002$). In den paarweisen Mehrfachvergleichen im Chi-Quadrat-Test zeigt sich die Signifikanz zwischen lcSSc und dcSSc ($p=0,021$), zwischen lcSSc und Overlap ($p\leq 0,001$), zwischen dcSSc und Overlap ($p=0,045$) und zwischen Overlap und andere ($p=0,013$) in Bezug auf Inkontinenz.

4.1.5 Medikamentenanamnese

In diesem Teil der Arbeit, das deutschlandweite Kollektiv betreffend, wird die aktuelle bzw. stattgehabte Medikation aus den Fragebögen erhoben, da die aktuellen Arztbriefe zur Überprüfung der Angaben nicht in unserem Zentrum vorlagen. Bei allen abgefragten Medikamenten außer den PPI besteht ein sehr hoher Prozentsatz an fehlenden Werten, besonders die Frage nach der Hilfe der Medikamente betreffend (fehlende Daten: 77,9% - 94,6%). Deshalb konnte eine detaillierte Analyse dieser Ergebnisse nicht stattfinden. Die folgende Abbildung zeigt die Häufigkeit der Einnahme der abgefragten Medikamente, zur besseren Übersicht sind die Antwortmöglichkeiten *In den letzten 12*

Monaten und Vor mehr als einem Jahr zu \geq in den letzten 12 Monaten zusammengefasst. Die Antworten bezüglich der Hilfe des Medikamentes werden aus oben genannten Gründen nicht aufgeführt.

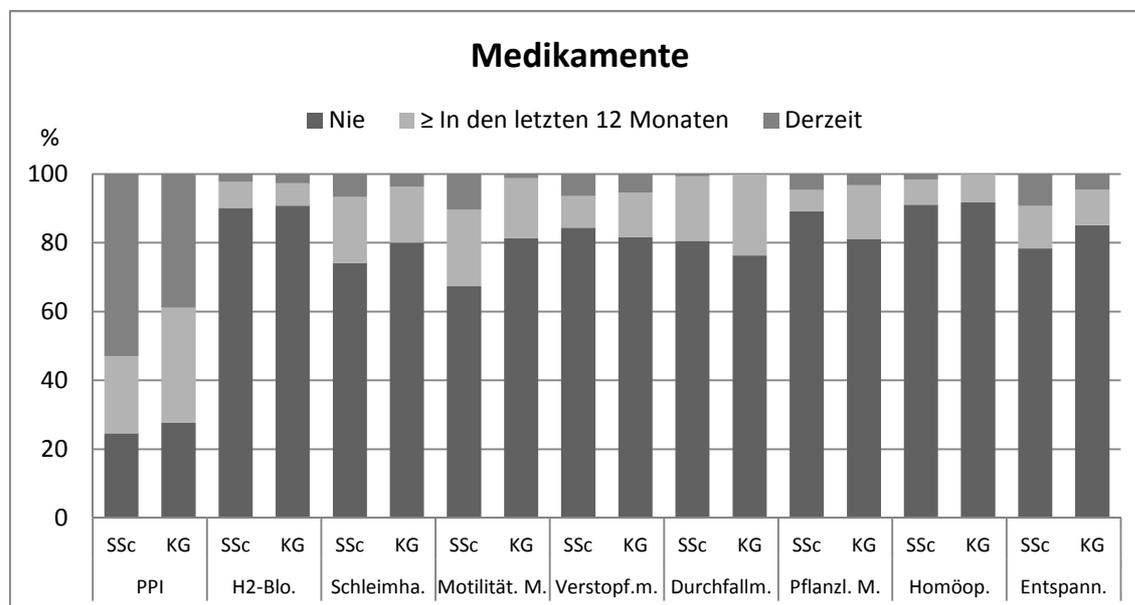


Abb. 4-10: Medikamente

Fehlende Daten in %: PPI: 25,4; H₂-Blocker: 49,5; Schleimhautschutz: 44,9; Motilitätsfördernde Mittel: 44,9; Verstopfungsmittel: 40,0; Durchfallmittel: 40,5; Pflanzliche Mittel: 43,6; Homöopathika: 46,9; Entspannungsmethoden: 44,6)

Abb. 4-10: Medikamente ist zu entnehmen, dass hauptsächlich die Medikation mit PPI eine wichtige Rolle spielt. Eine aktuelle Medikation mit PPI wird von 53,0% der Patienten mit SSc und 38,9% der Patienten der Kontrollgruppe bejaht. Bei den Patienten mit SSc stehen weiterhin noch motilitätsfördernde Mittel und Entspannungsmaßnahmen im Vordergrund, bei der KG sind nur noch die Laxantien mit 5,4% zu erwähnen. Bei vielen Medikamenten fällt auf, dass diese zwar zu einem früheren Zeitpunkt eingenommen wurden, aber nicht mehr zur aktuellen Medikation gehören. Evtl. lässt sich dies darauf zurückführen, dass die therapeutische Wirksamkeit für die Patienten nicht von Relevanz war, was zu einem Absetzen des Medikamentes führte. Bei allen anderen erfassten Medikamenten handelt es sich nur um einzelne Patienten, die diese einnehmen, weswegen eine detaillierte Analyse und Aussagen zur Wirksamkeit nur schwer möglich sind.

Die zweite Frage im Fragebogen bezüglich der Medikamente bezieht sich auf die therapeutische Wirksamkeit und Linderung der Beschwerden. Bis auf die PPIs (fehlende

Daten: SSc: 36,9%/ KG: 56,5%) liegen bei allen anderen Medikamenten bzw. Therapieformen extrem viele fehlende Werte vor (77,9%-94,6%), sodass die Ergebnisse zur Effektivität dieser Medikamente nicht aussagekräftig sind. Eine Linderung der Beschwerden durch PPI gaben 81,4% der Patienten mit SSc an, bei nur 3,6% besserten sich die Beschwerden zu keiner Zeit. Bei der Kontrollgruppe waren es 82,2%, die mit *Ja* antworteten und nur ein Patient (1,4%), der mit *Nein* antwortete. Diese Angaben sind in der nächsten Graphik zusammengefasst:

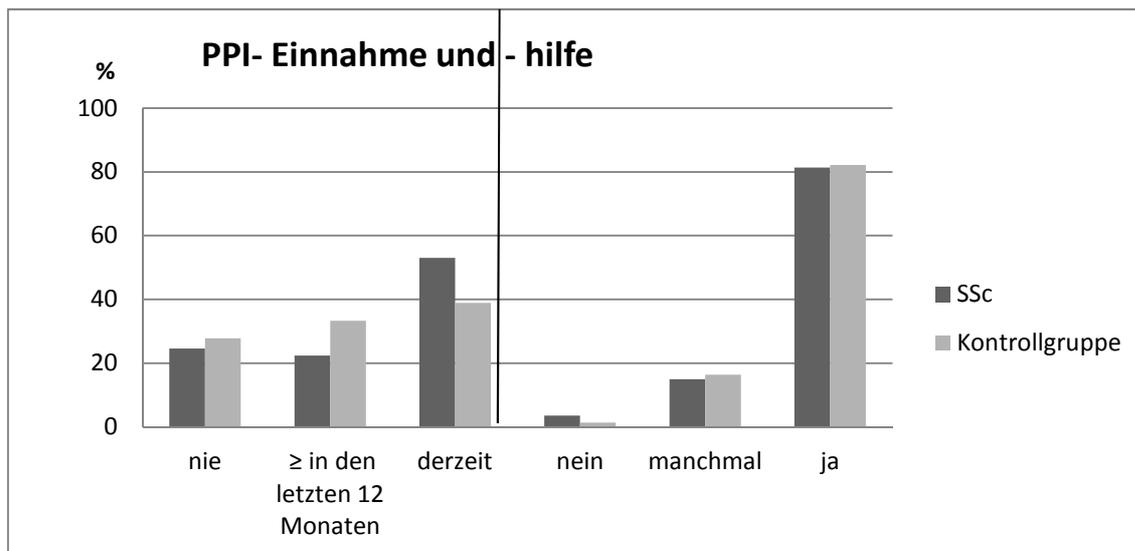


Abb. 4-11: PPI-Einnahme und -hilfe

Viele Patienten leiden trotz einer aktuellen Medikation mit PPI weiterhin an Sodbrennen. Dies betrifft immerhin 60,9% der Patienten mit SSc und 47,5% der Kontrollgruppe-Patienten.

Bezüglich der PPI wurde zusätzlich eine Auswertung bezogen auf die einzelnen Zentren durchgeführt, um festzustellen, ob es große Unterschiede in der Therapie der GI-Beschwerden gibt. Die Tabelle zeigt die Auflistung der aktuell mit PPI behandelten Patienten nach Zentrum. Bonn, Erlangen und Zürich wurden hier nicht berücksichtigt, da die Anzahl der Patienten zu gering war.

Tab. 4-3: Auflistung PPI-Einnahme nach Zentrum (in %)

Zentrum	PPI
Bad Nauheim	61,1
Berlin	49,2
Frankfurt	34,8
Heidelberg	55,6
Köln	66,7
Münster	47,1
Ulm	52,0
Gesamt	52,4

Insgesamt ist die Verbreitung der Therapie mit PPI in den einzelnen Zentren sehr ähnlich, was zu erwarten war. Diese Daten exakter zu bewerten ist schwierig, da nicht evaluierbar ist, ob weniger Bedarf besteht oder ob bei identischem Bedarf nur weniger therapiert wird.

4.2 Monozentrische Längsschnittuntersuchung der Magen-Darm-Beteiligung bei SSc

4.2.1 Charakterisierung Patientenkollektiv

Im zweiten Teil dieser Arbeit werden die Daten der longitudinalen Untersuchung aus Bad Nauheim vorgestellt. Insgesamt konnten 30 Patienten, die den Fragebogen bei drei Visiten beantwortet haben, in die Studie mit einbezogen werden. Die Unterformen der SSc sind dabei folgendermaßen repräsentiert: lcSSc 19 Patienten, dcSSc fünf Patienten, Overlap-Syndrom vier Patienten, SSc sine Scleroderma und UCTD jeweils ein Patient. Die folgende Tabelle zeigt genauere Informationen zur Kohorte:

Tab. 4-4: Charakterisierung Patientenkollektiv Follow Up (FU)

N	30	Fehlende Daten (N)	
Geschlecht w:m	6,5 : 1	-	
	MW + SA	Min. - Max.	
Alter (Jahre)	62,2 ± 10,1	31,0 - 75,2	-
BMI 1 (kg/m²)	25,0 ± 4,0	18,4 - 34,8	-
BMI 2	25,1 ± 3,9	18,8 - 33,4	2
BMI 3	24,6 ± 4,2	15,7 - 33,5	1
Gewicht 1 (kg)	68,7 ± 12,5		2
Gewicht 2	67,1 ± 11,3		4
Gewicht 3	67,5 ± 11,7		3
Gewicht ± 1 (Δkg)	-0,76 ± 2,7		6
Gewicht ± 2	-0,27 ± 3,0		2
Gewicht ± 3	-0,70 ± 3,5		6
Gewicht Δ1-2 (Δkg)	-1,6		
Gewicht Δ1-3	-1,2		
Zeitspanne	In Jahren		
Bogen 1-2	1,9 ± 0,7	1,0 - 3,0	-
Bogen 2-3	2,8 ± 1,5	0,3 - 5,0	-
Bogen 1-3	4,5 ± 1,1	2,5 - 6,0	-
	N (%)		
ANA +	28 (93,3)		-
ACA +	9 (30,0)		-
Scl-70 +	10 (33,3)		-

Das Durchschnittsalter der Patienten liegt bei 62,2 ± 10,1 Jahren und das Verhältnis F:M ist 6,5:1. Im Verlauf der Längsschnittuntersuchung nimmt der BMI leicht ab, genauso wie das aktuelle Körpergewicht. Auch die Angaben der Patienten zur Gewichts-

veränderung (Gewicht \pm in den letzten 3 Monaten) zeigen durchschnittlich bei jeder Visite eine Reduktion des Körpergewichts. Die dritte Angabe zum Gewicht bezieht sich auf die Differenz der angegebenen Körpergewichte zwischen den jeweiligen Visiten und zeigt eine Tendenz zum Gewichtsverlust. Die Verteilung der Antikörper der Kohorte ist dem deutschlandweiten Kollektiv ähnlich. 93,3% sind ANA positiv und je ein Drittel ist ACA und Anti-Scl-70-AK positiv. Der mittlere Untersuchungszeitraum zwischen Visite 1 und 3 beträgt $4,5 \pm 1,1$ Jahre, das Maximum ist 6,0 Jahre und das Minimum 2,5 Jahre.

Die Übersicht zur mittleren Erkrankungsdauer ist nachfolgend tabellarisch dargestellt, zur Auswertung wurden die Angaben aus der aktuellen Visite 3 verwendet.

Tab. 4-5: Mittlere Erkrankungs- und Betreuungsdauer (in Jahren)

	MW \pm SA	95% KI	Fehlende Daten (%)
Raynaud-Phän.	16,7 \pm 8,9	13,4 - 20,1	0
Hautverdickung	12,1 \pm 6,6	9,6 - 14,7	6,7
Ärztl. Betreuung	11,1 \pm 7,0	8,45 - 13,7	3,3
GI-Betreuung	9,5 \pm 6,7	6,5 - 12,5	26,7

Am längsten leiden die Patienten an der Raynaud-Symptomatik im Mittel seit $16,7 \pm 8,9$ Jahren, gefolgt von der Hautverdickung mit $12,1 \pm 6,6$ Jahren. Im Anschluss an die Hautverdickung erfolgt im Schnitt nach einem Jahr die ärztliche Betreuung der rheumatologischen Erkrankung und nach weiteren anderthalb Jahren die ärztliche Betreuung der GI-Beschwerden. Diese rasch einsetzende ärztliche Betreuung der GI-Beschwerden ist erfreulich und zeigt, dass das Augenmerk mittlerweile verstärkt auf diese Symptome gelegt wird.

Beim Alkohol- und Nikotinkonsum hat sich über die drei Visiten wenig verändert: einen regelmäßigen Alkoholkonsum gab bei den ersten beiden Visiten jeweils ein Patient und bei der dritten Visite zwei Patienten an, beim Nikotinkonsum war es bei der ersten Visite kein Patient und später jeweils ein Patient.

4.2.2 Unterschiede und Progression der Magen-Darm-Beteiligung im Verlauf

Die einfachste Möglichkeit sich über den Verlauf der Magen-Darm-Beteiligung ein Bild zu machen, ist über die Frage *GI-Beschwerden ja/nein*. Die Auswertung ergibt, dass in diesem Kollektiv die Anzahl an Patienten, die von GI-Beschwerden betroffen sind, über die drei Visiten konstant geblieben ist. Es sind zu jedem Zeitpunkt jeweils 25 Patienten betroffen und fünf Patienten klagen nicht über GI-Beschwerden. Dies entspricht einem Prozentsatz von 83,3% betroffenen Patienten. Drei dieser fünf Patienten waren zu jedem Zeitpunkt ohne Beschwerden, also 10% aller FU-Patienten, was in etwa dem Prozentsatz des deutschlandweiten Kollektivs entspricht (12,6%). Zwei Patienten bekamen im Verlauf GI-Beschwerden, bei zwei verschwanden die Beschwerden während des Follow Ups und bei zwei Anderen kam es nur bei der mittleren Befragung zu einer Aufhebung der Beschwerden.

Bei der Frage nach den störenden Veränderungen wird wie schon im ersten Teil der Arbeit deutlich, dass Patienten mit SSc schon über lange Zeit an GI-Beschwerden leiden und der Anteil der Patienten, die schon seit über 10 Jahren an GI-Beschwerden leiden, nimmt im Verlauf konstant zu von 6,9% zu Beginn bis zu 16,7% bei Visite 3. Der hohe Prozentsatz an *keine Veränderung* resultiert wie im ersten Teil der Arbeit aus der Auswertung, da Patienten ohne Angabe in diese Kategorie eingruppiert wurden.

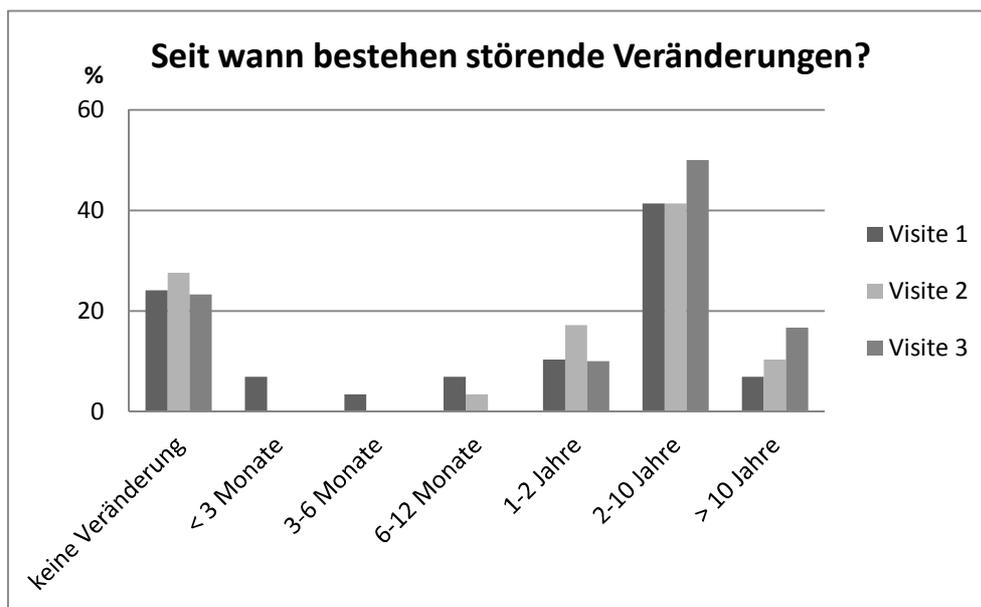


Abb. 4-12: Störende Veränderung am Magen-Darm-Trakt FU

Weiterhin interessant ist die Entwicklung der Symptome im Verlauf. Im Rahmen der Längsschnittuntersuchung kann untersucht werden, ob es Tendenzen einer Zu- bzw. Abnahme der Symptome über die drei Visiten gibt:

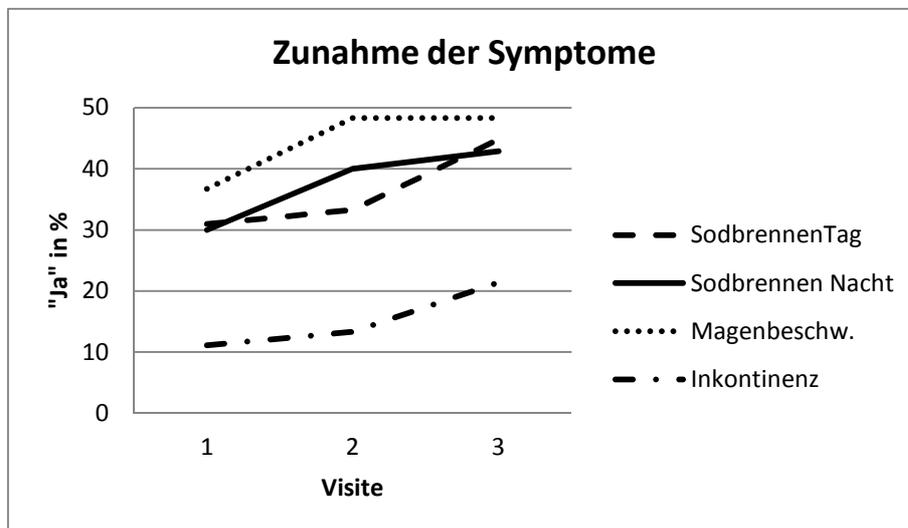


Abb. 4-13: Zunahme der Symptome

Bei den Symptomen Sodbrennen Tag und Nacht, Magenbeschwerden und Inkontinenz kommt es zu einer Zunahme an betroffenen Patienten. Hierbei handelt es sich um eine Zunahme von über 10% zwischen Visite 1 Visite 3. Jedoch nur bei Inkontinenz ist diese Zunahme im Friedman-Test statistisch signifikant ($p=0,039$), der paarweise Mehrfach-

vergleich mit Hilfe des MWU-Tests zeigt, dass diese Signifikanz zwischen Visite 1 und 3 besteht ($p=0,034$).

Bei weiteren vier Symptomen (Erbrechen, Übelkeit, Durchfall und Verstopfung) bleibt die Anzahl der betroffenen Patienten über den gesamten Zeitraum relativ konstant. Bei Übelkeit kommt es zu einem minimalen Anstieg von 3,5%. Somit zeigt sich auch bei keinem der vier Symptome eine statistische Signifikanz in Bezug auf den Unterschied zwischen den Visiten.

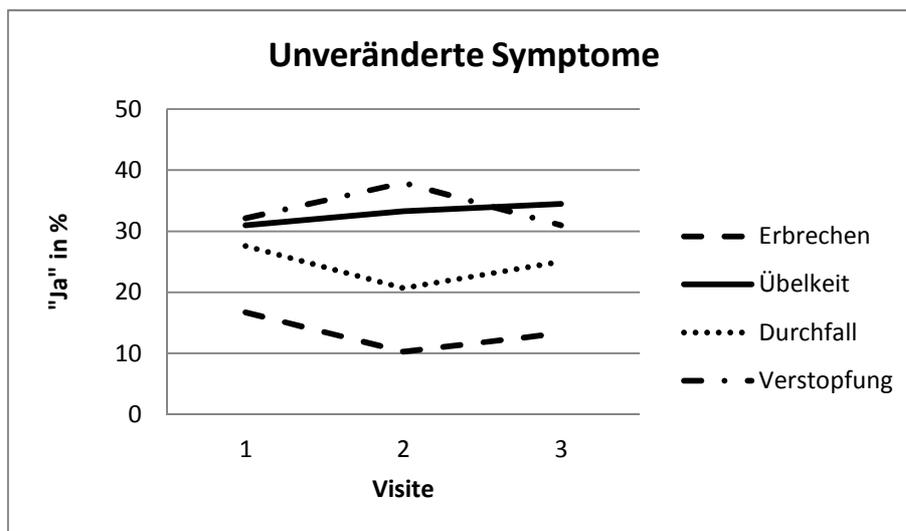


Abb. 4-14: Unveränderte Symptome

Bei zwei Symptomen zeigt sich eine Abnahme der Anzahl betroffener Patienten. Blähungen reduzierten sich von 66,7% auf 53,6%, dies war auch statistisch signifikant ($p=0,046$), der paarweise Mehrfachvergleich mit Hilfe des MWU-Tests zeigt, dass diese Signifikanz zwischen Visite 1 und 2 besteht ($p=0,012$).

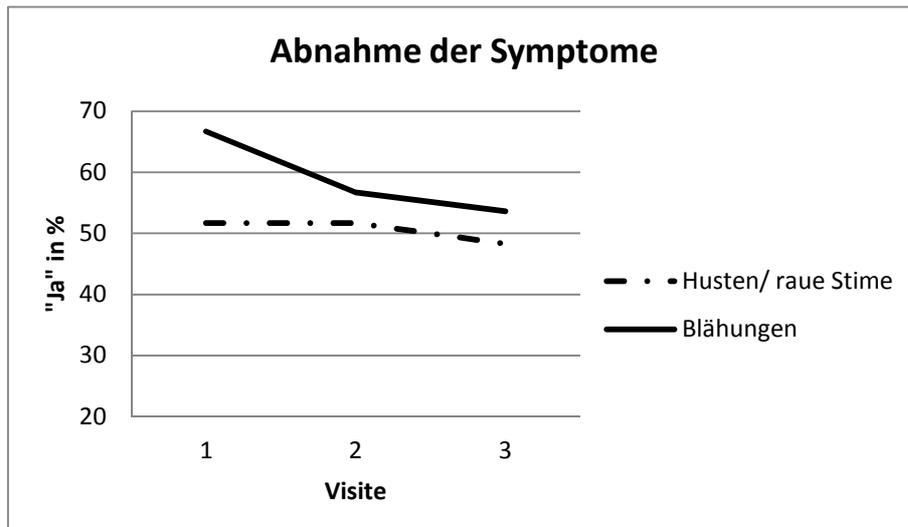


Abb. 4-15: Abnahme der Symptome

Der Verlauf der häufigsten Symptome ist noch einmal in einem Säulendiagramm veranschaulicht: Sodbrennen Tag und Nacht betrifft bei Visite 1 fast ein Drittel und bei Visite 3 schon knapp die Hälfte der Patienten. Husten/raue Stimme nimmt von 51,7% auf 48,3% leicht ab, betrifft aber weiterhin die Hälfte aller Patienten. Magenbeschwerden nehmen im Verlauf um 12% zu und betreffen bei Visite 3 auch knapp 50% der Patienten. Blähungen nehmen zwar im Verlauf ab, bleiben aber trotzdem auf einem hohen Niveau und das am meisten genannte Symptom mit 66,7% - 53,6%.

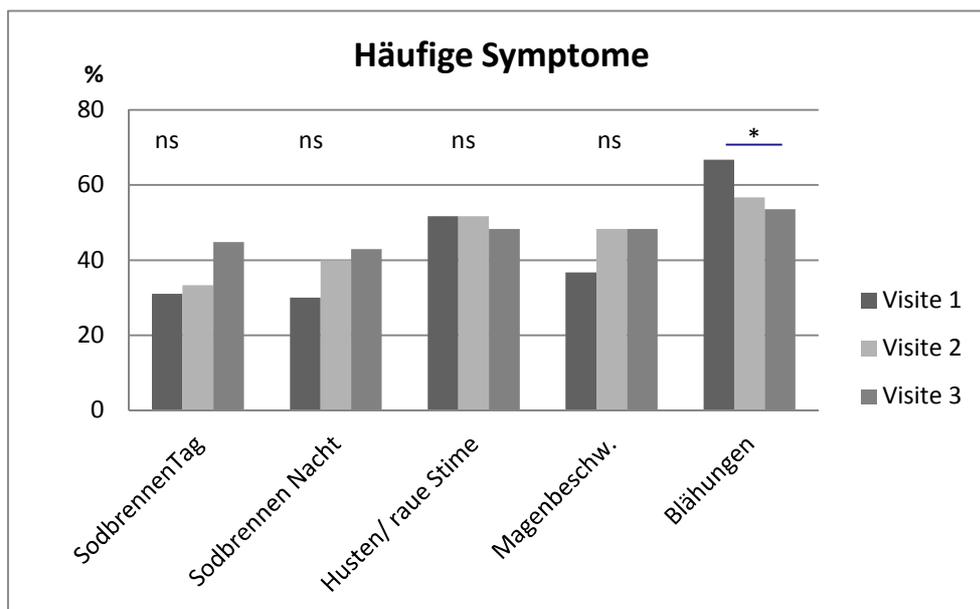


Abb. 4-16: Häufige Symptome FU (Statistik: Friedman-Test)

4.2.3 Auswertung des Verlaufes mit Hilfe des Symptom-Score

Zur genaueren Auswertung der Daten über die Frage *GI-Beschwerden ja/nein* hinaus wird auch im zweiten Teil dieser Arbeit der schon beschriebene Symptom-Score (Kap. 4.1.3) verwendet, der die ordinalen Daten der zehn Symptome addiert. Um valide Daten zu erhalten, besteht jedoch ein Minimum von mindestens acht angegebenen Symptomen pro Patient. Durch diesen Score ist es möglich, einen besseren Eindruck über die Schwere der Beeinträchtigung zu bekommen.

Als erstes soll der Verlauf der GI-Beschwerden näher betrachtet werden, da sich hier bei der dichotomen Frage *GI-Beschwerden ja/nein* keinerlei Veränderungen über die drei Visiten gezeigt haben. Als Veränderung in den folgenden Tabellen wird deswegen der Symptom-Score betrachtet und eine Zu- bzw. Abnahme in diesem von ≥ 2 Punkten als Veränderung gewertet. Das entspricht z.B. einer Änderung der Beschwerden bei einem Symptom von *selten* zu *mehrmals wöchentlich*.

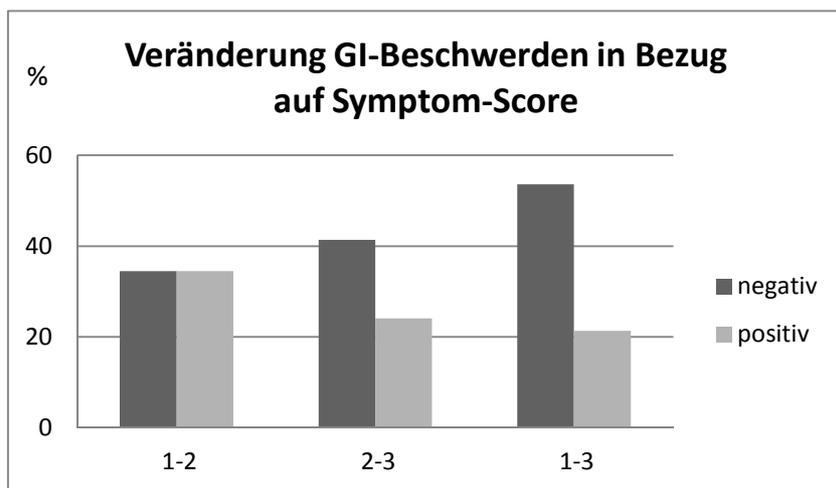


Abb. 4-17: Veränderung GI-Beschwerden über Symptom-Score

Abb. 4-17: Veränderung GI-Beschwerden über Symptom-Score zeigt den Verlauf der Beschwerden über die drei Visiten. Der jeweils linke Balken zeigt alle Patienten, bei denen GI-Beschwerden im Verlauf zunahmen. Der rechte Balken diejenigen, bei denen sich die Symptome besserten. Die Anzahl an Patienten mit einer verstärkten GI-Beteiligung nahm bis zu Visite 3 auf 53,6% zu. Im Gegensatz dazu nimmt die Zahl der Patienten, bei denen es im Verlauf zu einer leichten Verbesserung kommt, von Visite 1 zu 3 stetig ab (34,5% - 21,4%).

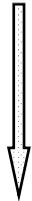
Um diesen Sachverhalt genauer zu untersuchen, werden jeweils die Mittelwerte der Symptom-Scores zu allen drei Visiten berechnet. Da es sich ursprünglich um ordinalskalierte Daten handelt, werden zusätzlich zum Mittelwert noch der Median und der Interquartilsabstand (IQR) angegeben:

Tab. 4-6: Mittelwert und Median Symptom-Score

	N	MW	Median	IQR (25 - 75)	Min.	Max.
Score 1	29	11,7	11,0	8,0 - 16,5	2	23
Score 2	30	12,3	12,5	6,8 - 18,0	0	32
Score 3	29	13,6	14,0	6,0 - 19,5	1	33

Der Verdacht, dass auch die Mittelwerte bzw. Mediane durchschnittlich ansteigen und somit eine Verschlechterung der GI-Beschwerden anzeigen, bestätigt sich. Auch die

Zunahme der Maximalsumme im Symptom-Score von 23 bei Visite 1 auf 33 bei Visite 3 unterstreicht diese Tendenz. Zusätzlich werden noch die Differenzen zwischen den einzelnen Visiten errechnet. Hierbei gilt: je positiver der Wert, umso stärker haben sich die Symptome verschlechtert. Um genauere Daten zu erhalten, werden 3 Patienten, die über den kompletten Zeitraum keine GI-Beschwerden angaben, aus der Analyse ausgeschlossen.

Differenz Symptom-Score 1-2 : Mittelwert: 1,0	
Differenz Symptom-Score 2-3 : Mittelwert: 1,4	
Differenz Symptom-Score 1-3 : Mittelwert: 2,8	

Diese Daten zeigen erneut durch die Erhöhung der Differenzsumme eine Progredienz der GI-Beschwerden von Visite 1 zu Visite 3. Der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben ergibt zwischen dem Symptom-Score 1 und Symptom-Score 3 eine Signifikanz von $p=0,037$ und zeigt, dass die Progredienz der GI-Symptome über die drei Visiten statistisch signifikant ist.

Die Frage nach den störenden Veränderungen wird mit dem Symptom-Score in Relation gesetzt: gibt es hier auch einen nachweisbaren Zusammenhang zwischen der Zeitspanne der Erkrankung und der Schwere der Symptome?

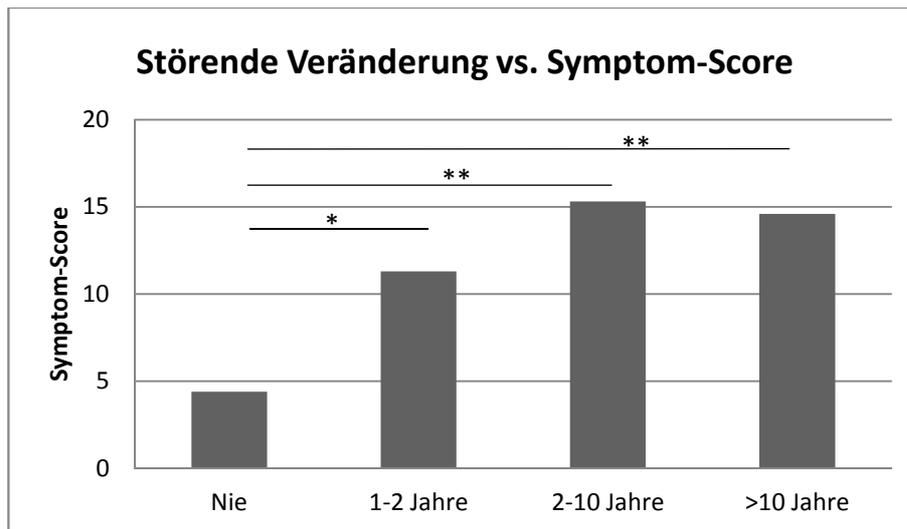


Abb. 4-18: Störende Veränderung vs. Symptom-Score

Abb. 4-18: Störende Veränderung vs. Symptom-Score zeigt den schon vermuteten Zusammenhang erneut auf. Statistisch ergibt sich ein signifikanter Unterschied im MWU-Test zwischen *Nie* und *1-2 Jahre* mit $p=0,036$, zwischen *Nie* und *2-10 Jahre* mit $p=0,002$ und zwischen *Nie* und *>10 Jahre* mit $p=0,008$. Dies bestätigt den Zusammenhang zwischen der Zeitspanne und der Beeinträchtigung.

Zuletzt wird der Verlauf der GI-Beteiligung bei allen Patienten mit einem Symptom-Score ≥ 8 über die drei Visiten dargestellt.

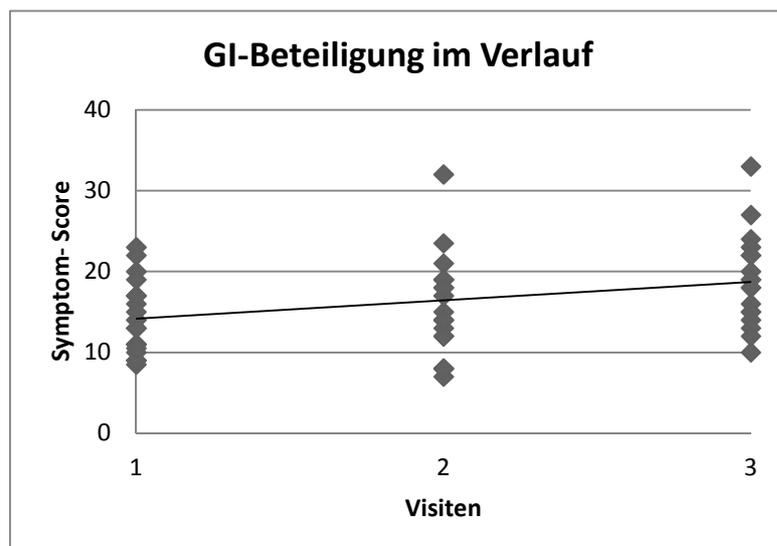


Abb. 4-19: GI-Beteiligung im Verlauf

Die Rangkorrelation nach Spearman ergibt zwischen Visite 1 und 2 eine signifikante positive Korrelation mit einem Korrelationskoeffizient von 0,569. Zwischen Visite 2 und 3 eine signifikante positive Korrelation mit einem Korrelationskoeffizient von 0,633 und zwischen Visite 1 und 3 einen Korrelationskoeffizient von 0,512. Diese Korrelation bestätigt den positiven Zusammenhang zwischen der Zeitspanne und der Schwere der Beeinträchtigung.

4.2.4 Ärztliche Betreuung der GI-Beschwerden

Seit die Bedeutung der GI-Symptomatik beim Krankheitsbild der SSc erkannt wurde, wird auch von ärztlicher Seite verstärkt auf diese Probleme geachtet. In der Kohorte aus Bad Nauheim ist zu sehen, dass die ärztliche Betreuung der GI-Beschwerden im Verlauf zugenommen hat. Bei Visite 1 wurden 78,3% der Patienten speziell für ihre GI-Beschwerden ärztlich betreut, bei Visite 3 sind es bereits 91,2% der Patienten. Nur zwei Patienten mit GI-Beschwerden geben an, speziell dafür nicht ärztlich betreut zu werden.

4.2.5 Medikamentenanamnese

Die Angaben zur aktuellen und stattgehabten Medikation stammen aus Arztbriefen und nicht aus den Fragebögen, wie im ersten Teil. So ist eine exaktere und umfangreichere Erfassung der Medikamente möglich und die Daten sind valide, nachdem die Medikamentenanamnese im ersten Teil dieser Arbeit zum deutschlandweiten Kollektiv unzu-

reichend verwertbar war. Die erste Tabelle zeigt alle erfassten Medikamente zu den drei Visiten:

Tab. 4-7: Auflistung Medikamente (Einnahme in %)

Visite	1	2	3
ASS (100mg)	25,0	26,7	34,5
Azathioprin	3,6	3,3	0,0
Bisphosphonate	17,9	20,0	20,7
Bosentan	17,9	23,3	27,6
Calciumantagonisten	50,0	50,0	44,8
Cyclophosphamid	3,6	0,0	6,9
Hydroxychloroquin	3,6	3,3	6,9
Prednisolon	46,4	50,0	48,3
Leflunomid	3,6	0,0	0,0
Metoclopramid	17,9	10,0	6,9
Metamizol	7,1	6,7	6,9
Methothrexat	10,7	20,0	17,2
Mycophenolat	3,6	3,3	0,0
NSAR	25,0	20,0	3,4
Octreotid	0,0	0,0	3,4
Opioide	7,1	6,7	6,9
PPI	75,0	83,3	82,8
Rituximab	0,0	6,7	3,4

Sildenafil	7,1	20,0	20,7
Statine	3,6	3,3	10,3
Sucralsulfat	0,0	3,3	3,4
TNF-α-Blocker	10,7	3,3	13,8
Alle Prokinetika	17,9	10,0	10,3
Alle	50,0	63,3	65,5
Immunsuppressiva			

Zusätzlich zu allen erfassten Medikamenten werden die beiden unteren Zeilen erfasst. Hierbei handelt es sich um Zusammenfassungen aller prokinetisch wirkenden Medikamente (MCP, Erythromycin und Octreotid), sowie die Zusammenfassung aller immunsuppressiv wirkenden Medikamente (Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Leflunomid, MTX, Mycophenolat-Mofetil, Prednisolon, Rituximab, TNF- α -Blocker). Die am häufigsten eingenommenen Medikamente sind PPI (75,0 - 82,8%), Prednisolon (46,4 - 50,0%) und Calciumantagonisten (44,8 - 50,0%). Deren Einnahmehäufigkeit verändert sich auch im Verlauf der Untersuchung kaum. Weiterhin wichtig und von ca. einem Drittel aller Patienten eingenommen werden: ASS, Bisphosphonate, Bosentan, MTX, NSAR und Sildenafil. Der einzig statistisch signifikante Unterschied in der Einnahme der Medikamente zwischen Visite 1 und 3 besteht im Wilcoxon-Test für NSAR mit $p=0,014$. Die Reduktion der Einnahme von MCP und motilitätsfördernden Mittel allgemein um ca. 10% könnte ein Hinweis darauf sein, dass diese Therapie als wenig wirksam empfunden wird. Erfreulich ist hingegen die Reduktion der Therapie mit NSAR von 25,0% auf 3,4%, da deren Nebenwirkungen auch eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von GI-Beschwerden spielen können.

Der Frage nach einem Zusammenhang zwischen GI-Beschwerden und ausgewählten Medikamenten gehen die drei nächsten Übersichtsglyphiken nach. Dabei werden die häufig eingenommenen Medikamente und diejenigen, die im Verdacht stehen gastrointestinale Nebenwirkungen hervorzurufen, berücksichtigt. Für jedes Medikament wird durch den dunklen Balken angegeben, welcher Anteil der Patienten, die das Medikament einnehmen an GI-Beschwerden leidet, bezogen auf alle Patienten die das Medi-

kament einnehmen. Durch den hellen Balken wird der Anteil an Patienten dargestellt, die das Medikament nicht einnehmen und an GI-Beschwerden leiden, bezogen auf alle Patienten die das Medikament nicht einnehmen. Zur Erleichterung der Interpretation wird die der Graphik zugrunde liegende Kreuztabelle exemplarisch für Bisphosphonate aufgeführt: die markierten Zahlen werden in den Balken der Graphik verwendet.

Tab. 4-8: Kreuztabelle Bisphosphonate * GI-Beschwerden:

			keine GI-Beschwerden	GI-Beschwerden	
Bisphosphonate	Keine Einnahme	Anzahl	4	19	23
		% innerhalb von Bisphosphonate	17,4%	82,6%	100,0%
Bisphosphonate	Einnahme	Anzahl	1	4	5
		% innerhalb von Bisphosphonate	20,0%	80,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	5	23	28
		% innerhalb von Bisphosphonate	17,9%	82,1%	100,0%

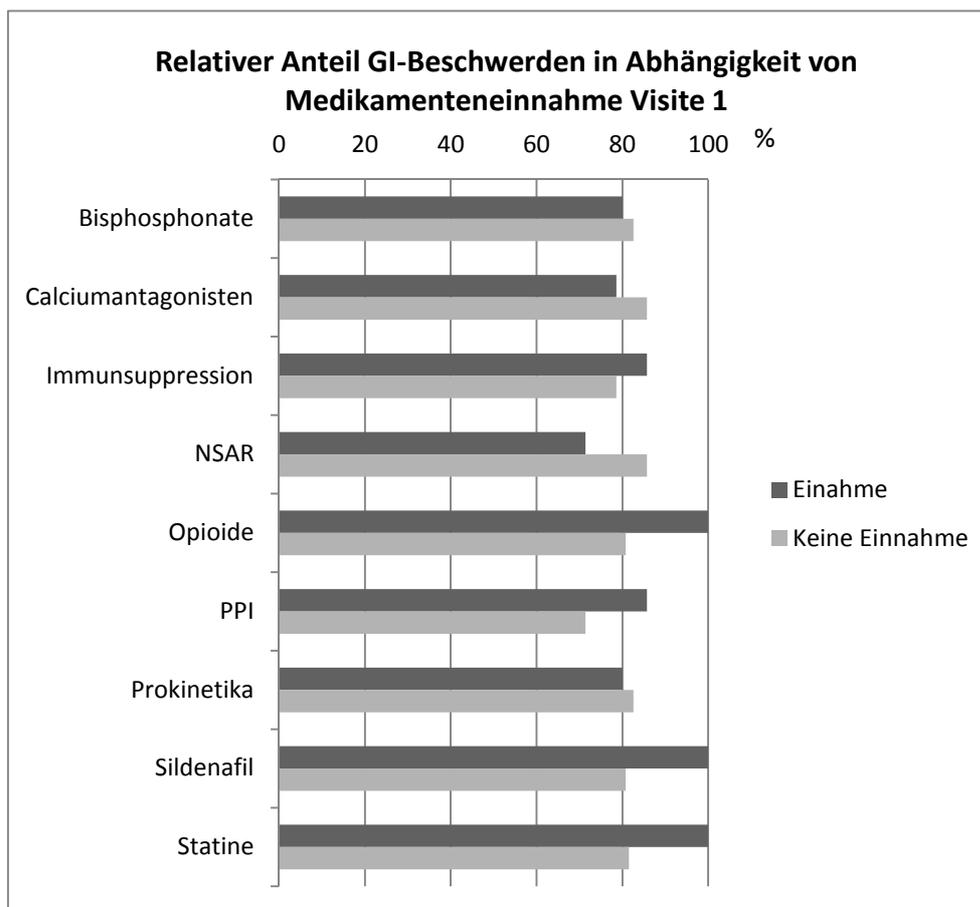


Abb. 4-20: Relativer Anteil GI-Beschwerden in Abhängigkeit von
Medikamenteneinnahme Visite 1

In dieser Abbildung fällt auf, dass unter Therapie mit Calciumantagonisten und NSAR GI-Beschwerden leicht vermindert sind im Vergleich zu Patienten, die diese Medikamente nicht einnehmen. Speziell beim Symptom Sodbrennen lässt sich aber kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Calciumantagonisten feststellen. Hingegen bei einer Therapie mit Opioiden, Sildenafil und Statinen leiden zu Visite 1 100% aller Patienten unter GI-Beschwerden. Auch unter Immunsuppression treten GI-Beschwerden etwas häufiger auf (85,7% unter Immunsuppression - 78,6% ohne Immunsuppression). Interessanterweise haben Patienten unter PPI-Therapie auch häufiger GI-Beschwerden (85,7%) als Patienten ohne PPI (71,4%). Wobei zu beachten ist, dass beschwerdefreie Patienten kaum zu Medikamenten im Sinne von PPI greifen und vielleicht auch aufgrund dessen seltener Beschwerden haben und nicht als Folge der Therapie.

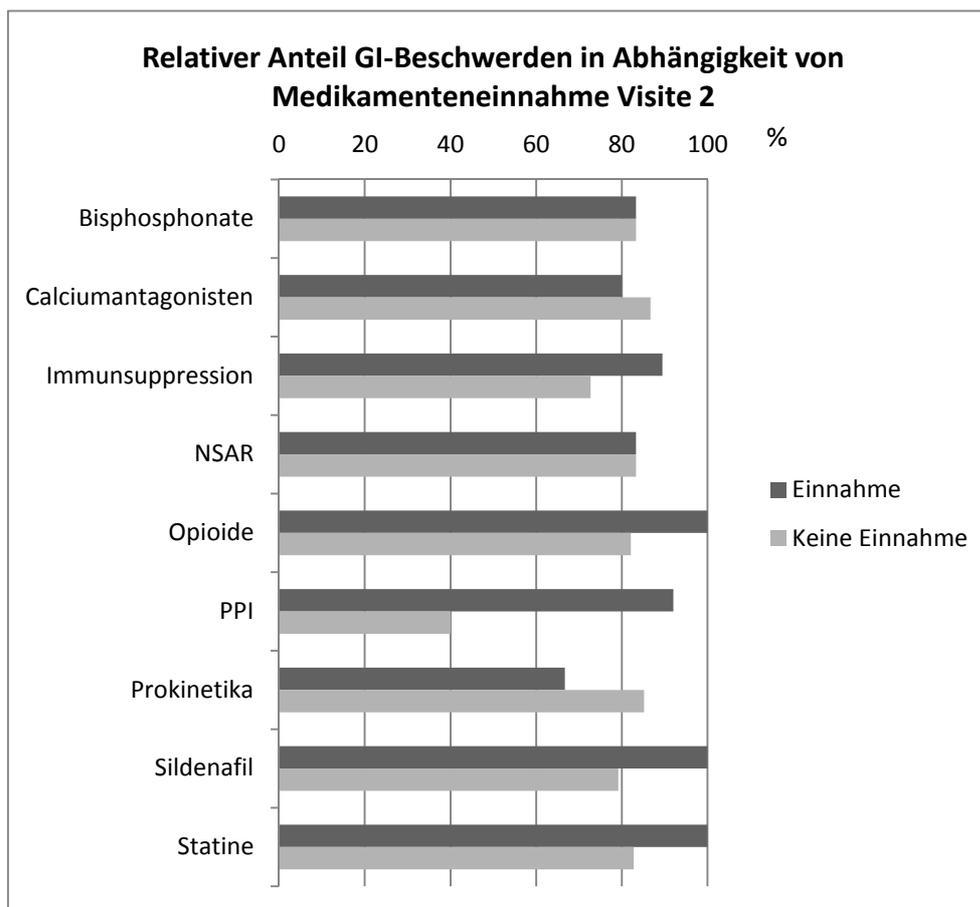


Abb. 4-21: Relativer Anteil GI-Beschwerden in Abhängigkeit von Medikamenteneinnahme Visite 2

Die Ergebnisse der NSAR aus Visite 1 scheinen sich nicht zu bestätigen. Bei Visite 2 sind jetzt exakt gleich viele Patienten von GI-Beschwerden betroffen unabhängig von der NSAR-Therapie. Die Ergebnisse bezüglich der Calciumantagonisten bestätigen sich hingegen. Patienten unter dieser Therapie sind erneut etwas weniger von GI-Beschwerden betroffen (80,0%) als Patienten ohne Calciumantagonisten (86,7%). Opioide, Sildenafil und Statine zeigen dasselbe Bild wie bei Visite 1, unter Therapie sind deutlich mehr Patienten von Beschwerden betroffen. Auch unter Immunsuppression sind GI-Beschwerden häufiger (89,5%) als ohne Immunsuppression (72,7%). Patienten mit Prokinetika haben bei Visite 2 nur zu 66,7% GI-Beschwerden, Patienten ohne Prokinetika haben zu 82,8% GI-Beschwerden. Bei den PPI hat sich das Ergebnis aus Visite 1 verstärkt. Patienten unter PPI-Therapie sind jetzt zu 92% von Beschwerden betroffen, Patienten ohne PPI-Therapie nur zu 40%.

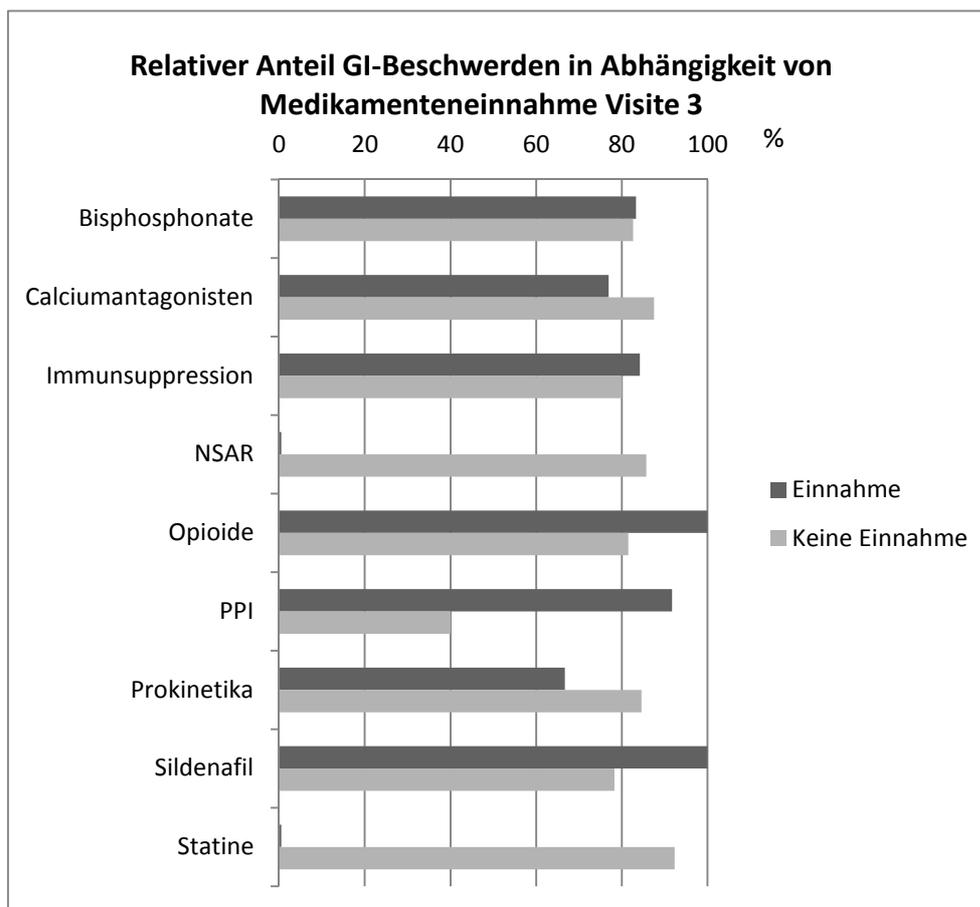


Abb. 4-22: Relativer Anteil GI-Beschwerden in Abhängigkeit von Medikamenteneinnahme Visite 3

Bei Visite 3 zeigt sich in Bezug auf Calciumantagonisten, Opioide und Sildenafil erneut die oben beschriebenen Veränderungen. Auch die positiven Ergebnisse der Prokinetika bestätigen sich erneut. Die Therapie mit Bisphosphonaten scheint sich über alle 3 Visiten nicht auf den Magen-Darm-Trakt auszuwirken. Auffällig sind die Ergebnisse der NSAR (0% GI-Beschwerden), die sich aber dadurch erklären lassen, dass nur noch ein Patient diese Therapie erhalten und keine GI-Beschwerden angegeben hat. Ein ähnliches Ergebnis zeigen Statine (0% GI-Beschwerden), hier handelt es sich um drei Patienten. 91,7% aller Patienten mit PPI-Medikation leiden unter GI-Beschwerden im Vergleich zu 40,0% ohne PPI-Medikation. Um dieses Ergebnis besser zu interpretieren, wird im nächsten Kapitel genauer auf die Wirksamkeit der PPI-Therapie eingegangen.

Um die therapeutische Wirksamkeit der Immunsuppression auf das Fortschreiten der GI-Symptome beurteilen zu können, wird der Symptom-Score von Patienten mit und ohne immunsuppressive Therapie in der folgenden Abbildung verglichen:

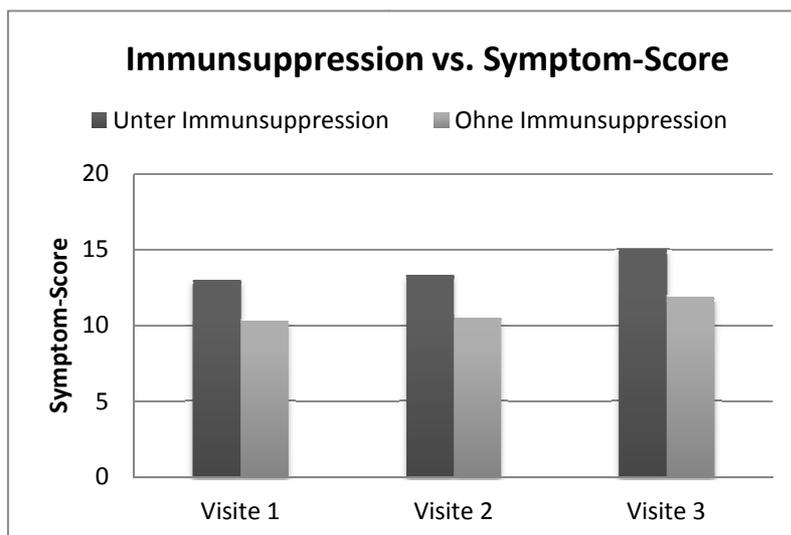


Abb. 4-23: Immunsuppression vs. Symptom-Score

Bei Patienten unter Immunsuppression liegt der Symptom-Score im Schnitt über alle drei Visiten um drei Punkte höher als bei Patienten ohne Immunsuppression. Anschaulich ist, dass sich die Progredienz der GI-Symptome in beiden Gruppen unabhängig von immunsuppressiver Therapie nicht aufhalten lässt.

4.2.6 Therapeutische Wirksamkeit der PPI

Die therapeutische Wirksamkeit der PPI ist ein wichtiger Punkt, der auch im Hinblick auf den klinischen Alltag genauer untersucht werden soll. Auch die hier verwendeten Daten stammen aus den aktuellen Arztbriefen. Viele Patienten empfinden die Therapie mit PPI zwar als wirksam, s. Kapitel 4.1.5, trotzdem geben auch bei Visite 3 immer noch sehr viele Patienten unter aktueller Medikation mit PPI einen Leidensdruck an (Sodbrennen Tag und Nacht 30 - 40%). Auch die Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen PPI-Therapie und GI-Beschwerden aus Kapitel 4.2.5 machen eine genauere Evaluation zwischen Ursache und Wirkung notwendig. Interessant ist die Frage, wie viele Patienten trotz PPI-Therapie unter Sodbrennen leiden, hierbei wurde zwischen den Patienten, die nur am Tag oder in der Nacht und Patienten, die Tag und Nacht betroffen sind, unterschieden:

Tab. 4-9: Reflux unter PPI-Therapie

Reflux unter PPI	Tag/Nacht	Tag+Nacht	Gesamt
Visite 1	28,6%	23,8%	52,4%
Visite 2	16,0%	36,0%	52,0%
Visite 3	26,1%	34,8%	50,9%

Diese Daten zeigen, dass die Reflux-Symptomatik bei Patienten mit SSc schwer zu behandeln ist und dass viele Patienten, obwohl sie seit Jahren adäquat rheumatologisch betreut werden, in Bezug auf Sodbrennen immer noch nicht beschwerdefrei sind. Mehr als die Hälfte aller betreuten Patienten leidet bei jeder der drei Visiten weiterhin unter einer Reflux-Symptomatik. Um diesen Sachverhalt genauer zu interpretieren, werden zusätzliche Informationen über die Therapie mit PPI benötigt. Wurde diese verändert oder ist die Dosis trotz Sodbrennen konstant geblieben: von Visite 1 zu Visite 2 wurden bei 51,9% der Patienten keine Änderungen in der Dosierung vorgenommen, bei 18,5% der Patienten wurde die Dosis erhöht. 14,8% bekamen eine geringere Dosis und 14,8% erhielten keine PPI. Ein ähnliches Ergebnis zeigt sich auch von Visite 2 zu Visite 3: gleichbleibend bei 55,6%, erhöht bei 14,8% der Patienten, erniedrigt bei 14,8% und 14,8% ohne PPI.

Deshalb wird ein weiterer Vergleich angestrebt, um die Wirkung einer veränderten PPI-Dosis auf das Symptom Sodbrennen zu untersuchen. Die Tabelle bezieht sich auf das Symptom Sodbrennen Tag; Sodbrennen Nacht lieferte fast identische Ergebnisse.

Tab. 4-10: Sodbrennen vs. PPI-Therapie

PPI-Dosis		Sodbrennen Tag		
		Besser	Gleich	Schlechter
1-2	konstant	3	5	5
	erhöht	0	3	2
2-3	konstant	2	7	5
	erhöht	1	2	1

Die Ergebnisse bringen zum Ausdruck, dass sich auch unter gleichbleibender Therapie bzw. sogar unter Erhöhung der PPI-Dosis das Sodbrennen verstärkt. Von Visite 1 zu 2 hat sich bei sieben Patienten das Sodbrennen unter oben genannten Voraussetzungen verschlechtert und von Visite 2 zu 3 bei sechs Patienten. Eine Verbesserung der Beschwerden erreichten von Visite 1 zu 2 immerhin drei Patienten unter gleichbleibender Therapie. Von Visite 2 zu 3 waren es vier Patienten mit Besserung der Beschwerden, sowohl unter Reduktion und gleichbleibender Therapie, als auch unter Erhöhung der Dosierung. Im Exakten Test nach Fisher konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden. Insgesamt zeigen die Daten, dass es trotz adäquater Therapie im Verlauf beim Großteil der Patienten zu einer stetigen Verschlechterung kommt, die medikamentös nicht mehr einzustellen ist.

5 Diskussion

Trotz Fortschritten in der Behandlung der Systemischen Sklerose bereiten Symptome einer gastrointestinalen Beteiligung erhebliche Probleme und stellen nach der Hautbeteiligung das am häufigsten betroffene Organsystem dar (Sjögren 1994). In Anbetracht der hohen Frequenz dieser Symptome gibt es bislang wenige prospektive Studien, die sich mit der Prävalenz und insbesondere dem Verlauf dieser Symptome beschäftigen (Marie et al. 2001b), (Domsic et al. 2008), (Liu et al. 2012). Aktuell existieren in Deutschland nur ein Vergleich mit einer Kontrollgruppe mit Patienten anderer rheumatischer Erkrankungen sowie eine Längsschnittuntersuchung mit SSc-Patienten in Bezug auf GI-Beteiligung. Beide Untersuchungen wurden monozentrisch durchgeführt und der Schwerpunkt lag auf der Symptomatik, weniger auf Progredienz der GI-Beteiligung und Wirksamkeit einzelner Therapieoptionen (Schmeiser et al. 2012). Daher dient die vorliegende Studie zur deutschlandweiten Erfassung der GI-Beteiligung bei SSc.

Da das Hauptaugenmerk bei Patienten mit SSc immer noch auf der Beteiligung der Haut liegt, werden die multiplen Magen-Darm-Beschwerden von den Patienten oft nicht im ursächlichen Zusammenhang mit ihrer Grunderkrankung gesehen und nur auf gezielte Nachfrage im Rahmen der Anamnese geäußert (Saar et al. 2007). Bei der starken Beeinträchtigung der Lebensqualität und der Zunahme von Morbidität und Mortalität durch GI-Beteiligung ist es notwendig, diese zunehmend auch therapeutisch in Angriff zu nehmen (Jaovisidha et al. 2005), (Schmeiser et al. 2012), (Gyger, Baron 2012). Zur Erfassung GI-Beschwerden stehen zum einen objektive Verfahren wie die Manometrie, die 24h-pH-Metrie oder die Endoskopie zur Verfügung (Folwaczny et al. 1996), zum anderen subjektive, nicht-invasive Möglichkeiten der Erfassung wie der in dieser Studie verwendeter Fragebogen. Die Daten dieser Studie beruhen auf der subjektiven Wahrnehmung der Symptome durch die Patienten, eine entsprechende Objektivierung durch apparative Untersuchungen stand hierbei nicht im Fokus.

Die Datenerhebung ergab eine Prävalenz gastrointestinaler Beschwerden von 87,4% der Patienten mit SSc im Vergleich zu 73,8% der Patienten in der Kontrollgruppe ($p \leq 0,001$). In der Literatur finden sich ähnliche Prävalenzen für die GI-Beteiligung bei SSc (bei (Szamosi et al. 2006) 71,5%; bei (Marie 2006) 75 - 90%). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen erneut, dass die GI-Beteiligung bei SSc eine häufig auftretende Komorbidität ist (Harrison et al. 2012).

Im ersten Teil der Arbeit zum deutschlandweiten Kollektiv kann die Hypothese einer verstärkten GI-Beteiligung bei Patienten mit SSc bestätigt werden. Die Ergebnisse zeigen als klinischen Ausdruck hierfür ein signifikant vermindertes Körpergewicht und einen durchschnittlich niedrigeren BMI bei Patienten mit SSc im Vergleich zur KG. Eine Ausnahme stellt hierbei die Unterform des Overlap-Syndroms dar, wobei ein möglicher Einfluss einer Kortison-Medikation ausgeschlossen werden konnte. Untergewicht, Malabsorption und Malnutrition sind bekannte Probleme bei Patienten mit SSc, meist hervorgerufen durch Motilitätsstörungen des oberen GI-Traktes und einem vorzeitigen Sättigungsgefühl (Folwaczny et al. 1996), (Manetti et al. 2007). Weiterhin verhindern Übelkeit und Erbrechen eine adäquate Nahrungsaufnahme, so waren zum Beispiel in einer kanadischen Studie ein Drittel der Patienten mittel- bis hochgradig gefährdet mangelernährt zu sein (Gyger, Baron 2012). Auch in der deutschlandweiten Kohorte wurden im Freitextfeld des Fragebogens sehr häufig Schluckstörungen (40,7%) und Probleme bei der Nahrungsaufnahme sowie ein frühes Sättigungsgefühl angegeben. Andere häufige Symptome waren Blähungen (53,1%), Sodbrennen (50,7%), Magenbeschwerden (47,1%) und Husten/raue Stimme (46,2%). Die drei letztgenannten Symptome des oberen GIT waren signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe. Es ist bekannt, dass bei SSc vor allem der obere GIT, insbesondere der Ösophagus, betroffen ist (Lock et al. 1997), (Marie 2006). Dies deckt sich mit den Angaben in der vorliegenden Studie. Durch Abnahme der Ösophagusmotilität, der verminderten Peristaltik (vor allem im unteren Drittel des Ösophagus) und des dysfunktionalen Ösophagussphinkters können die Patienten eine Refluxsymptomatik entwickeln (Lock et al. 1997), (Szamosi et al. 2006). Cohen et al. vermuten, dass zuerst unbemerkt Läsionen des Nervensystems am Ösophagus entstehen und infolgedessen im Verlauf eine Muskelatrophie mit entsprechender Symptomatik auftritt (Cohen et al. 1972). Eine Beteiligung des Magens gaben 47,1% unserer Patienten an, andere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen (bei (Szamosi et al. 2006) 37,1%; bei (Marie 2006) 50%). Pathophysiologisch tragen Vasculopathie, beeinträchtigte neuronale Strukturen mit nachfolgender muskulärer Dysfunktion und Atrophie und verstärkte Kollagenablagerungen zur Entstehung der Gastroparese bei (Sjögren 1994), (Sjögren 1996), (Manetti et al. 2007). Die Beteiligung des Dünndarms oder Kolons ist etwas seltener, aber ernstzunehmend, da es zu lebensbedrohlichen Komplikationen kommen kann. Hierbei spielen Malabsorption, bakterielle Überwucherung, Obstipation und anschließende Pseudoobstruktion eine tragende Rolle (Wang et al. 2002), (Schmeiser et al. 2012). In der Literatur wird die Häufigkeit einer

Beteiligung von Dünndarm, Kolon und Anorektum mit 40 - 80% angegeben (Marie et al. 1999), (Szamosi et al. 2006), (Marie et al. 2009). Die Symptome des unteren GI-Traktes sind in der beschriebenen Kohorte mit folgenden Häufigkeiten erfasst worden: Blähungen (53,1%), Verstopfung (30,1%), Durchfall (29,3%) und Inkontinenz (16,1%). Die häufige Verstopfung bei Patienten mit SSc kommt vor allem durch eine verlängerte Transitzeit und eine Erhöhung der Darmpermeabilität zustande (Caserta et al. 2003). Die Beteiligung des Anorektums wird in der Literatur mit einer Häufigkeit von 40 - 50% angegeben (Szamosi et al. 2006), (Fynne et al. 2011), (Thoua et al. 2012). In unserer Studie gaben 16,1% der Patienten Probleme mit Inkontinenz an. Dieser Unterschied kann dadurch zustande kommen, dass die Literaturangaben aufgrund von apparativen Messungen wie anorektale Manometrie oder Koloskopie erhoben wurden und unsere Daten auf persönlichen Angaben der Patienten beruhen. Dabei ist nicht auszuschließen, dass durch Schamgefühl in Bezug auf Inkontinenz weniger positive Angaben gemacht wurden. Insgesamt wurde deutlich, dass Patienten mit SSc deutlich stärker an gastrointestinalen Symptomen leiden als Patienten der Kontrollgruppe. Bei allen abgefragten Symptomen waren Patienten mit SSc häufiger betroffen, bei sechs Symptomen war dieser Unterschied signifikant.

Eines der formulierten Ziele dieser Arbeit war es herauszuarbeiten, ob sich die Unterformen der Systemischen Sklerose hinsichtlich ihrer GI-Beteiligung unterscheiden. Bei der einleitenden Frage: *Gastrointestinale Beteiligung ja/nein?* ergab sich kein Unterschied zwischen den SSc-Subtypen (lcSSc, dcSSc und „andere“). Patienten mit Overlap-Syndrom waren tendenziell seltener betroffen (77,3% Overlap-S. vs. 86,8 - 90% lcSSc/dcSSc/andere). Interessant war, dass besonders Patienten mit lcSSc verglichen mit den anderen Unterformen (Beschwerden >10 Jahre: 25,0% lcSSc) schon über einen deutlich längeren Zeitraum Beschwerden hatten.

Beim Vergleich der einzelnen Symptome der Subtypen ergaben sich nur geringe Differenzen. Sodbrennen (40,9% - 55,8%) und Husten/raue Stimme (44% - 50%) waren sehr ähnlich verteilt. Dies steht in Kongruenz zu anderen Studien: bei (Hunzelmann et al. 2008) unterschieden sich die Subtypen lcSSc, dcSSc und Overlap-Syndrom in der Beteiligung des Ösophagus um ca. 10%, bei (Meier et al. 2012) um 7%. Eine andere Studie konnte jedoch z.B. bei Sodbrennen deutliche Unterschiede 49,1% lcSSc - 73,3% dcSSc feststellen (Schmeiser et al. 2012). Magenbeschwerden betrafen in der vorliegenden Kohorte vermehrt die Gruppe des Overlap-Syndroms und der anderen, bei

(Meier et al. 2012) war die Beteiligung des Magens unter lcSSc, dcSSc und Overlap homogen verteilt. Patienten mit lcSSc klagten durchschnittlich weniger über Beschwerden des oberen GIT, dafür stellten sie den größten Anteil der Patienten mit Inkontinenz. Dies steht in Kongruenz zu anderen Studien (Schmeiser et al. 2012). Insgesamt sind in der Verteilung der Symptome unter den Subgruppen nur geringe Unterschiede festzustellen.

Auf die Frage, ob GI-Beschwerden speziell ärztlich betreut werden, antworteten nur 56% der SSc-Patienten mit *ja*. Dies kann zum Einen an einer tatsächlich fehlenden Betreuung liegen, andererseits auch Hinweis darauf sein, dass die Therapie zwar stattfindet, aber von den Patienten nicht als solche wahrgenommen wird, weil die Symptome der Betroffenen nur inadäquat gelindert werden (Jaovisidha et al. 2005). Der Vergleich der Subtypen zeigt, dass Patienten mit Overlap-Syndrom seltener GI-ärztlich betreut (31,8% im Vgl. zu 60% lcSSc) werden. Dies ist ein weiterer Hinweis, dass diese Unterform der SSc geringer von GI-Beschwerden betroffen ist. In der deutschlandweiten Kohorte erhielten 53,0% der Patienten mit SSc PPI, die auch von 81,4% der Patienten als hilfreich erachtet wurden. Trotzdem gaben 60,9% der Patienten unter Therapie weiterhin Sodbrennen an. Dies wurde bisher nicht explizit in der Literatur beschrieben. Studien zu PPI bei SSc haben deren Wirksamkeit vor allem im Frühstadium einer Refluxösophagitis unter Beweis gestellt (Muro et al. 2009). Aber nicht nur symptomatische Patienten sind betroffen, auch bei asymptomatischen Patienten konnte mittels Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) in 77% der Fälle eine Refluxösophagitis entdeckt werden. Die Therapie mit PPI führte in diesem frühen Stadium zu einer kompletten Remission, bei länger bestehenden Veränderungen war dies mit üblicher Dosis (20 - 80 mg Omeprazol) nicht mehr möglich (Hendel et al. 1992), (Gyger, Baron 2012). Neueste Empfehlungen befürworten folglich eine Erhöhung der PPI-Dosis über das übliche Maß hinaus (Marie et al. 2006), (Walker, Pope 2012). Zusätzlich wird empfohlen eine ÖGD auch bei asymptomatischen Patienten möglichst frühzeitig durchzuführen, um bleibenden Schäden durch eine effektive rechtzeitige Therapie vorzubeugen (Thonhofer et al. 2012), (Gyger, Baron 2012). Zu den wichtigsten Komplikationen, die durch chronischen Reflux entstehen können, zählt der Barrett-Ösophagus mit der Gefahr der malignen Entartung (Wipff et al. 2011). Zum anderen postulieren neue Studien einen Zusammenhang zwischen gastroösophagealem Reflux und der Entstehung bzw. Progredienz einer idiopathischen Lungenfibrose (Marie et al. 2001a), (Raghu et al.

2006), (Christmann et al. 2010). Die Komplikation des Barrett-Ösophagus und das Entartungsrisiko unterstreichen die Wichtigkeit einer sorgfältigen Früherkennung dieser Manifestationen (Weber et al. 2000), (Wipff et al. 2011). Eine im Zusammenhang der GI-Beteiligung lebensbedrohliche, aber äußerst seltene Komplikation, die durch eine ÖGD ausgeschlossen werden kann, ist das GAVE-Syndrom (gastric antral vascular ectasia, Wassermelonenmagen): durch Gefäßerweiterungen der Magenschleimhaut kann es zu okkulten oder starken Blutverlusten bis hin zum Tode kommen (Marie et al. 2001b), (Czirjak et al. 2008).

Um den Verlauf der GI-Beteiligung unter Therapie besser abschätzen zu können, wurde zusätzlich eine monozentrische Längsschnittuntersuchung mit 30 Patienten durchgeführt. Die Ergebnisse aus dem ersten Teil der Arbeit, der deutschlandweiten Kohorte, konnten in Bezug auf Gewichtsverlust ($68,7 \rightarrow 67,5\text{kg}$) und stetige Abnahme des BMI ($25,0 \rightarrow 24,6 \text{ kg/m}^2$) durch die longitudinale Befragung bestätigt werden. Trotz Therapie kam es im Verlauf der Visiten bei 53,6% der Patienten zu einer Zunahme der GI-Symptomatik, hierbei handelte es sich vor allem um die Symptome Sodbrennen am Tag ($31,0\% \rightarrow 44,8\%$), Sodbrennen in der Nacht ($30,0\% \rightarrow 42,9\%$), Magenbeschwerden ($36,7\% \rightarrow 48,3\%$) und Inkontinenz ($11,1\% \rightarrow 21,4\%$). Einzig bei den Symptomen Husten/raue Stimme und Blähungen kam es zu einer Abnahme der Symptomatik. Bei einer vergleichbaren Studie, deren FU-Zeitraum jedoch nur ein Jahr betrug, konnte bei nur zwei Symptomen (Blähungen und Verstopfung) eine Progredienz der Symptomatik festgestellt werden (Schmeiser et al. 2012). Diese Abweichung der Daten kann am verminderten Abstand zwischen den Untersuchungen liegen, in unserer Studie lagen zwischen Visite 1 und 3 im Mittel 4,5 Jahre. Weiterhin interessierte besonders der Verlauf der GI-Beteiligung im Hinblick auf den beschriebenen Symptom-Score. Dieser zeigte eine signifikante ($p=0,037$) Progredienz im Verlauf. Eine Korrelation zwischen der Zeitspanne und der Schwere der Symptome ergab einen signifikanten, positiven Zusammenhang und bestätigte so die Vermutung, dass sich die Progredienz auch unter Therapie nur schwer verhindern lässt und das obwohl die ärztliche GI-Betreuung von Visite 1 (78,3%) zu Visite 3 (91,2%) zugenommen hat. Dieses Fortschreiten der Symptomatik konnte in anderen Untersuchungen bisher nicht gezeigt werden. Es wurden insgesamt nur wenige prospektive, longitudinale Untersuchungen bei Patienten mit SSc durchgeführt (Szamosi et al. 2006), (Czirjak et al. 2008), (Schmeiser et al. 2012).

Gegenwärtig existiert keine kausale Therapie zur Behandlung der Systemischen Sklerose und auch die Behandlung der gastrointestinalen Beteiligung erfolgt symptomorientiert. Hierbei spielen vor allem PPI, Prokinetika und Antibiotika eine wichtige Rolle. Ergebnisse und Einflüsse der Therapien wurden nicht deutschlandweit, sondern monozentrisch erhoben, um durch Vergleich der Patientenangaben mit den jeweiligen Arztbriefen eine hohe Qualität der Daten zu erhalten. Zusätzlich gibt der Krankheitsverlauf über durchschnittlich 4,5 Jahre einen fundierten Einblick in die Therapie und deren Auswirkung auf die GI-Beteiligung: Das mit Abstand am häufigsten verordnete und eingenommene Medikament war der PPI (82,8% der FU-Patienten). Unter adäquater Therapie dürfte man eine Verbesserung des Sodbrennens erwarten. Diese Vermutung wird durch unsere Daten jedoch widerlegt, da von Visite 1 bis Visite 3 nur eine Reduktion des Sodbrennens unter PPI-Therapie von 52,4% auf 50,9% erreicht werden konnte (nicht signifikant). Bei allen Patienten nahm das Sodbrennen sogar von 31,0% auf 44,8% zu. In Anbetracht dieser Ergebnisse erscheinen die Resultate der Querschnittsuntersuchung umso dringlicher, da in der deutschlandweiten Kohorte 60,9% der Patienten unter PPI-Therapie über Refluxbeschwerden klagten. Mit dem Wissen, dass handelsübliche Dosierungen (z.B. Pantoprazol 20 - 80mg) dieser Medikamente auf Dauer kein Sistieren der Beschwerden herbeiführen, stellt sich die Frage nach Alternativen. Eine wichtige therapeutische Option ist das Steigern der PPI-Dosierung über das übliche Maß hinaus (Marie et al. 2006), (Walker, Pope 2012). Als ultima ratio besteht die Möglichkeit einer Fundoplicatio, um den Reflux zu stoppen, die medikamentöse Therapie zu reduzieren und eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen. Die Wirksamkeit dieser Therapie wurde bisher aber nicht für SSc-Kohorten gezeigt (Papasavas et al. 2003), (Liakakos et al. 2009). Neuere Daten rücken auch andere operative Verfahren in den Fokus des Interesses. So konnte kürzlich gezeigt werden, dass ein speziell entwickelter Magnetring effektiv zur Behandlung einer gastroösophagealen Refluxerkrankung eingesetzt werden kann. Ob diese Methode auch für SSc-Patienten in Frage kommt ist zum jetzigen Zeitpunkt nur spekulativ (Ganz et al. 2013).

Die medikamentöse Therapie der Refluxbeschwerden stellt sicherlich eine der größten Herausforderungen im Therapiemanagement der GI-Beteiligung dar. Auffällig war, dass unter der Therapie mit Opioiden, PDE-5-Hemmern (Sildenafil) und Statinen deutlich häufiger GI-Beschwerden angegeben wurden. Dieser Zusammenhang war bei Patienten mit SSc bisher so nicht beschrieben worden, die Ergebnisse müssen aber kritisch

hinterfragt werden, da es sich hierbei um eine kleine Kohorte handelt (N=30). Gastrointestinale Nebenwirkungen sind jedoch unter der Therapie mit Sildenafil (Dundar et al. 2001), (Sairam et al. 2002), (Tsertsvadze et al. 2009), Statinen (Herdegen, Böhm 2008) und Opioiden (Brock et al. 2012) in anderen Kohorten (ohne SSc-Patienten) beschrieben. Aktuell ist noch strittig, ob Statine, zusätzlich zu ihrer lipidsenkenden Wirkung, in der Therapie der Systemischen Sklerose hilfreich zur Behandlung von digitalen Ulzerationen eingesetzt werden können (Sadik et al. 2010), (Alekperov et al. 2011). Die Medikation mit Bisphosphonaten hingegen war nicht mit einer verstärkten GI-Symptomatik verbunden. Dies steht im Gegensatz zu anderen Studien (Groen et al. 1996), (Marshall 2002). Eventuell können die Abweichungen auch durch die geringe Anzahl an Patienten (N=6) mit Bisphosphonaten in der vorliegenden Studie zustande gekommen sein. Die Therapie mit Calcium-Antagonisten ging mit einer verminderten GI-Beteiligung einher und bei Sodbrennen konnte kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Calciumantagonisten festgestellt werden. Diese Medikamente stehen im Verdacht Sodbrennen zu verstärken, da durch die Einnahme eine Relaxation des unteren Ösophagussphinkters hervorgerufen werden kann (Konrad-Dalhoff et al. 1991), (Vaughan et al. 1998). Die Einnahme von Prokinetika nahm im Laufe der Untersuchung von 17,9% auf 10,0% ab, wobei Patienten, die zu Visite 2 und 3 Prokinetika einnahmen mit einer geringeren Häufigkeit GI-Probleme (66% mit Prokinetika, 85% ohne Prokinetika) äußerten. Ob dieses Ergebnis im direkten Zusammenhang mit der Therapie steht, kann aber nicht eindeutig beantwortet werden. Die Abnahme der Patienten mit prokinetischer Therapie über die drei Visiten kann auch hinweisend darauf sein, dass die Therapie als nicht wirksam erachtet wurde. Auch in der aktuellen Literatur wird die Effektivität einer prokinetischen Therapie kontrovers diskutiert (Folwaczny et al. 1997), (Maganti et al. 2003). Ein Behandlungsversuch mit Cisaprid, das aber in Europa wegen proarrhythmogener Wirkung vom Markt genommen wurde, soll erfolgsversprechend sein (Wang et al. 2002), (Chain et al. 2013). Alternativen hierzu könnten Mosaprid (in Japan zugelassen) oder Prucaloprid sein. Beide sind aber bisher bei SSc nicht getestet (Mozaffari et al. 2013). Patienten unter Immunsuppression waren häufiger von GI-Beschwerden betroffen, wobei nicht eindeutig ist, ob diese Patienten aufgrund eines insgesamt schwereren Verlaufes immunsuppressive Therapie erhalten haben oder ob sich diese Therapie negativ auf die Beschwerden ausgewirkt hat. Der Vergleich dieser Therapie mit dem Symptom-Score zeigte, dass sich die Progredienz GI-Beschwerden so-

wohl mit als auch ohne immunsuppressive Therapie nicht aufhalten lässt. Dieser Zusammenhang konnte in anderen Studien bisher nicht gezeigt werden.

Weiterführende Therapieempfehlungen sind schwer abzuleiten, da es sich bei den vorliegenden Ergebnissen um eine kleine Kohorte handelt und die erfassten Medikamente, mit Ausnahme der PPI, durchschnittlich nur von 1 - 4 Patienten eingenommen wurden. Hier stellt die heterogene Manifestation und die damit einhergehende differenzielle Therapie eine statistische Herausforderung dar.

Dass sich die Beschwerden des Magen-Darm-Traktes nicht nur direkt durch ihre Symptome, sondern auch indirekt auf die Lebensqualität auswirken, konnte in anderen Arbeiten gezeigt werden. Ein Zusammenhang zwischen GI-Beschwerden bei Patienten mit SSc und dem Vorhandensein von Depressionen war nachzuweisen und gibt weiterhin Anlass die Therapie der gastrointestinalen Beteiligung zu optimieren, da eine erfolgreiche somatische Therapie auch die psychische Komponente verbessert (Nietert et al. 2005), (Thombs et al. 2008), (Bodukam et al. 2011), (Jewett et al. 2012).

Um die Forschung auf diesem Gebiet weiterzuführen, sollten größere Kohorten in Längsschnittuntersuchungen erfasst werden, um valide Daten zur statistischen Analyse zu erhalten. Hier sind internationale Register und deren Evaluation ebenso von Bedeutung wie kleinere zielorientierte Projekte. EUSTAR setzt hierbei neue Akzente und ermöglicht neben Analysen der Datenbank auch die Bearbeitung konkreter Fragestellungen durch eine bessere Vernetzung der jeweiligen Zentren. Auf nationaler Ebene stellt das DNSS ähnliche Möglichkeiten dar (Informationen unter www.eustar.org und www.sklerodermie.info).

Zudem sollte die longitudinale Untersuchung in Bad Nauheim fortgesetzt werden, um den Verlauf über noch längere Zeiträume zu erfassen. Hierbei ist der Schwerpunkt auf die Wirksamkeit der Therapieoptionen zu legen, um bei Versagen der gängigen Therapien aggressiverer Strategien zu entwickeln. Auch GI-Nebenwirkungen anderer für die SSc verabreichten Medikamente sollten beachtet werden und deren Notwendigkeit ist im Hinblick auf evtl. Nebenwirkungen abzuwägen.

Wichtig ist, dass in der Ärzteschaft eine erhöhte Sensibilität für die GI-Symptomatik im Zusammenhang mit der SSc geschaffen wird und nicht nur die Hautmanifestationen im Vordergrund stehen. Denn die GI-Beteiligung bei Patienten mit SSc stellt ein hohes

Risiko für eine erhöhte Krankheitsaktivität und Krankheitsschwere dar, bis hin zu einer erhöhten Mortalität. Aus diesem Grund müssen auch Patienten selbst frühzeitig auf diese Komplikationen ihrer Erkrankung hingewiesen werden, um Zusammenhänge zu erkennen und zu verstehen.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Beteiligung des Gastrointestinaltraktes bei Patienten mit SSc für die Betroffenen eine wesentliche Beeinträchtigung mit einer Progredienz der Symptome im Krankheitsverlauf darstellt. Darum ist eine frühzeitige, detaillierte Anamnese mit Augenmerk auf den GI-Trakt zu erheben, um GI-Symptome suffizient zu erfassen und Störungen möglichst frühzeitig behandeln zu können. Die behandelnden Ärzte sehen sich weiterhin vor eine therapeutische Herausforderung gestellt, da die aktuellen Therapieoptionen nicht zuverlässig zu einer Verbesserung der GI-Symptomatik führen. Vor allem die Therapie mit PPI in Standarddosis ist unzureichend, um Sodbrennen effizient zu reduzieren und eine Steigerung über die Standarddosis hinaus ist bei Patienten mit SSc zu empfehlen.

Fragebogenevaluation

Der in dieser Studie verwendete Fragebogen des DNSS zur GI-Beteiligung bei SSc wurde initial 2006 an 40 Patienten evaluiert (Saar et al. 2006). Trotzdem ist es sinnvoll den Aufbau erneut zu hinterfragen, um den Bogen weiter zu evaluieren und zu optimieren und um Ergebnisse besser interpretieren zu können. Die Fragen wurden von den Patienten überwiegend richtig verstanden und vollständig beantwortet. Auffällig war, dass sehr viele Patienten keine Angaben zu ihrer Medikation machen wollten oder konnten, vermutlich konnten der Wirkstoff und der Handelsname nicht zugeordnet werden. Hier sollte eine bessere Formulierung der Therapien erfolgen, um die Verständlichkeit für die Patienten zu optimieren.. Ein anderes Problem zeigte sich bei der Auswertung der Frage: *Seit wann bestehen störende Veränderungen?* Im Bogen besteht nicht die Möglichkeit *Keine Veränderung* anzukreuzen, dies führte dazu, dass Patienten, die keine Angabe machten, von uns als *Nein* gewertet werden mussten. Es wäre empfehlenswert zur valideren Auswertung hier die Antwortmöglichkeit *Keine Veränderung* aufzunehmen. Die anderen hier vorgegebenen Antwortmöglichkeiten umfassen zum Teil sehr große und ungleiche Zeitspannen (*2-10 Jahre*), sodass es nicht möglich war direkte Vergleiche zur Bestimmung zeitlicher Sequenzen zu machen. Aufgrund der häufigen Angaben von *Schluckbeschwerden* im Freitextfeld könnte man dieses Symp-

tom mit in die Symptomliste aufnehmen, um auch Patienten zu erfassen, denen eine Eingabe im Freitextfeld zu aufwendig ist. Weiterhin fiel auf, dass einige Patienten Schwierigkeiten hatten, die Häufigkeit der Symptome mit oder ohne Therapie anzugeben. Evtl. sollte eine kleine Anmerkung eingeführt werden, dass alle Angaben mit bzw. ohne Therapie zu machen sind. Die statistische Auswertung der Symptomangaben wurde dadurch erschwert, dass es sich hier um eine ordinale Skala handelt mit der die Prognedienz der Beschwerden nicht linear zu erfassen ist. Wir haben uns mit Berechnung eines Symptom-Scores beholfen, was hinsichtlich der Statistik einige Schwächen aufweist.

Als vergleichbarer Fragebogen dient der UCLA Scleroderma Clinical Trial Consortium GIT 2.0 [UCLA SCTC GIT 2.0], ein Fragebogen zur GI-Beteiligung bei SSc aus den USA, der auf Basis des schon länger bestehenden umfangreicheren UCLA SCTC 1.0 weiterentwickelt und verkürzt wurde. Mit sieben Skalen wird die GI-Beteiligung und zusätzlich auch das emotionale Wohlbefinden (emotional well-being) und die sozialen Auswirkungen (social functioning) erfasst, dies könnte evtl. auch in den hier verwendeten Fragebogen des DNSS aufgenommen werden, um sich einen besseren Überblick über die psychische und soziale Situation unserer Patienten zu erhalten.

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war, es grundlegende Fragestellungen zur gastrointestinalen (GI)-Beteiligung bei Systemischer Sklerose (SSc) zu klären. Obwohl der GI-Trakt nach der Hautmanifestation das am häufigsten betroffene Organsystem bei Patienten mit SSc darstellt, ist die Magen-Darm-Beteiligung immer noch nicht hinreichend erforscht und bekannt. Trotz der hohen Frequenz dieser Symptome gibt es bisher nur wenige prospektive Studien, die sich mit der Prävalenz, der Progredienz der Symptome sowie dem Verlauf unter Therapie beschäftigen. Um diese Fragestellungen zu klären, wurde in der vorliegenden Studie ein Multi-Symptom-Fragebogen zur Erfassung der GI-Beteiligung eingesetzt. Neben allgemeinen und anamnestischen Fragen werden zehn Symptome einer GI-Beteiligung und deren Häufigkeit, sowie eine aktuelle oder stattgehabte Therapie erfasst.

Der erste Teil der Untersuchung bezieht sich auf eine deutschlandweite Querschnittsuntersuchung mit 222 SSc-Patienten zur Erfassung der Prävalenz und der betroffenen Organsysteme im Rahmen der GI-Beteiligung. Als Kontrollgruppe (KG) dienten 168 Patienten mit anderen rheumatologischen Grunderkrankungen. Hierbei ergab sich eine Prävalenz der gastrointestinalen Beschwerden von 87,4% der Patienten mit SSc im Vergleich zu 73,8% der Patienten in der KG ($p \leq 0,001$). Häufig angegebene Symptome waren: Blähungen (53,1%), Sodbrennen (50,7%), Magenbeschwerden (47,1%) und Husten/raue Stimme (46,2%). Die Ergebnisse zum Ernährungszustand der Patienten zeigten ein signifikant vermindertes Körpergewicht ($p=0,025$) und einen signifikant niedrigeren BMI (Body-Mass-Index) ($p \leq 0,001$) bei Patienten mit SSc im Vergleich zur KG und bestätigen die Hypothese einer ausgeprägten GI-Beteiligung bei SSc. Zwischen den Unterformen der SSc konnten keine Unterschiede bezüglich der Beschwerden ausgemacht werden. Auffällig war, dass unter Therapie mit PPI (Protonen-Pumpen-Inhibitoren) 60,9% der Patienten weiterhin über Refluxbeschwerden klagten. Trotzdem empfanden 81,4% der Patienten diese Therapie als hilfreich.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde eine monozentrische Längsschnittuntersuchung zu jeweils 3 Visiten mit 30 Patienten durchgeführt, um den Verlauf der GI-Beteiligung, die Progredienz der Symptome und mögliche therapeutische Erfolge zu evaluieren. Trotz Therapie kam es im Verlauf (Visite 1 \rightarrow 3) bei 53,6% der Patienten zu einer Zunahme der GI-Symptomatik. Hierbei handelte es sich vor allem um die Symptome Sodbrennen am Tag (31,0% \rightarrow 44,8%), Sodbrennen in der Nacht (30,0% \rightarrow 42,9%), Magenbe-

schwerden (36,7% → 48,3%) und Inkontinenz (11,1% → 21,4%). Im Rahmen der Längsschnittuntersuchung konnte mit Hilfe eines Symptom-Scores eine signifikante Progredienz der GI-Symptomatik ($p=0,037$) festgestellt werden. Auffällig war, dass sich die Symptomatik des Sodbrennens trotz intensiver PPI-Therapie sowohl tags als auch nachts verschlechterte. Unter PPI-Therapie gaben 50,9 - 52,4% der Patienten persistierenden Reflux an. Patienten unter Therapie mit Opioiden, Statinen und Immunsuppression litten häufiger an GI-Beschwerden.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die GI-Beteiligung für Patienten mit SSc eine wesentliche Beeinträchtigung darstellt und deutlich ausgeprägter ist als bei Patienten mit anderen rheumatologischen Erkrankungen. Aus diesem Grund müssen eine frühzeitige, detaillierte Anamnese und ggf. die entsprechenden technischen Untersuchungen mit Augenmerk auf den GI-Trakt erfolgen, um einzelne Symptome suffizient zu erfassen und Störungen möglichst frühzeitig behandeln zu können. Die behandelnden Ärzte sehen sich hierbei aber weiterhin vor eine therapeutische Herausforderung gestellt, da die aktuellen Therapieoptionen nicht zuverlässig zu einer Verbesserung der GI-Symptomatik führen. Vor allem die Therapie mit PPI in Standarddosis ist unzureichend, um das Sodbrennen effizient zu reduzieren und eine Steigerung über diese Dosis hinaus ist bei Patienten mit SSc zu empfehlen. Weiterführende Längsschnittuntersuchungen mit großen Kohorten werden nötig sein, um valide Ergebnisse zur GI-Beteiligung und der Wirksamkeit von Therapieoptionen zu erhalten.

6.1 Summary

Background/Purpose: Systemic Sclerosis (SSc) is an autoimmune connective tissue disease affecting various organ systems. A common feature of SSc besides skin manifestation is the involvement of the esophagus, the stomach and the intestine. Our objective was to gather information about the extent and frequency of gastrointestinal (GI) symptoms in SSc patients. In spite of the frequency of these symptoms, there are just a few studies which address this question. Therefore, the expert center of the DNSS (German Network of Systemic Sclerosis) for GI-involvement designed a multifaceted questionnaire including patient characteristics, disease duration, symptoms and medications.

Methods: In the first part of this examination the questionnaire was distributed throughout Germany to SSc patients to perform a cross-sectional analysis of the GI-involvement in this condition. Patients suffering from other rheumatic diseases served as control group. The second part consisted of a longitudinal study involving 30 patients to examine the course of the gastrointestinal involvement, progress of symptoms and the potential therapeutic impact and changes in management of the disease. The respective questionnaire was completed at three consecutive visits.

Results: Altogether, 390 patients were included in the first part of this study, 222 in the SSc-group and 168 in the reference group. 87.4% of the SSc-Patients were affected by clinically relevant GI sequelae, regardless of the SSc disease subset, compared to 73.8% in the reference group, ($p \leq 0.001$). The most frequently expressed symptoms were: meteorism (53.1%), heartburn (50.7%), stomach ache (47.1%) and coughing/sore voice (46.2%). All symptoms occurred more often in SSc-patients. Besides, significant differences between the SSc-group and the reference group could be observed for weight ($p = 0.025$) and the body-mass index ($p \leq 0.001$).

The results of the longitudinal study confirmed these observations. Despite of therapeutic interaction, the GI-symptoms occurred in 53.6% of the patients with higher frequency at visit 3. Symptoms that increased were heartburn during day time (31.0% → 44.8%), heartburn during night time (30.0% → 42.9%), stomach ache (36.7% → 48.3%) und incontinence (11.1% → 21.4%). Furthermore, the symptom score showed a significant progress in GI-involvement. Especially, heartburn increased under therapy with proton pump inhibitors (PPI). Patients under therapy with opioids, statins and immunosuppression were more often affected by GI symptoms.

Conclusion: The involvement of the upper and lower gastrointestinal tract in patients with SSc is clinically challenging, these problems occur with a higher frequency and severity in SSc patients compared to other rheumatic diseases. Therefore, a detailed medical history and the respective diagnostic modalities with respect to GI-symptoms are recommended to provide adequate therapy as early as possible in the course of the disease. However, the data show current therapeutic options do not necessarily lead to an improvement of GI symptoms. Particularly, therapy with a standard dose of PPI is not sufficient to reduce heartburn and therefore an increased dose of PPI for the treatment of SSc patients is recommended. Thus, follow up studies in larger cohorts are needed to improve the evaluation of the GI involvement and to draw valid conclusions with respect to therapeutic options in SSc-patients.

7 Verzeichnisse

7.1 Abkürzungsverzeichnis

ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AK	<i>Antikörper</i>
ANA	<i>Antinukleäre Antikörper</i>
AT(1)R	<i>Angiotensin II Type 1 Receptor</i>
BMBF	<i>Bundesministerium für Bildung und Forschung</i>
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
CMV	<i>Cytomegalievirus</i>
CREST	<i>Calcinosis cutis, Raynaud-Phänomen, Esophageale Dysfunktion, Sklerodaktylie, Teleangiektasia</i>
CTGF	<i>Connective Tissue Growth Factor</i>
dcSSc	<i>Diffuse SSc</i>
DNSS	<i>Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerose</i>
ET(A)R	<i>Endothelin-1 Type A Receptor</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
EUSTAR	<i>EULAR Scleroderma Trials and Research Group</i>
FU	<i>Follow Up</i>
GI	<i>Gastrointestinal</i>
HRCT	<i>High Resolution Computertomography</i>
i.v.	<i>intravenös</i>
ICAM-1	<i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
IL	<i>Interleukin</i>
IQR	<i>Interquartil Range</i>
KG	<i>Kontrollgruppe</i>
lcSSc	<i>Limitierte SSc</i>
LFA-1	<i>Lymphocyte Function-Associated Antigen-1</i>
LuFu	<i>Lungenfunktion</i>
MCP	<i>Metoclopramid</i>
MCTD	<i>Mixed Connective Tissue Disease</i>
MMP	<i>Matrix-Metalloproteinasen</i>
mRSS	<i>modified Rodnan-Skin-Score</i>
MTX	<i>Methothrexat</i>
MW	<i>Mittelwert</i>
MWU	<i>Mann-Whitney-U</i>

ns	<i>nicht signifikant</i>
NSAR	<i>Nicht-steroidale Antirheumatika</i>
nv	<i>nicht verfügbar</i>
ÖGD	<i>Ösophagogastroduodenoskopie</i>
PDE	<i>Phosphodiesterase</i>
PDGF	<i>Platelet-derived growth factor</i>
PH	<i>Pulmonale Hypertonie</i>
PPI	<i>Protonen-Pumpen-Inhibitoren</i>
PsA	<i>Psoriasisarthritis</i>
SA	<i>Standardabweichung</i>
SLE	<i>Systemischer Lupus erythematoses</i>
SNP	<i>Single Nucleotid Polymorphism</i>
SPA	<i>ankylosierende Spondylitis</i>
SSc	<i>Systemische Sklerose</i>
ssSSc	<i>Systemische Sklerose sine Scleroderma</i>
TGF	<i>Transforming Growth Factor</i>
TNF	<i>Tumornekrose-Faktor</i>
U1RNP	<i>U1 Ribonucleoprotein</i>
UCTD	<i>Undifferentiated Connective Tissue Disease</i>
VCAM-1	<i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VLA4	<i>Very Late Antigen-4</i>

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1-1: Rattenbißnekrose	Abb. 1-2: Raynaud-Syndrom	6
Abb. 1-3: Algorithmus zur Diagnosesicherung		17
Abb. 4-1: Gastrointestinale Anamnese		34
Abb. 4-2: Störende Veränderungen am Magen-Darm-Trakt SSc vs. KG		35
Abb. 4-3: Häufigkeiten der Symptome		37
Abb. 4-4: Häufigkeiten Symptome SSc Ordinalskala		38
Abb. 4-5: Symptom-Score SSc und KG		39
Abb. 4-6: Mittelwertvergleich BMI SSc vs. KG		40
Abb. 4-7: GI-Beschwerden und ärztliche GI-Betreuung nach Unterform		41
Abb. 4-8: Störende Veränderungen am Magen-Darm-Trakt nach Unterform		42
Abb. 4-9: Häufigkeiten der Symptome nach Unterform		43
Abb. 4-10: Medikamente		44
Abb. 4-11: PPI-Einnahme und -hilfe		45
Abb. 4-12: Störende Veränderung am Magen-Darm-Trakt FU		50
Abb. 4-13: Zunahme der Symptome		50
Abb. 4-14: Unveränderte Symptome		51
Abb. 4-15: Abnahme der Symptome		52
Abb. 4-16: Häufige Symptome FU		53
Abb. 4-17: Veränderung GI-Beschwerden über Symptom-Score		54
Abb. 4-18: Störende Veränderung vs. Symptom-Score		56
Abb. 4-19: GI-Beteiligung im Verlauf		57
Abb. 4-20: Relativer Anteil GI-Beschwerden in Abhängigkeit von Medikamenteneinnahme Visite 1		61
Abb. 4-21: Relativer Anteil GI-Beschwerden in Abhängigkeit von Medikamenteneinnahme Visite 2		62

Abb. 4-22: Relativer Anteil GI-Beschwerden in Abhängigkeit von Medikamenteneinnahme Visite 3.....	63
Abb. 4-23: Immunsuppression vs. Symptom-Score	64

7.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1-1: Betroffene Organsysteme bei SSc.....	7
Tab. 1-2: ACR/EULAR Klassifikationskriterien für SSc.....	11
Tab. 1-3: ACR-Klassifikationskriterien.....	12
Tab. 1-4: Einteilung nach LeRoy.....	13
Tab. 1-5: SSc-Einteilung nach dem DNSS	15
Tab. 1-6: Antinukleäre Antikörper	18
Tab. 3-1: Zusammensetzung des Patientenkollektivs.....	24
Tab. 4-1: Patientenkollektiv SSc vs. KG	29
Tab. 4-2: SSc nach Subtyp.....	31
Tab. 4-3: Auflistung PPI-Einnahme nach Zentrum	45
Tab. 4-4: Charakterisierung Patientenkollektiv FU	47
Tab. 4-5: Mittlere Erkrankungs- und Betreuungsdauer	48
Tab. 4-6: Mittelwert und Median Symptom-Score.....	54
Tab. 4-7: Auflistung Medikamente.....	58
Tab. 4-8: Kreuztabelle Bisphosphonate * GI-Beschwerden.:.....	60
Tab. 4-9: Reflux unter PPI-Therapie	65
Tab. 4-10: Sodbrennen vs. PPI-Therapie.....	65

7.4 Literaturverzeichnis

Abraham DJ; Krieg T; Distler J; Distler O: Overview of pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatology*; 2009. 48 (Supplement 3), pp. iii3.

Agarwal SK; Reveille JD: The genetics of scleroderma (systemic sclerosis). *Curr Opin Rheumatol*; 2010. 22 (2), pp. 133–138.

Akbayrak E; Dinser R; Müller-Ladner U; Tarner IH: Low-field magnetic resonance imaging study on carpal arthritis in systemic sclerosis - low-grade erosive arthritis of carpal bones is an unexpected and frequent disease manifestation. *Arthritis Res Ther*; 2013. 15 (1), pp. R2.

Akhmetshina A; Venalis P; Dees C et al.: Treatment with imatinib prevents fibrosis in different preclinical models of systemic sclerosis and induces regression of established fibrosis. *Arthritis Rheum*; 2009. 60 (1), pp. 219–224.

Alamanos Y; Tsifetaki N; Voulgari PV et al.: Epidemiology of systemic sclerosis in northwest Greece 1981 to 2002. *Seminars in Arthritis & Rheumatism*; 2005. 34 (5), pp. 714–720.

Alekperov RT; Korzeneva EG; Aleksandrova EN; Novikov AA; Anan'eva LP: Pleiotropic effects of statins in systemic sclerosis. *Ter Arkh*; 2011. 83 (5), pp. 41–47.

Allanore Y; Saad M; Dieudé P et al.: Genome-Wide Scan Identifies TNIP1, PSORS1C1, and RHOB as Novel Risk Loci for Systemic Sclerosis. *PLoS Genet*; 2011. 7 (7), pp. e1002091.

Altman RD; Medsger T; Bloch DA; Michel BA: Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis & Rheumatism*; 1991. 34 (4), pp. 403–413.

Arbuckle; McClain MT; Rubertone MV et al.: Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*; 2003. 349 (16), pp. 1526–1533.

Arias-Nunez MC; Llorca J; Vazquez-Rodriguez TR et al.: Systemic sclerosis in northwestern Spain: a 19-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)*; 2008. 87 (5), pp. 272–280.

Artlett CM; Smith JB; Jimenez SA: New perspectives on the etiology of systemic sclerosis. *Mol Med Today*; 1999. 5 (2), pp. 74–78.

Aubele U; 2009.: Body-Mass-Index - Ergebnisse aus der Mikrozensusbefragung. Bayerische Landesanstalt für Landwirtschaft, Institut für Ernährung und Markt (IEM).

Avouac J; Fransen J; Walker U et al.: Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Annals of the Rheumatic Diseases*; 2011. 70 (3), pp. 476–481.

Baroni S; Santillo M; Bevilacqua F et al.: Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med*; 2006. 354 (25), pp. 2667–2676.

Becker M; Müller-Ladner U; Riemekasten G: Implementation von Leitlinien für eine Therapie der systemischen Sklerose (Sklerodermie). *Z. Rheumatol*; 2010. 69 (4), pp. 310–317.

Blumenstein M; Sorodoc J; Weiss M: Nierenbeteiligung bei progressiver Sklerodermie. *Dtsch Med Wochenschr*; 1997. 122 (7), pp. 200–204.

Bodolay E; Szegedi G: Nem differenciert collagenosis 2009-ben/Undifferentiated connective tissue disease. *Orv Hetil*; 2009. 150 (19), pp. 867–872.

Bodukam V; Hays RD; Maranian P et al.: Association of gastrointestinal involvement and depressive symptoms in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*; 2011. 50 (2), pp. 330–334.

Bortz, J.; Lienert, G.A: Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung: Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben. 3. Auflage: Springer Verlag; 2008.

Botstein GR; LeRoy EC: Primary heart disease in systemic sclerosis (scleroderma): advances in clinical and pathologic features, pathogenesis, and new therapeutic approaches. *Am Heart J*; 1981. 102 (5), pp. 913–919.

Brock C; Olesen SS; Olesen AE et al.: Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and management. *Drugs*; 2012. 72 (14), pp. 1847–1865.

Caserta L; Magistris L de; Secondulfo M et al.: Assessment of intestinal permeability and orocecal transit time in patients with systemic sclerosis: analysis of relationships with epidemiologic and clinical parameters. *Rheumatol Int*; 2003. 23 (5), pp. 226–230.

Cerinic MM; Valentini G; Sorano GG et al.: Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*; 2003. 32 (5), pp. 285–295.

Chain AS; Dubois VF; Danhof M; Sturkenboom M; Della Pasqua O: Identifying the translational gap in the evaluation of drug-induced QTc-interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol*; 2013., pp. n/a.

Christmann RB; Wells AU; Capelozzi VL; Silver RM: Gastroesophageal reflux incites interstitial lung disease in systemic sclerosis: clinical, radiologic, histopathologic, and treatment evidence. *Semin Arthritis Rheum*; 2010. 40 (3), pp. 241–249.

Chujo S; Shirasaki F; Kawara S et al.: Connective tissue growth factor causes persistent proalpha2(I) collagen gene expression induced by transforming growth factor-beta in a mouse fibrosis model. *J Cell Physiol*; 2005. 203 (2), pp. 447–456.

Cohen S; Fisher R; Lipshutz W et al.: The pathogenesis of esophageal dysfunction in scleroderma and Raynaud's disease. *J Clin Invest*; 1972. 51 (10), pp. 2663–2668.

Czirjak L; Kumanovics G; Varju C et al.: Survival and causes of death in 366 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*; 2008. 67 (1), pp. 59–63.

Denton CP; Engelhart M; Tvede N et al.: An open-label pilot study of infliximab therapy in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*; 2009. 68 (9), pp. 1433–1439.

Denton CP; Merkel PA; Furst DE et al.: Recombinant human anti-transforming growth factor beta1 antibody therapy in systemic sclerosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled phase I/II trial of CAT-192. *Arthritis Rheum*; 2007. 56 (1), pp. 323–333.

Distler JH; Gay S; Distler O: Angiogenesis and vasculogenesis in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*; 2006. 45 Suppl 3, pp. iii26-7.

Distler JH; Jordan S; Airo P et al.: Is there a role for TNFalpha antagonists in the treatment of SSc? EUSTAR expert consensus development using the Delphi technique. *Clin Exp Rheumatol*; 2011. 29 (2 Suppl 65), pp. S40-5.

Distler JH; Jungel A; Huber LC et al.: Imatinib mesylate reduces production of extracellular matrix and prevents development of experimental dermal fibrosis. *Arthritis Rheum*; 2007. 56 (1), pp. 311–322.

Distler JH; Kalden JR; Gray S; Distler O: Vaskulaere Veraenderungen in der Pathogenese der systemischen Sklerose. *Z Rheumatol*; 2004. 63 (6), pp. 446–450.

Domsic R; Fasanella K; Bielefeldt K: Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Dig Dis Sci*; 2008. 53 (5), pp. 1163–1174.

Dospinescu P; Jones GT; Basu N: Environmental risk factors in systemic sclerosis. *Current Opinion in Rheumatology*; 2013. 25 (2), pp. 179–183.

Dundar M; Kocak I; Dundar SO; Erol H: Evaluation of side effects of sildenafil in group of young healthy volunteers. *Int Urol Nephrol*; 2001. 32 (4), pp. 705–708.

Eckstein, P.P: Angewandte Statistik mit SPSS: Praktische Einführung für Wirtschaftswissenschaftler. 3. Auflage: Dr. Th. Gabler Verlag; 2000.

eustar: eustar - eular scleroderma trials and research. Available online at <http://www.eustar.org/index.php?module=ContentExpress&func=display&ceid=40&meid=25>, checked on 8/04/2013.

Ferri C; Valentini G; Cozzi F et al.: Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)*; 2002. 81 (2), pp. 139–153.

Folwaczny C; Laritz M; Meurer M et al.: Effects of various prokinetic drugs on gastrointestinal transit times in patients with progressive systemic scleroderma. *Z Gastroenterol*; 1997. 35 (10), pp. 905–912.

Folwaczny C; Voderholzer W; Riepl RL; Schindlbeck N: Clinical aspects, pathophysiology, diagnosis and therapy of gastrointestinal manifestations of progressive systemic scleroderma. *Z Gastroenterol*; 1996. 34 (8), pp. 497–508.

Fynne L; Worsoe J; Laurberg S; Krogh K: Faecal incontinence in patients with systemic sclerosis: is an impaired internal anal sphincter the only cause? *Scand J Rheumatol*; 2011. 40 (6), pp. 462–466.

Galluccio F; Walker UA; Nihtyanova S et al.: Registries in systemic sclerosis: a worldwide experience. *Rheumatology (Oxford)*; 2011. 50 (1), pp. 60–68.

Ganz RA; Peters JH; Horgan S et al.: Esophageal Sphincter Device for Gastroesophageal Reflux Disease. *N Engl J Med*; 2013. 368 (8), pp. 719–727.

Genth E; Krieg T: Systemische Sklerose - Diagnose und Klassifikation. *Z Rheumatol*; 2006. 65 (4), pp. 268–274.

Giordano M; Valentini G; Migliaresi S; Picillo U; Vatti M: Different antibody patterns and different prognoses in patients with scleroderma with various extent of skin sclerosis. *J Rheumatol*; 1986. 13 (5), pp. 911–916.

Giovannetti A; Rosato E; Renzi C et al.: Analyses of T cell phenotype and function reveal an altered T cell homeostasis in systemic sclerosis. Correlations with disease severity and phenotypes. *Clin Immunol*; 2010. 137 (1), pp. 122–133.

Groen PC de; Lubbe DF; Hirsch LJ et al.: Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med*; 1996. 335 (14), pp. 1016–1021.

- Gyger G; Baron M: Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis, and management. *Curr Rheumatol Rep*; 2012. 14 (1), pp. 22–29.
- Hachulla E; Launay D: Diagnosis and classification of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol*; 2011. 40 (2), pp. 78–83.
- Hamaguchi Y: Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol*; 2010. 37 (1), pp. 42–53.
- Harrison E; Herrick AL; McLaughlin JT; Lal S: Malnutrition in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*; 2012. 51 (10), pp. 1747–1756.
- Hassoun PM: Lung involvement in systemic sclerosis. *Presse Med*; 2011. 40 (1 Pt 2), pp. e3-e17.
- Hendel L; Hage E; Hendel J; Stentoft P: Omeprazole in the long-term treatment of severe gastro-oesophageal reflux disease in patients with systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther*; 1992. 6 (5), pp. 565–577.
- Herdegen, Thomas; Böhm, Ruwen: *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. 328 Tabellen. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2008.
- Herrick A; Lunt M; Whidby N et al.: Observational study of treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *J Rheumatol*; 2010. 37 (1), pp. 116–124.
- Hugle T; Schuetz P; Daikeler T et al.: Late-onset systemic sclerosis--a systematic survey of the EULAR scleroderma trials and research group database. *Rheumatology (Oxford)*; 2011. 50 (1), pp. 161–165.
- Hunzelmann N; Genth E; Krieg T et al.: The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology*; 2008. 47 (8), pp. 1185–1192.
- Hunzelmann N; Moinzadeh P; Genth E et al.: High frequency of corticosteroid and immunosuppressive therapy in patients with systemic sclerosis despite limited evidence for efficacy. *Arthritis Res Ther*; 2009. 11 (2), pp. R30.
- Hunzelmann N; Risteli J; Risteli L et al.: Circulating type I collagen degradation products: a new serum marker for clinical severity in patients with scleroderma? *Br J Dermatol*; 1998. 139 (6), pp. 1020–1025.
- Janssen, J.; Laatz, W.: *Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows: Eine anwendungsorientierte Einführung in das Basissystem und das Modul Exakte Tests*: Springer London; 2007.
- Jaovisidha K; Csuka ME; Almagro UA; Soergel KH: Severe gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: report of five cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*; 2005. 34 (4), pp. 689–702.
- Jewett LR; Razykov I; Hudson M; Baron M; Thombs BD: Prevalence of current, 12-month and lifetime major depressive disorder among patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*; 2012. 52 (4), pp. 669–675.
- Jinnin M: Mechanisms of skin fibrosis in systemic sclerosis. *J Dermatol*; 2010. 37 (1), pp. 11–25.
- Kleinert S; Tony HP; Kneitz C: Systemische Sklerose. *Internist (Berl)*; 2006. 47 (10), pp. 1051–1061.

Kondo K; Okada T; Matsui T et al.: Establishment and characterization of a human B cell line from the lung tissue of a patient with scleroderma; extraordinary high level of IL-6 secretion by stimulated fibroblasts. *Cytokine*; 2001. 13 (4), pp. 220–226.

Konrad-Dalhoff I; Baunack AR; Ramsch KD et al.: Effect of the calcium antagonists nifedipine, nitrendipine, nimodipine and nisoldipine on oesophageal motility in man. *Eur J Clin Pharmacol*; 1991. 41 (4), pp. 313–316.

Kowal-Bielecka O; Landewe R; Avouac J et al.: EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Annals of the Rheumatic Diseases*; 2009. 68 (5), pp. 620–628.

Krieg, T.: German Network for Systemic Scleroderma: Handbuch.

Krieg T; Hunzelmann N: Aktuelle pathophysiologische Aspekte der systemischen Sklerose. *Z. Rheumatol*; 2006. 65 (4), pp. 275–278.

Kuryliszyn-Moskal A; Klimiuk PA; Sierakowski S: Soluble adhesion molecules (sVCAM-1, sE-selectin), vascular endothelial growth factor (VEGF) and endothelin-1 in patients with systemic sclerosis: relationship to organ systemic involvement. *Clin Rheumatol*; 2005. 24 (2), pp. 111–116.

Launay D; Hachulla E: Atteintes cardiaques et pulmonaires sclerodermiques. *Rev Prat*; 2002. 52 (17), pp. 1901–1907.

LeRoy EC et al.: Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*; 1988. (15), pp. 202–205.

Liakakos T; Karamanolis G; Patapis P; Misiakos EP: Gastroesophageal reflux disease: medical or surgical treatment? *Gastroenterol Res Pract*; 2009. 2009, p. 371580.

Liu X; Li M; Xu D et al.: Prevalence and clinical importance of gastroesophageal reflux in Chinese patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*; 2012. 30 (2 Suppl 71), pp. S60-6.

Lock G; Holstege A; Lang B; Scholmerich J: Gastrointestinal manifestations of progressive systemic sclerosis. *Am J Gastroenterol*; 1997. 92 (5), pp. 763–771.

Maganti K; Onyemere K; Jones MP: Oral erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: a systematic review. *Am J Gastroenterol*; 2003. 98 (2), pp. 259–263.

Manetti M; Neumann E; Milia AF et al.: Severe fibrosis and increased expression of fibrogenic cytokines in the gastric wall of systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum*; 2007. 56 (10), pp. 3442–3447.

Manetti M; Neumann E; Müller A et al.: Endothelial/lymphocyte activation leads to prominent CD4+ T cell infiltration in the gastric mucosa of patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*; 2008. 58 (9), pp. 2866–2873.

Manger, Bernhard: Checkliste Rheumatologie. 3. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2005.

Maricq HR; Weinberger AB; LeRoy EC: Early detection of scleroderma-spectrum disorders by in vivo capillary microscopy: a prospective study of patients with Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol*; 1982. 9 (2), pp. 289–291.

Marie I: Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med*; 2006. 35 (12 Pt 2), pp. 1952–1965.

- Marie I: Barrett's oesophagus in systemic sclerosis: author's reply. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*; 2007. 25 (7), pp. 858–859.
- Marie I; Dominique S; Levesque H et al.: Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*; 2001a. 45 (4), pp. 346–354.
- Marie I; Ducrotte P; Denis P; Hellot MF; Levesque H: Oesophageal mucosal involvement in patients with systemic sclerosis receiving proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther*; 2006. 24 (11-12), pp. 1593–1601.
- Marie I; Ducrotte P; Denis P; Menard JF; Levesque H: Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*; 2009. 48 (10), pp. 1314–1319.
- Marie I; Levesque H; Ducrotte P et al.: Gastric involvement in systemic sclerosis: a prospective study. *Am J Gastroenterol*; 2001b. 96 (1), pp. 77–83.
- Marie I; Levesque H; Ducrotte P; Courtois H: Involvement of the small intestine in systemic scleroderma. *Rev Med Interne*; 1999. 20 (6), pp. 504–513.
- Marshall JK: The gastrointestinal tolerability and safety of oral bisphosphonates. *Expert Opin Drug Saf*; 2002. 1 (1), pp. 71–78.
- Martens, J.: Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows. 2. Auflage: Oldenbourg Wissenschaftsverlag; 2003.
- Mayes MD: Epidemiology of systemic sclerosis and related diseases. *Current Opinion in Rheumatology*; 1997. 9 (6), pp. 557–561.
- Mayes MD: Scleroderma epidemiology. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*; 2003. 29 (2), pp. 239–254.
- McGregor AR; Watson A; Yunis E et al.: Familial clustering of scleroderma spectrum disease. *Am J Med*; 1988. 84 (6), pp. 1023–1032.
- Medsger TA: Epidemiology of systemic sclerosis. *Clin Dermatol*; 1994. 12 (2), pp. 207–216.
- Meier FM; Frommer KW; Dinser R et al.: Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Annals of the Rheumatic Diseases*; 2012. 71 (8), pp. 1355–1360.
- Meurer M; Scharf A; Luderschmidt C; Braun-Falco O: Centromere antibodies and antibodies against Scl 70 nucleoprotein in progressive systemic scleroderma. Diagnostic and prognostic significance. Zentromerantikörper und Antikörper gegen Scl-70-Nucleoprotein bei progressiver systemischer Sklerodermie. Diagnostische und prognostische Bedeutung. *Dtsch Med Wochenschr*; 1985. 110 (1), pp. 8–14.
- Meyer O: Syndrome CREST. *Ann Med Interne (Paris)*; 2002. 153 (3), pp. 183–188.
- Mora GF: Systemic sclerosis: environmental factors. *J Rheumatol*; 2009. 36 (11), pp. 2383–2396.
- Mozaffari S; Nikfar S; Abdollahi M: Metabolic and toxicological considerations for the latest drugs used to treat irritable bowel syndrome. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*; 2013. 9 (4), pp. 403–421.
- Müller-Ladner U; Distler O; Ibba-Manneschi L; Neumann E; Gay S: Mechanisms of vascular damage in systemic sclerosis. *Autoimmunity*; 2009. 42 (7), pp. 587–595.

Müller-Ladner, Ulf: Akrale Ischämiesyndrome: vom Raynaud-Syndrom zur systemischen Sklerose. 2. Auflage. Bremen: Uni-Med Verlag; 2009.

Muro Y; Sugiura K; Nitta Y et al.: Scoring of reflux symptoms associated with scleroderma and the usefulness of rabeprazole. *Clin Exp Rheumatol*; 2009. 27 (3 Suppl 54), pp. 15–21.

Nietert PJ; Mitchell HC; Bolster MB et al.: Correlates of depression, including overall and gastrointestinal functional status, among patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*; 2005. 32 (1), pp. 51–57.

Ohtsuka T; Yamazaki S: Increased prevalence of human parvovirus B19 DNA in systemic sclerosis skin. *Br J Dermatol*; 2004. 150 (6), pp. 1091–1095.

Papasavas PK; Keenan RJ; Yeane WW et al.: Effectiveness of laparoscopic fundoplication in relieving the symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD) and eliminating antireflux medical therapy. *Surg Endosc*; 2003. 17 (8), pp. 1200–1205.

Poormoghim H; Lucas M; Fertig N; Medsger TA, JR: Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum*; 2000. 43 (2), pp. 444–451.

Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee; 1980. *Arthritis Rheum* 23 (5), pp. 581–590.

Prof. Dr. Nicolas Hunzelmann (Ed.): Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie - DNSS. Available online at <http://www.sklerodermie.info/dnsscontent/m1/k2/k23/index.aspx>, checked on 8/04/2013.

Raghu G; Freudenberger TD; Yang S et al.: High prevalence of abnormal acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*; 2006. 27 (1), pp. 136–142.

Rasch, B.; Friese, M.; Hofmann, W.J; Naumann, E.: Quantitative Methoden 2. Einführung in die Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler. 2. Auflage: Springer Verlag; 2006.

Renz-Polster, Herbert: Basislehrbuch Innere Medizin. 4. Auflage. München; Jena: Elsevier, Urban & Fischer; 2008.

Riemekasten G; Philippe A; Nather M et al.: Involvement of functional autoantibodies against vascular receptors in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*; 2011. 70 (3), pp. 530–536.

Saar P; Müller A; Noehte M et al.: Evaluation des Pilotfragebogens zu Art und Ausmaß der gastrointestinalen Beteiligung bei Patienten mit systemischer Sklerose (limitiert/diffus) im Rahmen des Deutschen Netzwerks für systemische Sklerodermie. *Z Rheumatol*; 2006. 61 (1).

Saar P; Müller-Ladner U: Die systemische Sklerose -Eine rheumatologische Herausforderung. *Z Rheumatol*; 2006. 65 (5), pp. 429-38; quiz 439-40.

Saar P; Schmeiser T; Tarnier IH; Müller-Ladner U: Gastrointestinale Beteiligung bei systemischer Sklerose. Eine häufig verharmloste Komplikation. *Hautarzt*; 2007. 58 (10), pp. 844–850.

- Sadik HY; Moore TL; Vail A et al.: Lack of effect of 8 weeks atorvastatin on microvascular endothelial function in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*; 2010. 49 (5), pp. 990–996.
- Sairam K; Kulinskaya E; Hanbury D; Boustead G; McNicholas T: Oral sildenafil (Viagra) in male erectile dysfunction: use, efficacy and safety profile in an unselected cohort presenting to a British district general hospital. *BMC Urol*; 2002. 2, p. 4.
- Schmeiser T; Saar P; Jin D et al.: Profile of gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int*; 2012. 32 (8), pp. 2471–2478.
- Sekiguchi T; Horikoshi T; Nishioka T; Kusano M: Clinical effect of proton pump inhibitors on reflux esophagitis. *Nippon Rinsho*; 1992. 50 (1), pp. 131–137.
- Sharif R; Mayes MD; Tan FK et al.: IRF5 polymorphism predicts prognosis in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*; 2012. 71 (7), pp. 1197–1202.
- Sharp GC; Irvin WS; May CM et al.: Association of antibodies to ribonucleoprotein and Sm antigens with mixed connective-tissue disease, systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *N Engl J Med*; 1976. 295 (21), pp. 1149–1154.
- Shima Y; Kuwahara Y; Murota H et al.: The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology*; 2010. 49 (12), pp. 2408–2412.
- Sjögren RW: Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum*; 1994. 37 (9), pp. 1265–1282.
- Sjögren RW: Gastrointestinal features of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*; 1996. 8 (6), pp. 569–575.
- Sklerodermie Selbsthilfe e.V.: Sklerodermie Selbsthilfe e.V. Available online at <http://www.sklerodermie-selbsthilfe.de/sklerodermie-selbsthilfe-e.v.html>, checked on 8/04/2013.
- Steen VD; Medsger T: Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum*; 1998. 41 (9), pp. 1613–1619.
- Szamosi S; Szekanecz Z; Szucs G: Gastrointestinal manifestations in Hungarian scleroderma patients. *Rheumatol Int*; 2006. 26 (12), pp. 1120–1124.
- Szucs G; Szekanecz Z; Zilahi E et al.: Systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap syndrome: a unique combination of features suggests a distinct genetic, serological and clinical entity. *Rheumatology (Oxford)*; 2007. 46 (6), pp. 989–993.
- Tamby MC; Chanseaud Y; Guillevin L; Mouthon L: New insights into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*; 2003. 2 (3), pp. 152–157.
- Thombs BD; Hudson M; Taillefer SS; Baron M: Prevalence and clinical correlates of symptoms of depression in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*; 2008. 59 (4), pp. 504–509.
- Thonhofer R; Siegel C; Trummer M; Graninger W: Early endoscopy in systemic sclerosis without gastrointestinal symptoms. *Rheumatol Int*; 2012. 32 (1), pp. 165–168.
- Thoua NM; Abdel-Halim M; Forbes A; Denton CP; Emmanuel AV: Fecal incontinence in systemic sclerosis is secondary to neuropathy. *Am J Gastroenterol*; 2012. 107 (4), pp. 597–603.

Tsertsvadze A; Yazdi F; Fink HA et al.: Oral sildenafil citrate (viagra) for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of harms. *Urology*; 2009. 74 (4), pp. 831-836.e8.

van den Hoogen F: Behandlung der systemischen Sklerose. *Z Rheumatol*; 2006. 65 (4), pp. 306, 308-10.

van den Hoogen F; Dinesh Khanna; Jaap Fransen et al.: Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An ACR-EULAR Collaborative Initiative. *Late Breaking Abstract ACR Annual Meeting*; 2012.

van der Slot AJ; Am Zuurmond; Bardoel AF et al.: Identification of PLOD2 as telopeptide lysyl hydroxylase, an important enzyme in fibrosis. *J Biol Chem*; 2003. 278 (42), pp. 40967-40972.

Vaughan TL; Farrow DC; Hansten PD et al.: Risk of esophageal and gastric adenocarcinomas in relation to use of calcium channel blockers, asthma drugs, and other medications that promote gastroesophageal reflux. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 1998. 7 (9), pp. 749-756.

Walker KM; Pope J: Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails--a consensus of systemic sclerosis experts. *Semin Arthritis Rheum*; 2012. 42 (1), pp. 42-55.

Wang S; Lan J; Chen D et al.: Effects of cisapride on colonic transit in patients with progressive systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*; 2002. 21 (4), pp. 271-274.

Weber P; Ganser G; Frosch M et al.: Twenty-four hour intraesophageal pH monitoring in children and adolescents with scleroderma and mixed connective tissue disease. *J Rheumatol*; 2000. 27 (11), pp. 2692-2695.

Wipff J; Coriat R; Masciocchi M et al.: Outcomes of Barrett's oesophagus related to systemic sclerosis: a 3-year EULAR Scleroderma Trials and Research prospective follow-up study. *Rheumatology (Oxford)*; 2011. 50 (8), pp. 1440-1444.

Wollheim FA: Classification of systemic sclerosis. Visions and reality. *Rheumatology (Oxford)*; 2005. 44 (10), pp. 1212-1216.

Zöfel, P.: Statistik verstehen. 1. Auflage: Addison-Wesley Verlag; 2001.

Zuber JP; Spertini F: Immunological basis of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*; 2006. 45 Suppl 3, pp. iii23-5.

8 Anhang

8.1 Verwendete Formulare

DNSS Expertenzentrum C4 Gastroenterologie Giessen

Projektleiter: Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner

Richtlinien zur organspezifischen Diagnostik bei SSc Patienten: **Gastroenterologie**

DNSS Zentrumsnummer: _____ (wird durch Arzt eingetragen)

DNSS Patientennummer: _____ (wird durch Arzt eingetragen)

Teil 1 Anamnese:

Ausfüllen des organspezifischen Fragebogens:

Patientenfragebogen

Beteiligung des Gastrointestinaltrakts

Seit wann haben Sie Beschwerden aufgrund der Raynaud-Symptomatik?

(Kälteempfindlichkeit der Finger, Änderung der Farbe (weiß/blau))

_____ (Monat/Jahr)

Seit wann haben Sie Beschwerden aufgrund der Hautverdickung?

_____ (Monat/Jahr)

Seit wann werden Sie aufgrund der Sklerodermie ärztlich betreut?

_____ (Monat/Jahr)

Seit wann werden Sie aufgrund der Magen-Darm-Beschwerden ärztlich betreut?

_____ (Monat/Jahr)

Seit wann haben Sie eine störende Veränderung an Ihrem Magen-Darm-Trakt (Speiseröhre, Magen, Darm, Stuhlgang etc.)?

> 10 Jahre 2-10 Jahre 1-2 Jahre 6-12 Monate 3-6 Monate weniger als 3 Monate
? ??? ? ? ? ?

Wie würden Sie in wenigen Worten diese Veränderung(en) beschreiben?

Rauchen Sie? ?ja ?gelegentlich (weniger als 2 Zigaretten pro Tag) ?nein

Trinken Sie täglich mehr als eine Flasche Bier oder ein Glas Wein? ?ja ?gelegentlich ?nein

Wieviel Kalorien nehmen Sie täglich etwa zu sich _____

Wieviel Kg haben Sie in den letzten 3 Monaten

zugenommen _____ (kg)/abgenommen _____ (kg)

Meine Grösse _____ (cm)

Mein Körpergewicht _____ (kg)

Wie häufig leiden Sie unter.....

Sodbrennen tagsüber dauernd?- täglich?- mehrmals wöchentlich?- einige Tage im Monat?- selten?- nie?

Sodbrennen nachts dauernd?- täglich?- mehrmals wöchentlich?- einige Tage im Monat?- selten?- nie?

Husten/rauhe Stimme	dauernd?- täglich?- mehrmals wöchentlich?- einige Tage im Monat?- selten?- nie?
Magenbeschwerden	dauernd?- täglich?- mehrmals wöchentlich?- einige Tage im Monat?- selten?- nie?
Erbrechen	dauernd?- täglich?- mehrmals wöchentlich?- einige Tage im Monat?- selten?- nie?
Übelkeit	dauernd?- täglich?- mehrmals wöchentlich?- einige Tage im Monat?- selten?- nie?
Blähungen	dauernd?- täglich?- mehrmals wöchentlich?- einige Tage im Monat?- selten?- nie?
Durchfall	dauernd?- täglich?- mehrmals wöchentlich?- einige Tage im Monat?- selten?- nie?
Inkontinenz (unfreiwilliger Stuhlabgang)	dauernd?- täglich?- mehrmals wöchentlich?- einige Tage im Monat?- selten?- nie?
Verstopfung	dauernd?- täglich?- mehrmals wöchentlich?- einige Tage im Monat?- selten?- nie?

Mit welchen Medikamenten werden Sie für die Sklerodermie derzeit behandelt?

Mit welchen Medikamenten wurden und werden Sie für die Magen-Darm-Beschwerden behandelt?

? Protonenpumpenhemmer

(z.B. Omeprazol, Pantoprazol, Nexium) nie?- vor mehr als 1 Jahr? -in den letzten 12 Monaten?- derzeit?

Hat mir geholfen ja? nein? manchmal?

? H2-Blocker

(z.B. Ranitidin) nie?- vor mehr als 1 Jahr? -in den letzten 12 Monaten?- derzeit?

Hat mir geholfen ja? nein? manchmal?

? Schleimhautschutz

(z.B. Ulcogant, Riopan, Maalox) nie?- vor mehr als 1 Jahr? -in den letzten 12 Monaten?- derzeit?

Hat mir geholfen ja? nein? manchmal?

? Motilitätsfördernde Mittel

(z.B. Paspertin, MCP) nie?- vor mehr als 1 Jahr? -in den letzten 12 Monaten?- derzeit?

Hat mir geholfen ja? nein? manchmal?

? Verstopfungsmittel

(z.B. Dulcolax, Bifiteral) nie?- vor mehr als 1 Jahr? -in den letzten 12 Monaten?- derzeit?

Hat mir geholfen ja? nein? manchmal?

? Durchfallmittel (z.B. Imodium,)	nie?- vor mehr als 1 Jahr? -in den letzten 12 Monaten?- derzeit?		
Hat mir geholfen	ja?	nein?	manchmal?
? Pflanzliche Mittel (z.B. _____)	nie?- vor mehr als 1 Jahr? -in den letzten 12 Monaten?- derzeit?		
Hat mir geholfen	ja?	nein?	manchmal?
? Homöopathika (z.B. _____)	nie?- vor mehr als 1 Jahr? -in den letzten 12 Monaten?- derzeit?		
Hat mir geholfen	ja?	nein?	manchmal?
? Entspannungsmethoden (z.B. Biofeedback, _____)	nie?- vor mehr als 1 Jahr? -in den letzten 12 Monaten?- derzeit?		
Hat mir geholfen	ja?	nein?	manchmal?

Magen-Darm-Beteiligung bei rheumatischen Erkrankungen

Kontrollpatientengruppe (wird durch Arzt ausgefüllt)

Diagnose: _____

Alter _____

Mann Frau

Teil 1 Anamnese:

Ausfüllen des organspezifischen Fragebogens:

Patientenfragebogen Beteiligung des Gastrointestinaltrakts

An welcher Art von Rheuma leiden Sie? (bitte ankreuzen)

Rheumatoide Arthritis Psoriasisarthritis M. Bechterew systemischer Lupus erythematodes o.ä.

Seit wann haben Sie Beschwerden aufgrund dieser Erkrankung ?

_____ (Monat/Jahr)

Seit wann werden Sie deswegen ärztlich betreut ?

_____ (Monat/Jahr)

Werden Sie aufgrund von Magen-Darm-Beschwerden ärztlich betreut ?

Ja **Nein**

Wenn ja, seit wann?

_____ (Monat/Jahr)

Seit wann haben Sie eine störende Veränderung an Ihrem Magen-Darm-Trakt (Speiseröhre, Magen, Darm, Stuhlgang etc.) ?

> 10 Jahre 2-10 Jahre 1-2 Jahre 6-12 Monate 3-6 Monate weniger als 3 Monate

Wie würden Sie in wenigen Worten diese Veränderung(en) beschreiben ?

Rauchen Sie ? ja gelegentlich nein

Trinken Sie täglich mehr als eine Flasche Bier oder ein Glas Wein ? ja gelegentlich nein

Wieviel Kalorien nehmen Sie täglich etwa zu sich _____

Wieviel Kg haben Sie in den letzten 3 Monaten

zugenommen _____ (kg) / abgenommen _____ (kg)

Meine Grösse _____ (cm)

Mein Körpergewicht _____ (kg)

Wie häufig leiden Sie unter.....

Sodbrennen tagsüber dauernd täglich mehrmals wöchentlich einige Tage im Monat selten nie

Sodbrennen nachts	dauernd• - täglich• - mehrmals wöchentlich• - einige Tage im Monat• - selten• - nie•
Husten/rauhe Stimme	dauernd• - täglich• - mehrmals wöchentlich• - einige Tage im Monat• - selten• - nie•
Magenbeschwerden	dauernd• - täglich• - mehrmals wöchentlich• - einige Tage im Monat• - selten• - nie•
Erbrechen	dauernd• - täglich• - mehrmals wöchentlich• - einige Tage im Monat• - selten• - nie•
Übelkeit	dauernd• - täglich• - mehrmals wöchentlich• - einige Tage im Monat• - selten• - nie•
Blähungen	dauernd• - täglich• - mehrmals wöchentlich• - einige Tage im Monat• - selten• - nie•
Durchfall	dauernd• - täglich• - mehrmals wöchentlich• - einige Tage im Monat• - selten• - nie•
Inkontinenz (unfreiwilliger Stuhlabgang)	dauernd• - täglich• - mehrmals wöchentlich• - einige Tage im Monat• - selten• - nie•
Verstopfung	dauernd• - täglich• - mehrmals wöchentlich• - einige Tage im Monat• - selten• - nie•

Mit welchen Medikamenten werden Sie für die rheumatische Erkrankung derzeit behandelt?

Mit welchen Medikamenten wurden und werden Sie für die Magen-Darm-Beschwerden behandelt ?

Protonenpumpenhemmer

(z.B. Antra, Nexium, Pantozol) nie• - vor mehr als 1 Jahr• - in den letzten 12 Monaten• - derzeit•
Hat mir geholfen ja• nein• manchmal•

H2-Blocker

(z.B. Ranitidin/Zyloric) nie• - vor mehr als 1 Jahr• - in den letzten 12 Monaten• - derzeit•
Hat mir geholfen ja• nein• manchmal•

Schleimhautschutz

(z.B. Ulcogant, Riopan, Maalox) nie• - vor mehr als 1 Jahr• - in den letzten 12 Monaten• - derzeit•
Hat mir geholfen ja• nein• manchmal•

Motilitätsfördernde Mittel

(z.B. Paspertin, Erythromycin) nie• - vor mehr als 1 Jahr• - in den letzten 12 Monaten• - derzeit•
Hat mir geholfen ja• nein• manchmal•

Verstopfungsmittel

(z.B. Dulcolax, _____) nie• - vor mehr als 1 Jahr• - in den letzten 12 Monaten• - derzeit•
Hat mir geholfen ja• nein• manchmal•

Durchfallmittel

(z.B. Imodium, _____) nie• - vor mehr als 1 Jahr• - in den letzten 12 Monaten• - derzeit•
Hat mir geholfen ja• nein• manchmal•

Pflanzliche Mittel

(z.B. _____) nie-- vor mehr als 1 Jahr· -in den letzten 12 Monaten-- derzeit·
Hat mir geholfen ja· nein· manchmal·

Homöopathika

(z.B. _____) nie-- vor mehr als 1 Jahr· -in den letzten 12 Monaten-- derzeit·
Hat mir geholfen ja· nein· manchmal·

Entspannungsmethoden

(z.B. Biofeedback, _____) nie-- vor mehr als 1 Jahr· -in den letzten 12 Monaten-- derzeit·
Hat mir geholfen ja· nein· manchmal·

8.2 Publikationsverzeichnis

- 09/2011** Posterpräsentation auf dem DGRH- Jahreskongress, München:
 Stroheck C, Meier FM, {...} Müller-Ladner U. Gastrointestinale Beteiligung bei systemischer Sklerose (SSc) im Vergleich zu anderen rheumatischen Erkrankungen.
 Z Rheumatol 2011;70(Suppl 1):39
- 11/2011** Posterpräsentation auf dem ACR-Jahreskongress, Chicago:
 Stroheck C, Meier FM, {...} Müller-Ladner U. Clinical Features of Gastrointestinal Involvement in Patients with Systemic Sclerosis.
 Arthritis Rheum 2011;63(10):S569
- 09/2012** Posterpräsentation auf dem DGRH-Jahreskongress, Bochum:
 Stroheck C, Meier FM, Müller-Ladner U. Verlaufsbeurteilung gastrointestinaler Beschwerden bei Patienten mit Systemischer Sklerose - eine Beobachtungsstudie
 Z Rheumatol 2012;71(Suppl 2):149

8.3 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Stuttgart, den 22. April 2013

Christiane Strohbeck

8.4 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Prof. Dr. Müller-Ladner herzlich für die Überlassung des Themas meiner Doktorarbeit, seine stete Unterstützung und die hervorragende Betreuung danken. Mit Dr. Florian Meier hat er mir einen Betreuer zur Seite gestellt, wie man ihn sich besser nicht wünschen kann. Seine Anregungen, Hilfestellungen und letztendlich Korrekturen haben einen wichtigen Teil zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen, vielen Dank! Weiterhin gilt mein Dank allen Mitarbeitern der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, insbesondere Julia Marsteller, die mich stets freundlich unterstützt haben.

Beim Deutschen Netzwerk für Systemische Sklerose (DNSS), den teilnehmenden Zentren und ihren Mitarbeitern. Prof. Dr. G. Riemekasten (Berlin), Prof. Dr. N. Hunzelmann, Frau Fehr und Frau Torbahn (Köln), Dr. A. Himself (Frankfurt), PD Dr. C. Pfeiffer (Ulm), Dr. I. Herrgott (Münster), PD Dr. J. Distler (Erlangen), Dr. O. Distler (Zürich), PD Dr. M. Seidel (Bonn), PD Dr. N. Blank und Frau Funkert (Heidelberg) und allen teilnehmenden Patienten möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit und die Unterstützung bei der Datensammlung bedanken.

Ebenso gilt mein Dank Dr. Johannes Herrmann von der Statistikberatung für die hervorragende Hilfestellung bei der statistischen Auswertung meiner Daten.

Meinen Eltern, Jutta und Eberhard Strohbeck, sowie meinem Bruder Friedrich danke ich für die Hilfe und den Rückhalt während meines Studiums und der Promotion. Das Vertrauen, dass sie immer in mich gesetzt haben, hat mir früh die Möglichkeit gegeben mich selbstständig zu entwickeln und eigene Ziele zu verfolgen.

Zu guter Letzt gilt mein größter Dank Marcel Müller, seine optimistische Denkweise und bedingungslose Geduld haben mir diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht. Sowohl sein Beistand bei technischen Problemen jeder Art, als auch die moralische Unterstützung haben mir vor allem in anstrengenden Zeiten die Zuversicht gegeben, diese Arbeit erfolgreich abschließen zu können.

8.5 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus dieser Version der Arbeit entfernt