

**Vergleichende Therapieeffekte von einmaligem Warmwasser- und
Kohlensäurehandbad auf die akrale Durchblutung bei systemischer
Sklerose.**

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Stefanie Bogensperger, geb. Wannemacher

aus Langen

Gießen 2019

**Vergleichende Therapieeffekte von einmaligem Warmwasser- und
Kohlensäurehandbad auf die akrale Durchblutung bei systemischer
Sklerose.**

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Stefanie Bogensperger, geb. Wannemacher

aus Langen

Gießen 2019

Aus dem Campus Kerckhoff der Justus-Liebig-Universität Gießen
und ihres Fachbereiches Medizin
unter der Leitung von Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner
Professur für internistische Rheumatologie,
Osteologie, physikalische Medizin
Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange

Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange

Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Dursun Gündüz

Tag der Disputation: 15.07.2020

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Zielsetzung der Arbeit	4
2	Das Raynaud-Phänomen	5
2.1	Definition	5
2.2	Das Raynaud-Phänomen bei systemischer Sklerose	7
3	Systemische Sklerodermie	8
3.1	Definition	8
3.2	Ätiologie und Pathogenese.....	9
3.3	Einteilung und Epidemiologie	10
3.4	Diagnosekriterien des American College of Rheumatology (ACR)	12
3.5	Das CREST-Syndrom als Sonderform der systemischen Sklerose	14
3.6	Therapieoptionen des Raynaud-Phänomens	14
3.7	Das Kohlensäurebad.....	16
3.8	Die Kapillarmikroskopie.....	18
3.8a	Normalbefund und Pathologika.....	20
3.9	Sonographie.....	23
3.9a	B-Mode	23
3.9b	Dopplersonographie	24
4	Methodik	27
4.1	Patienten- und Kontrollkollektiv	27
4.2	Studiendesign	29
4.3a	Untersuchungsverfahren Kapillarmikroskopie.....	30
4.3b	Untersuchungsverfahren Sonographie	33
4.4	Datenverarbeitung und Statistik	35
5	Ergebnisse	36
5.1	Durchblutungsmissempfinden / VAS	36
5.2	Ergebnisse Kapillarmikroskopie	37
5.3	Ergebnisse Dopplersonographie	46
6	Diskussion.....	49
6.1	Auswirkungen des Kohlensäurehandbades auf die akrale Durchblutung.....	49
6.2	Kapillarmikroskopie	51
6.3	Dopplersonographie.....	53
6.4	Visuelle Analogskala	54

7	Zusammenfassung.....	56
8	Zusammenfassung in englischer Sprache.....	58
	Publikationen.....	60
	Abkürzungsverzeichnis.....	61
	Abbildungsverzeichnis.....	62
	Literaturverzeichnis	65
	Anhang.....	69

1 Einleitung

"Schon seit uralten Zeiten haben die Gelehrten ihre Aufmerksamkeit einer Erkrankung geschenkt, die sowohl wegen ihrer völlig rätselhaften Ursache, als auch wegen der furchtbaren, oft zum Tode führenden Verunstaltungen, die sie hervorruft, den Ärzten viel zu denken gab. Diese Erkrankung, die mit einer elfenbeinartigen Verhärtung der Haut einhergeht, wurde im Laufe der Zeit mit den verschiedensten Namen belegt (...)."

Bereits Hippokrates beschrieb in einem seiner Werke ("De Epidemiiis"), die Haut eines Atheners, die so verhärtet gewesen sei, dass man sie nicht habe in Falten heben können (Selye 1932).

Bei der systemischen Sklerose (Synonyme: SSc, Sklerodermie) handelt es sich um eine in ihrem klinischen Bild polymorphe und bezüglich des Krankheitsverlaufes heterogene Erkrankung aus der Gruppe der Kollagenosen. 40 bis 200 pro eine Million Erwachsene leiden an der chronisch entzündlichen Autoimmunerkrankung, die durch ihren oft schweren Krankheitsverlauf eine 5-Jahres-Überlebensrate von circa 80% aufweist (Hunzelmann et al. 2005, Hunzelmann et al. 2008).

Typischerweise geht die Erkrankung mit einer Verhärtung des kutanen Bindegewebes einher. Jedoch ist auch ein systemischer Verlauf mit zumeist dem Befall mehrerer Organsysteme (Verdauungstrakt, Herz, Lunge, Nieren) möglich.

Raynaud-Phänomen	>90%
Hautsklerose	>90%
Ösophagusmotilitätsstörung	70%
Arthralgien / Arthritiden	>60%
Lungenfibrose /pulmonal arterielle Hypertonie	>30%
Nierenbeteiligung	etwa 20%
Kardiale Beteiligung	10%

Abb. 1.1 Häufigkeit betroffener Organsysteme bei SSc (P.Saar, U. Müller-Ladner 2006).

Neben der Verkürzung des unteren Zungenbändchens, stellt das (sekundäre) Raynaud-Phänomen, auf das in Kapitel 2 noch genauer eingegangen wird, ein Frühsymptom der Sklerose dar. Am Beispiel dieses Phänomens, das durch Ischämie,

Zyanose und nachfolgende reaktive Hyperämie der Finger und Zehen charakterisiert ist, zeigt sich die durch entzündliche Prozesse und Fibrosierung hervorgerufene Vaskulopathie. Hier kommt es im Krankheitsverlauf zu proliferativen Gefäßveränderungen mit überschießendem Wachstum der Intima, Fibrosierung der Adventitia und in Folge dessen zur Kompression des Gefäßlumens. Im Falle der systemische Sklerose handelt es sich hierbei um eine Mikroangiopathie, vor allem die kleinen Arterien und Kapillaren sind betroffen.

Die Kapillarmikroskopie an der Nagelfalz bietet zusammen mit anderen Verfahren, wie beispielsweise einem Suchtest für antinukleäre Antikörper (ANA), die Möglichkeit einer frühzeitigen Risikoeinschätzung für die spätere Entwicklung einer systemischen Sklerose (Distler und Gay 2010, Avouac et al. 2011).

Die Schwere der Erkrankung variiert von Patient zu Patient sehr. Die von systemischer Sklerose betroffenen Patienten erinnern sich zumeist, bereits in jungen Jahren gerade in der kalten Jahreszeit starke Probleme mit der akralen Durchblutung gehabt zu haben. Bereits in der frühen Erkrankungsphase können Patienten durch beispielsweise digitale Ulzerationen massiv in ihrem alltäglichen Leben eingeschränkt sein. Die Minderdurchblutung und Ulzerationen an Fingern und Füßen können bis hin zur Amputation fortschreiten.

Da sich der Altersgipfel der Erkrankung in der 5. und 6. Lebensdekade zeigt, stellt die frühzeitige Diagnosestellung sowie ein frühestmöglichster Therapiebeginn ein zentrales Ziel in der Rheumatologie dar.

So können bei einer Vielzahl der Erkrankten nicht nur Schmerzen gemindert und Funktionseinschränkungen minimiert werden, sondern in vielen Fällen auch die Arbeitsfähigkeit erhalten oder zumindest Arbeitsunfähigkeitszeiten verkürzt werden (Distler und Gay 2010, Ahmadi-Simab 2011).

Eine Chance zur Heilung der systemischen Sklerose stellen derzeitige Therapieoptionen bislang leider noch nicht da, dennoch haben sich die therapeutischen Möglichkeiten deutlich verbessert.

Die Physikalische Medizin ist hierbei einer der Hauptpfeiler der Behandlung (Lange 2012).

Die Hauptaufgaben der physikalischen Medizin in der Behandlung rheumatischer Erkrankungen fokussieren nach Lange et al. (2007) auf :

- Schmerzlinderung
- Entzündungsdämpfung
- Funktionsverbesserung (Kraft, Beweglichkeit, Koordination)
- Muskeldetonisation
- Verbesserung von Durchblutung und Trophik
- Verhütung und Korrektur von Fehlstellungen
- Einsparung symptomatischer Medikation
- Vor- und Nachbehandlung rheumaorthopädischer Eingriffe
- Verbesserung der körperlichen Reaktionslage

Trotz eines zumeist erforderlichen Zusammenspiels mit anderen Therapieformen, stellt die physikalische Medizin eine eigenständige Säule der Behandlung rheumatischer Erkrankungen dar. Eine eingehende Befunderhebung mit Aufgliederung aller Symptome ist als Basis auch hier unerlässlich (Genth 2006 + 2007).

Bereits in der Dissertationsarbeit "Darstellung der Auswirkung von einmaligen Kohlensäurehaltigen Handbädern bei Patienten mit systemischer Sklerose und Raynaud-Phänomen mittels Doppler und B-Flow Ultraschalltechnik" von Müller-Eschner 2008, zeigte sich die vasoaktive Wirkung kohlenensäurehaltiger Handbäder zur Verbesserung der akralen Durchblutung als signifikant. Es konnte ein kurzfristiger vasodilatativer Effekt mittels verschiedener Ultraschalltechniken nachgewiesen werden. Die Resultate wurden in 2 Publikationen dargestellt (Müller-Eschner et al. 2008 + 2013).

Die Kapillarmikroskopie gewinnt in der Rheumatologie in den letzten Jahren eine immer größere diagnostische Bedeutung und soll, neben dem Verfahren der Dopplersonographie, nun in der folgenden Arbeit als weiteres diagnostisches Verfahren evaluiert werden.

1.1 Zielsetzung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurde der vasoaktive Einfluss eines kohlensäurehaltigen Handbades (CO₂-Bad/Bastian-Bad) auf die akralen Blutgefäße mittels Kapillarmikroskopie und Dopplersonographie, als eine Therapieoption bei systemischer Sklerose mit Raynaud-Phänomen, analysiert.

Ziel der vorliegenden Studie war es Unterschiede in der Darstellbarkeit und Morphologie der Blutgefäße zu bewerten und die Auswirkungen des Kohlensäurehandbades wie auch des Warmwasserhandbades auf die akrale Durchblutung aufzuzeigen.

Hierzu wurden 3 Kollektive untersucht :

1. Patienten mit systemischer Sklerose und sekundärem RP, die ein einmaliges CO₂-Handbad erhielten,
2. Patienten mit systemischer Sklerose und sekundärem RP, die ein einmaliges Warmwasserhandbad erhielten, und
3. eine altersvergleichbare gesunde Kontrollgruppe, die ein einmaliges CO₂-Handbad erhielt.

Sowohl die Kapillarmikroskopie mit der Darstellung kleinster Kapillaren der Nagelfalz, als auch die Darstellung und Ausmessung einer Fingerarterie mittels Dopplerultraschall-Untersuchung wurden als diagnostisches Verfahren zur Differenzierung und Quantifizierung in allen drei Kollektiven herangezogen. Im Vordergrund dieser Arbeit, soll als diagnostisches Verfahren die kapillarmikroskopische Nagelfalzuntersuchung stehen.

2 Das Raynaud-Phänomen

2.1 Definition

Erstbeschreiber des Raynaud-Phänomens (RP) war im Jahr 1862 Auguste G. Maurice Raynaud (*August 1834; †Juni 1881), der in seiner Geburtsstadt Paris eine klassische medizinische Ausbildung absolvierte und bereits 3 Jahre bevor er 1865 seine Befähigung zur ärztlichen Tätigkeit erhielt, mit der These über die lokale Asphyxie und die symmetrische Gangrän der Extremitäten ("Sur l'asphyxie locale et la gangrène symétrique des extrémités") seine Promotion erwarb.

Seine Studie beruhte auf insgesamt 25 Fallbeschreibungen, von denen 8 einen tödlichen Verlauf nahmen. Einer der Verstorbenen zeigte die typische klinische Symptomatik einer Sklerodermieerkrankung. Unter den Betroffenen befanden sich lediglich 5 Männer und auch hier fiel bereits ein gehäufter Krankheitsbeginn zwischen dem 18. und 30. Lebensjahr auf. Im Rahmen dieser Forschung arbeitete Raynaud bereits die Kohärenz von akralen Durchblutungsstörungen und Kollagenosen wie der systemischen Sklerodermie heraus (Hummers et al. 2003, Hirschl 2004, Geyer et al. 2014).

Im Gegensatz zur ursprünglichen Annahme Raynauds, dass das Phänomen einer rein zentralneuronalen Fehlsteuerung mit folglich Konstriktion der Fingerarterie unterliegt, stellte T. Lewis 1929 die noch heute gültige These auf, dass das RP durch eine Vasokonstriktion zustande kommt, deren Genese vorrangig in der Gefäßwand selbst zu finden ist.

Gekennzeichnet ist das RP durch ein anfallartiges Auftreten einer reversiblen, vasospastischen Ischämie mit typischer Weißfärbung durch die hervorgerufene Minderperfusion der Finger und/oder Zehen. Durch die erhöhte Sauerstoffausschöpfung zeigt sich eine nachfolgende Blaufärbung der betroffenen Akren. Darauf folgt nun die Phase der postischämischen Reperfusion mit charakteristischer Rötung aufgrund der eintretenden Hyperämie.

Diese 3 Stadien werden zusammengefasst auch als "Trikolorephänomen" bezeichnet (Hirschl 2004, Distler et al. 2008, Sturm und Kirchmair 2010).

In seiner Pathogenese zu unterscheiden sind das primäre und das sekundäre Raynaud-Phänomen. Während das primäre RP mit 90% wesentlich häufiger auftritt und diesem keine erkennbare Grunderkrankung zuzuordnen ist, lässt sich bei der sekundären Form den charakteristisch vasokonstriktorischen Anfällen eine zugrunde liegende Erkrankung ausmachen. Neben bspw. medikamentös oder traumatisch

bedingten Schädigungen der Gefäße als mögliche Ursache, sind Kollagenosen und verschiedene Gefäß- und hämatologische Erkrankungen, die zu einer verminderten Fluidität des Blutes führen, die am häufigsten in Verbindung gebrachten Erkrankungen. Die vasospastischen Kontrakturen werden neben psychischen Stress vor allem durch Kälteexposition und somit, sollte keine berufsbedingte Kälteexposition ganzjährig vorliegen, vermehrt zu Beginn der kalten Jahreszeit ausgelöst (Heidrich 2008).

Durch verschiedene Medikamente (bspw. Beta-Blocker, Nikotin, Antidepressiva) oder Drogen wie Kokain und andere Designer-Drogen kann es zu einem progredienten Verlauf des RP kommen. Auch das mittlerweile als Berufskrankheit anerkannte Vibrationssyndrom, bei dem bei Maschinenarbeit Schwingungsfrequenzen von 100-200 Hz übertragen werden, kann ein RP induzieren.

Ebenso können neurogene Irritationen oder periphere Gefäßverschlüsse, wie beispielsweise bei Schultergürtelsyndromen ein RP hervorrufen (Caspary und Creutzig 2006).

Das Manifestationsalter liegt im Falle des primären RP in der Regel zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr, Frauen bzw. Mädchen sind hier vorrangig betroffen. Eine familiäre Häufung in der Verwandtschaft 1. Grades ist mit ungefähr 30% ebenfalls nachgewiesen. Kennzeichnend im Gegensatz zum sekundären RP ist das symmetrische Auftreten der vasospastischen Attacken. Die kapillarmikroskopische Untersuchung bleibt hier unauffällig, auch lassen sich weder erhöhte Entzündungswerte noch erhöhte Messwerte antinukleärer Antikörper nachweisen. Neben kleineren Studien zeigte auch die klinische Erfahrung eine Abnahme der Intensität der Symptomatik bei Patienten mit primärem RP mit zunehmendem Alter (Spencer-Green 1998, Caspary und Creutzig 2006, Distler et al. 2008).

In einer 10 Artikel und 600 Patienten umfassenden Metaanalyse ergab sich unter anderem, dass 13% des Kollektivs mit ursprünglicher Diagnose eines primären Raynaud Phänomens im Verlauf an einer Kollagenose erkrankten. Im Mittel betrug der Zeitraum von der Diagnosestellung des primären RP bis zur letztendlichen Diagnose einer Kollagenose 10,4 Jahre. Die gesamte Zeitspanne betrug 0,6 bis 27,9 Jahre. Es zeigte sich, dass die aussagekräftigsten diagnostischen Verfahren zur frühzeitigen Erkennung einer Kollagenose die Nagelfalzkapillarmikroskopie und der Nachweis spezifischer Autoantikörper sind (Spencer-Green 1998).

2.2 Das Raynaud-Phänomen bei systemischer Sklerose

Tritt die Symptomatik eines RP erstmals nach dem 30. Lebensjahres auf, ist das Vorliegen eines sekundären RP sehr wahrscheinlich. Erste Symptome gehen bei 70-80% der Sklerodermie-Patienten der eigentlichen Diagnose der Grunderkrankung bereits Jahre voraus (Caspary und Creutzig 2006).

Die vasospastischen Anfälle sind im Vergleich zum primären RP hier deutlich häufiger und ausgeprägter, ein Restblutfluss mit Minimalversorgung im Anfall bleibt in der Regel im Gegensatz zu Anfällen mit Vasokonstriktion im Rahmen des primären RP nicht vorhanden (Hummers et al. 2003, Caspary und Creutzig 2006).

Zur Charakterisierung des klinischen Bildes zählen neben einem typischerweise asymmetrischen Muster mit Befall nur einzelner Finger, auch Begleitphänomene wie digitale Ulzerationen und vor allem der serologische Befund antinukleärer Antikörper, ebenso wie kapillarmikroskopisch auffällige Gefäßbefunde. Das RP ist hier somit in über 90% der Erkrankungsfälle als auftretendes Frühsymptom anzusehen, das dem im Verlauf der Jahre eher schleichend fortschreitendem Organbefall meist deutlich voraus geht (Sunderkötter und Riemekasten 2006, Hunzelmann 2013).

Während sich bei Gesunden durch Steuerung auf verschiedenen Ebenen (funktionell, neuronal, intravaskulär) ein Gleichgewicht zwischen Vasokonstriktion und Vasodilatation einstellt, verlagert sich dieses bei Erkrankten zu Gunsten der Vasokonstriktion. Die genaue Pathogenese ist auch heute noch weitgehend ungeklärt, jedoch werden lokale Überfunktionen des sympathischen Nervensystems, sowie primär das Gefäß selbst betreffende Faktoren diskutiert. Wie im Weiteren unter Abschnitt 3.6 beschrieben, bilden diese Faktoren, wie beispielsweise eine Störung der NO-Synthese oder die erhöhte Anzahl von Endothelin-Rezeptoren bei Sklerodermie-Patienten, zahlreiche mögliche Angriffspunkte für eine medikamentöse Therapie, die zum aktuellen Zeitpunkt in ihrer Wirksamkeit jedoch noch sehr limitiert beziehungsweise kaum evidenzbasiert sind (Caspary und Creutzig 2006, Distler et al. 2006).

3 Systemische Sklerodermie

3.1 Definition

Bei der systemischen Sklerodermie (SSc) handelt es sich, wie bereits in der Einleitung angedeutet, um eine Multiorgankrankheit, die eine Vielzahl an Varianten bezüglich ihrer klinischen Ausprägung aufweist. Sie ist eine seltene chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung des Bindegewebes, die durch eine überschießende Bildung von Kollagen eine Fibrosierung der Haut, der Gefäße und der inneren Organe verursacht. Eine Sonderform, das CREST-Syndrom, wird im Folgenden gesondert beschrieben (Genth und Krieg 2006, Persa 2015).

Organ	Klinische Symptome	Häufigkeit
Haut	<ul style="list-style-type: none"> • Hautsklerose • Raynaud-Phänomen • Hypomimie • Tabaksbeutelmund • digitale Ulzera 	90%
Lunge	<ul style="list-style-type: none"> • fibrosierende Alveolitis • Lungenfibrose • pulmonal arterielle Hypertonie 	40-80%
Nieren	<ul style="list-style-type: none"> • renale Krisen • arterielle Hypertonie • Nephrosklerose • Proteinurie 	30%
Herz	<ul style="list-style-type: none"> • Myokardfibrose • Perikarditis • Perikardfibrose • Reizleitungsstörungen • Herzinsuffizienz 	10-25%
muskuloskelettales System	<ul style="list-style-type: none"> • Myositis/Myopathie • Arthritis 	variabel 10% 70%
Schleimhäute	Augen, Mund-/Genitalschleimhaut	variabel

Abb. 3.1 Organbeteiligung bei systemischer Sklerodermie (Sticherling 2012).

3.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der systemischen Sklerodermie ist bis heute im Detail weitgehend unbekannt. Durch verschiedene Modellstudien, wie beispielsweise in Tiermodellen mit Mäusen, können zwar kleine Sequenzen der Krankheit erfasst werden, jedoch wird durch die große Varianz in ihrem klinischen Bild, das individuell sehr unterschiedliche Fortschreiten der Erkrankung und die Seltenheit in ihrem Auftreten die Erforschung der komplexen Erkrankung erschwert.

Eine genetische Prädisposition, das heißt eine positive Familienanamnese, ist als wesentlichster Risikofaktor zu sehen. Hier sei das Risiko ebenfalls an SSc zu erkranken, laut M. Sticherling (2012), um das 12-fache im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht.

Desweiteren scheinen diverse Infektionskrankheiten (u.a. CMV, HPV, Toxoplasmose) in der Entstehung der Erkrankung eine gewisse Rolle zu spielen.

Neben Schädigungen am Gefäßsystem und damit verbundenen Durchblutungsstörungen, die beispielsweise durch den Konsum von Nikotin ausgelöst werden, nehmen auch verschiedene andere Umweltschubstanzen Einfluss auf die Entstehung der Erkrankung.

Eine beruflich bedingte Exposition mit beispielsweise organischen Lösungsmitteln und Quarzsalzen werden ebenfalls als krankheitsauslösend diskutiert (Sticherling 2012).

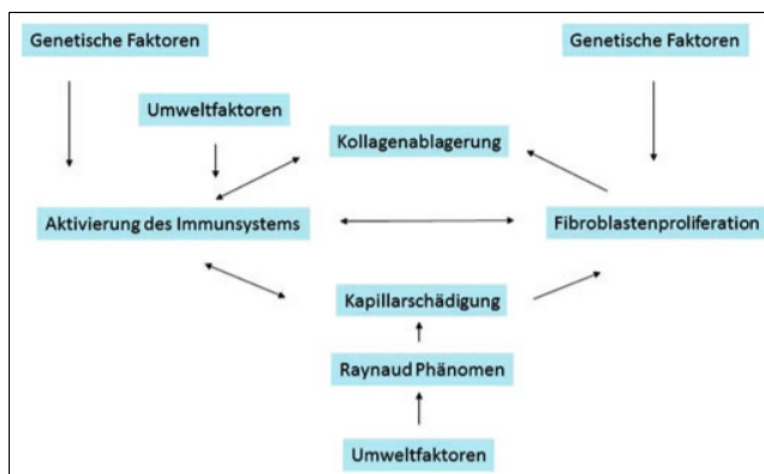


Abb. 3.2 Pathogenese der systemischen Sklerodermie (Sticherling 2012).

Hinsichtlich der Similarität des Krankheitsbildes und der Ähnlichkeit in bestimmten immunologischen Prozessen, wird eine Verwandtschaft der SSc mit Erkrankungen wie

dem Lupus erythematodes, der Dermatomyositis und diversen Mischformen angenommen (Hettenkofer et al. 2003).

Die Pathogenese der SSc wird grundlegend von 3 Prozessen dominiert: der Anhäufung von Bestandteilen der Extrazellulärmatrix, der Störung der zellulären und humoralen Immunantwort und den morphologischen Veränderungen besonders im Bereich der Mikrozirkulation.

Wie bereits erwähnt und am Beispiel des Raynaud-Phänomens ersichtlich, spielen Veränderungen am Gefäßsystem bei der SSc eine entscheidende Rolle. Eine erhöhte Apoptoserate von Endothelzellen auf der einen Seite sowie das Vorhandensein verschiedener Endothelzell-Antikörper und einer gleichzeitig reduzierten Zahl an Endothelzell-Progenitoren auf der anderen Seite, führen zu Schädigungen an den Gefäßen und ermöglichen im Zusammenspiel mit Hypoxie und der erhöhten Expression verschiedener Oberflächenmolekülen eine gesteigerte Abwanderung inflammatorischer Zellen aus der Gefäßwand ins Gewebe. Diese Entzündungsreaktion führt dort zu einer Generierung fibrinogen-stimulierender Wachstumsfaktoren. Sowohl der Transforming-Growth-Factor-beta (TGF β), als auch der Platelet-Derived-Growth-Factor (PDGF), sowie erhöhte Serumspiegel von verschiedenen Interleukinen sind bei betroffenen Patienten in erhöhtem Maße nachgewiesen. Außerdem finden sich bei über 90% der Erkrankten ebenfalls hochspezifische antinukleäre Antikörpern (ANA) (Distler et al. 2004, Mierau und Genth 2006).

3.3 Einteilung und Epidemiologie

Von verschiedenen Arbeitsgruppen wurden vielzählig Klassifikationskriterien auf der Basis von Expertendiagnosen entwickelt, da es bislang weder eine Falldefinition noch entsprechende Diagnosekriterien gibt, die durch ein internationales Komitee akzeptiert oder evaluiert wurden.

Ein Vorschlag und zum jetzigen Zeitpunkt eine der gängigsten Einteilungen der SSc, stammt von LeRoy et al. und nutzt eine deskriptive Einteilung der SSc in eine diffuse kutane (dcSSc) und eine limitierte kutane (lcSSc) Ausprägungsform, wie die folgende Tabelle zeigt.

Systemische Sklerose mit	Diffusem Hautbefall (dsSSc)	Limitiertem Hautbefall (lcSSc)
Raynaud-Phänomen	Innerhalb eines Jahres nach Beginn der Hautveränderungen (Ödem, Sklerose)	Seit Jahren (gelegentlich Jahrzehnten)
Hautbefall	Am Stamm <i>und</i> an den Akren	Ödem, Sklerose, Nekrose begrenzt auf Hände, Füße, Unterarme (akral) oder Gesicht oder fehlend
Organbeteiligung	Oft frühes Auftreten von interstitieller Lungenkrankheit, oligurischem Nierenversagen, diffuser gastrointestinaler Beteiligung und Myokardbeteiligung	Spätes Vorkommen von pulmonaler Hypertonie mit und ohne interstitielle Lungenkrankheit, Trigeminusneuralgie, Hautverkalkungen oder
	Sehnenreiben	Teleangiektasien, Ösophagusmotilitätsstörungen
Kapillarmikroskopie	Dilatierte <i>und</i> destruierte Nagelfalzkapillaren	Dilatierte, selten destruierte Nagelfalzkapillaren
Autoantikörper	Fehlen von Centromer-Antikörpern, Antitopoisomerase I (30%)	Centromer-Antikörper 70-80-%

Abb. 3.3 Einteilung der SSc nach dem Hautbefall (LeRoy et al. 1988).

Die diffuse Form ist charakterisiert durch eine rasche Symptomentwicklung mit frühzeitiger Organbeteiligung, wohingegen sich die limitierte Form der SSc in ihrem klinischen Bild über viele Jahre hin manifestiert (Genth und Krieg 2006).

Studien zeigen, dass die Lebenserwartung bei der dcSSc in der Regel mit einer Fünfjahresüberlebensrate von 50-70% kürzer einzuschätzen ist, als bei der lcSSc (Übersicht bei Genth und Krieg 2006).

Die Krankheitshäufigkeit in der Bevölkerung beträgt etwa 5-20:100.000, während die Anzahl der Neuerkrankungen bei ungefähr 2-5:100.000/ Jahr liegt. Frauen seien deutlich häufiger betroffen als Männer (4-10: 1). Bezüglich des Manifestationsalters der Patienten zeigt sich eine Spitze zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr (Genth und Krieg 2006, Saar und Müller-Ladner 2006).

3.4 Diagnosekriterien des American College of Rheumatology (ACR)

Das American College of Rheumatology setzt sich sowohl aus Fachärzten aus dem Bereich der Rheumatologie, als auch aus Ärzten anderer Fachrichtungen zusammen. Diese Vereinigung erarbeitet weltweit anerkannte Kriterienkataloge zur Einteilung und Klassifikation von rheumatischen Erkrankungen. Im Fall der SSc, werden Major und Minor-Kriterien unterschieden. Gesichert gilt dann eine Diagnose, wenn ein Major-Kriterium oder mindestens 2 Minorkriterien existent sind. Wie bereits angedeutet, ist die Früherkennung der SSc jedoch sehr schwierig, sodass die unten aufgeführten Kriterien wenig sensitiv für eine SSc im Frühstadium sind (<http://dgrh.de/?id=1676>, 29.07.2015, 12:09MEZ).

Major Kriterium:

1. Sklerodermieartige Hautveränderungen proximal der Fingergrundgelenke

Minor- Kriterium:

1. Sklerodaktylie
2. grübchenförmige Narben oder Substanzverlust der distalen Finger- und/oder Zehenweichteile
3. bilaterale basale Lungenfibrose

Abb. 3.4 Diagnosekriterien der progressiven systemische Sklerodermie des ACR (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, <http://dgrh.de/?id=1676>, 08.08.2017, 11:15MEZ).

Im weiter fortgeschrittenen Stadium lassen sich in fast allen Erkrankungsfällen akral betonte Hautveränderungen finden. Zusammen mit weiteren Charakteristika, wie

beispielsweise einer Mikrostomie mit perioraler Fältelung ("Tabaksbeutelmund") zeigt sich die Diagnose häufig bereits als Blickdiagnose.

Die Abbildungen 3.3 bis 3.5 zeigen weitere mögliche äußere Merkmale erkrankter SSc-Patienten. Hierzu zählen neben den sogenannten "Rattenbissnekrosen" und dem Raynaud-Phänomen, auch Gelenkkontrakturen an den Fingern, die aufgrund ihrer schlanken und nach distal leicht spitz zulaufend wirkenden Form als "Madonnenfinger" bezeichnet werden (Kleinert et al. 2006; Saar und Müller-Ladner 2006).



Abb 3.5 a Rattenbissnekrosen
(Kleinert et al. 2006)

b Raynaud-Phänomen mit Trikolore



Abb 3.6 Mikrostomie mit perioraler Fältelung
(Kleinert et al. 2006)



Abb 3.7 "Madonnenfinger", Patient mit diffuser SSc
(Saar und Müller-Ladner 2006)

3.5 Das CREST-Syndrom als Sonderform der systemischen Sklerose

Als eine Sonderform der limitierten SSc und als Bindeglied zur dsSSc gilt das CREST-Syndrom. Es geht typischerweise in seiner Ausprägung mit einer Calcinosis cutis, dem Raynaud-Syndrom, Ösophagusmotilitätsstörungen, Sklerodaktylie, sowie Teleangiektasien einher. Wobei sich auch hier eine deutliche Varianz in der Kombination, Ausprägung und Häufigkeit der einzelnen Manifestationspunkte zeigt (Saar und Müller-Ladner 2006).

3.6 Therapieoptionen des Raynaud-Phänomens

Zur Behandlung der Patienten mit primärem und sekundärem Raynaud-Phänomen existieren zwar eine Vielzahl von Therapieansätzen, jedoch zeigen sie sich hinsichtlich ihrer Wirksamkeit sehr begrenzt.

Im Vordergrund stehen supportive Maßnahmen, die es zunächst auszuschöpfen gilt. Hierzu zählt ein konsequenter Schutz vor Kälteexposition. Hilfsmittel wie speziell isolierte Handschuhe, "Taschenwärmer" oder beheizbare Sohlen liefern hier einen entsprechenden Kälteschutz der betroffenen Extremitäten. Es sollte jedoch auch auf einen ausreichenden Kälteschutz des restlichen Körpers geachtet werden. Weiterhin sollte eine intensivierete Pflege der rissigen Haut mit fettenden Salben regelmäßig erfolgen. Auch eine unbedingte Nikotinkarenz ist den Patienten aufgrund der nachgewiesenen Reduzierung des digitalen Blutflusses durch Nikotin zu empfehlen.

Eine Verschlechterung der Beschwerdesymptomatik bei Einnahme von Beta-Blockern konnte in neueren Studien nicht bestätigt werden, auf die Einnahme sympathomimetischer Medikamente (Pseudoephedrin u.a.) sollte jedoch wegen ihrer gefäßverengenden Wirkung verzichtet werden.

Aufgrund der meist schweren Beeinträchtigungen bei bestehendem sekundärem RP, im Gegensatz zum primären RP, reichen hier alleinige supportive Maßnahmen in der Regel nicht aus und müssen in einer erweiterten Therapie durch nichtmedikamentöse, medikamentöse oder in schwerwiegenden Fällen durch chirurgische Maßnahmen ergänzt werden (Distler et al. 2006, Caspary und Creutzig 2006, Distler 2008).

Im Rahmen eines medikamentösen Therapieansatzes bei beispielsweise gleichzeitig bestehendem Bluthochdruck, können Kalziumantagonisten oder Alpha-Rezeptorblocker angewendet werden. Hinsichtlich der unterschiedlichen Wirkweise

verschiedener Kalziumantagonisten, sollten im Falle eines Raynaud-Phänomens insbesondere Nifedipin, Felodipin und Amlodipin eingesetzt werden, um die Anzahl, sowie auch die Intensität der auftretenden Attacken zu reduzieren. Allerdings sind hier, ebenso wie auch beim Einsatz von Alpha-Rezeptorblockern, die Effekte als lediglich mäßig einzuschätzen (Distler et al. 2006).

Aufgrund seiner gefäßerweiternden Wirkung kann topisch angewendetes Glyceroltrinitrat (Salbe) zu einer lokalen Blutflusssteigerung und somit zu einer kurzfristigen Besserung bei schweren Anfällen führen (Caspary und Creutzig 2006).

Desweiteren kann bei Patienten mit sekundärem RP in fortgeschrittenen Verläufen, in denen Nekrosen drohen oder bereits bestehen, eine Therapie mit Prostazyklinanaloga in Betracht gezogen werden. Hier setzte sich intravenös verabreichtes Iloprost® gegenüber der oralen Applikation, aufgrund des besseren Therapieeffektes durch. Es kommt hierunter zu einer Vasodilatation, einer Hemmung der Thrombozytenaggregation, sowie einer verminderten Endothelingenenexpression (Knock et al. 1993, Bali und Aberer 2003).

Weiterhin stehen zur Prophylaxe von Hautulzerationen auch Endothelinrezeptor-Anatagonisten, wie beispielsweise Bosentan®, als weitere Therapiemöglichkeit zur Verfügung.

Chirurgische Therapieoptionen werden lediglich als Ultima Ratio bei medikamentös therapierefraktären Fällen mit akuten Ischämiezuständen in Betracht gezogen.

Mit autogenem Training, klassischer chinesischer Akupunktur, sowie den Methoden des Biofeedbacks stehen nichtmedikamentöse Therapieansätze zur Verfügung. Sowohl die Akupunktur als auch das autogene Training führte bei Patienten mit primärem RP ebenfalls zu einer Besserung der Beschwerdesymptomatik mit Reduktion der Intensität der Raynaud-Anfälle. Bei Patienten mit sekundärem RP waren diese Effekte jedoch nicht festzustellen (Appiah et.al 1997, Caspary und Creutzig 2006).

Die physikalische Medizin bietet weitere wichtige Behandlungsmöglichkeiten. Neben regelmäßig durchgeführter Krankengymnastik, manueller Lymphdrainage und Massagen finden balneologische Maßnahmen wie Kohlensäurebäder ihre Anwendung. Besonders bei Patienten mit sekundärem RP sind Paraffinbäder und Kohlensäurebäder indiziert (Werner und Eder 1996, Sandqvist et al. 2004, Lange et al. 2007).

3.7 Das Kohlensäurebad

Die Balneotherapie und somit die Erkenntnis, dass aus dem Erdboden aufsteigende säurehaltige Gase und Wasser heilende Effekte bei verschiedenen Erkrankungen bewirken, geht bereits bis in die Zeit des Mittelalters zurück. Der flämische Universalwissenschaftler und Arzt Johan Baptista van Helmont stellte 1624 fest, dass diese Gase Kohlenstoffdioxid enthalten. Die erste systematische Forschungsreihe wurde allerdings erst über 100 Jahre später von Labouette (1777) aufgestellt. Diese zeigte die Therapiemöglichkeit chronischer Wunden durch serielle Kohlenstoffdioxid-Applikationen.

In Gebieten, in denen aufgrund von natürlich vorkommenden Kohlensäurequellen CO₂-angereichertes Wasser vorkam, erfolgte die Errichtung spezieller Badehäuser, vorrangig zur Behandlung von Herzleiden. Rasch zeigten sich jedoch weitere positive Effekte und Behandlungsmöglichkeiten bezüglich Erkrankungen mit begleitenden Zirkulationsstörungen, Gefäßveränderungen oder Veränderungen des autonomen Nervensystems, die der Anwendung von Kohlenstoffdioxid auf der Haut alsbald Anerkennung als effektive Behandlungsmethode erbrachten (Hartmann et al. 1991+2009).

Die CO₂-Applikationsform ist je nach Art der Erkrankung unterschiedlich zu wählen. So kommen Vollbäder zum Beispiel zur Behandlung einer milden Hypertonie zum Einsatz, ansonsten erfolgen bei beispielsweise funktionellen Durchblutungsstörungen lediglich Teilbäder mit Wasser. Des Weiteren gibt es die Möglichkeit sogenannter Kohlensäure-Trockenbäder. Diese entsprechen Kohlendioxid-Gasbädern, die ebenfalls als Voll- und Teilbad durchgeführt werden. Für die Behandlung von Verbrennungen und Hautulzerationen, die nicht mit Feuchtigkeit in Berührung kommen sollen, ist diese Form der CO₂-Anwendung von großem Nutzen (Schmidt 2009).

Die heute auch noch in der Therapie von Herz- und Kreislauferkrankungen angewendeten CO₂-Wasserbäder wurden Mitte des 19. Jahrhunderts von Beneke lanciert (Gutenbrunner und Hildebrandt 1998).

So steht als kardiovaskuläre Reaktion vor allem die Senkung der Herzfrequenz und des Blutdrucks im Vordergrund. Lindemann (1955) konnte weiterhin eine Steigerung des Herzminutenvolumens belegen. Diese Erhöhung wird allein durch die Zunahme der Hautdurchblutung erreicht (Tiedt und Jordan 1986, Berliner 1997).

Die bereits 1902 von Winternitz aufgestellte These, in der er davon ausging, dass CO₂ im Zuge von Kohlensäurebädern in die Haut diffundieren kann, wurde in den folgenden

Jahrzehnten durch zahlreiche Wissenschaftler wie Hediger (1928), Kramer (1935) und andere nachgewiesen (Jordan 1985, Tiedt und Jordan 1986).

Hierbei wirkt der CO₂-Reiz lokal vasodilatierend. Es durchdringt als wasser- und lipidlösliches Gas die Membranen und führt so durch Rechtsverschiebung der physiologischen Sauerstoffbindungskurve (Bohr-Effekt) zu einer Optimierung der Sauerstoffnutzung.

3.8 Die Kapillarmikroskopie

Die Kapillarmikroskopie (KM) bietet eine nichtinvasive angiologische Untersuchungsmethode, die zunehmenden Einsatz in verschiedenen Fachbereichen, wie beispielsweise der Dermatologie und Angiologie, aber auch der Rheumatologie findet. Hier stellt sie ein effektives und kostengünstiges Verfahren in der Diagnostik und Verlaufskontrolle dar (Hermann et al. 2013)

Neben der Morphologie und der Dichte der Gefäße, können auch der Blutfluss, sowie gegebenenfalls wegweisende extrakapilläre Veränderungen ermittelt werden. Vor allem in der Rheumatologie gewann sie hierdurch an enormer Bedeutung in der Differenzierungsdiagnostik zwischen primären und sekundärem Raynaud-Phänomen. Die mittels KM bisher am besten untersuchte Erkrankung stellt die SSc dar. Hier zeigen sich in spezifischen Befallsmustern außerordentlich hohe prädiktive Werte. Ein Normalbefund in der kapillarmikroskopischen Untersuchung kann eine SSc sogar ausschließen.

Wie bereits erwähnt, entwickelt sich in bis zu 20% der Fälle bei Patienten mit primärem Raynaud-Phänomen innerhalb von 10 Jahren ein sekundäres Raynaud-Phänomen und in circa 10% der Fälle innerhalb einer Dekade sogar eine Kollagenose, sodass hier der KM neben der Frühdiagnostik auch ein entscheidendes Monitoringverfahren zukommt (Jung und Trautinger 2013, Geyer et al. 2014, Gläser und Weidinger 2015).

Die KM stellt ein sehr altes Bildgebungsverfahren dar, dass bereits 1823 von Purkinje und 1911 von Lombard beschrieben wurde. Eine Beschreibung der Kapillaren reicht bis ins Jahr 1661 zurück und wurde erstmals von Malpighi vorgenommen. Untersuchte man zu Beginn die kleinsten Gefäße der Nagelfalz noch mit einer einfachen Lupe, so kam 1911 bereits Immersionsöl und ein Mikroskop zur Analyse und Beurteilung der Kapillaren im Bereich des Perionychium zur Anwendung.

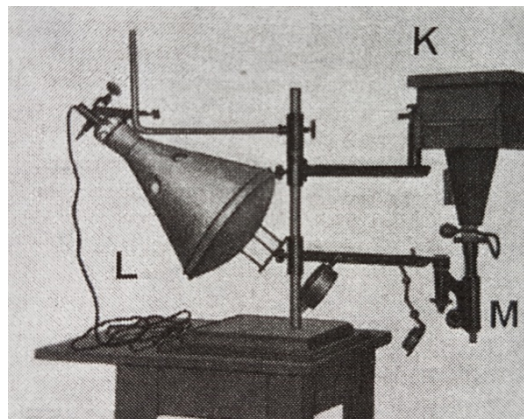


Abb 3.8 Kapillarmikroskop von Ottfried Müller 1922. *M* Mikroskop, *L* Lichtquelle, *K* Kamera (Sander et al. 2010).

Weiss publizierte 1916 erste Fotodokumentationen und entwickelte ein standardisiertes Untersuchungsverfahren, während Müller 6 Jahre später einen ersten Atlas herausbrachte.

Zwar schaffte Maricq seit den 70iger Jahren in vielzähligen Untersuchungsreihen wegweisende Grundlagen hinsichtlich der Differenzierung und Diagnosestellung eines primären und sekundären RP beziehungsweise einer SSc, dennoch gewann erst 2003 das Verfahren mit der Etablierung der dynamischen Videokapillaroskopie durch Cutolo und den neuen technischen Entwicklungen in der digitalen Bildverarbeitung im Rahmen der letzten 10-15Jahre wieder entscheidende Bedeutung (Harper et al. 1982, Cutolo et al. 2006).



Abb 3.9 Videokapillarmikroskop mit 200-facher Vergrößerung (Geyer, Vasile und Hermann 2014).

2013 wurden neue Klassifikationskriterien für die Diagnose der systemischen Sklerodermie von einem gemeinsamen Arbeitskreis des American College of Rheumatology (ACR) und der European League Against Rheumatism (EULAR) veröffentlicht und lösten die bis zu diesem Zeitpunkt geltende ACR- Klassifikation von 1980 ab.

Durch diese konnte sowohl die Sensitivität, insbesondere im Prozess der Kontrolle der korrekten Diagnosestellung einer frühen Sklerodermie von 75 auf 91%, als auch die Spezifität von 72 auf 92% erhöht werden (Gläser und Weidinger 2015).

Neben den in dieser Gliederung eingebrachten, zum Großteil dermatologischen Merkmalen, kommt hier als wichtigstes neues diagnostisches Verfahren die KM hinzu. Die Diagnose gilt als gesichert, wenn entweder das Hauptkriterium mit Hautverdickung über die MCP-Gelenke hinausgehend (9 Punkte) oder eine Kombination weiterer Kriterien zutrifft, deren Punkte zusammen den Score von 9 Punkten erreichen. Einige dieser Nebenkriterien sind beispielsweise: Ulzera an den Fingerspitzen (2 Punkte), Schwellung der Finger "puffy fingers" (2 Punkte), Raynaud-Phänomen (3 Punkte).

In einer Metaanalyse mit über 600 Patienten habe laut Gläser und Weidinger (2015) ein pathologisches Kapillarmuster bei Patienten mit einem RP sogar einen höheren positiven Vorhersagewert zur Entwicklung einer SSc, als der Nachweis antinukleärer Antikörper. Laut Richter et al. (2013) liegt dieser bei 47%, zusammen mit einem ANA-Nachweis sogar noch höher.

In der kapillarmikroskopischen Diagnostik werden sowohl Auffälligkeiten der Kapillaren selbst, ihrer Dichte, des Blutflusses, als auch extrakapilläre Pathologika beschrieben.

3.8a Normalbefund und Pathologika

Die Besonderheit der Gefäße im Bereich der Nagelfalz liegt darin, dass die Fingerkapillaren typischerweise haarnadelförmig und in Schlingen parallel zur Hautoberfläche und der Fingerachse angeordnet sind, sodass sie mit Hilfe des Kapillarmikroskopes in ihrer kompletten Architektur beurteilt werden können. Die Dichte der Kapillaren beträgt in der Regel 7 bis 17 Kapillaren pro Millimeter. Die Länge der einzelnen Schlingen bemisst 200 bis 300 μm , bei einem durchschnittlichen Lumen von 8 bis 10 μm im afferenten und 10 bis 14 μm im efferenten Schenkel. Neben der Dichte und der Form der Kapillaren wird zu diagnostischen Zwecken auch der Blutfluss und das extrakapilläre Gewebe in Farbe und Ausmaß beurteilt (Sander et al. 2010+2017, Jung und Trautinger 2013).



Abb 3.10 Normalbefund - Videokapillarmikroskop mit 200-facher Vergrößerung (mit freundlicher Genehmigung von W. Hermann, Bad Nauheim).

Zur Befundung werden Beschreibungen der Abweichungen von der physiologischen Haarnadelform der Kapillaren genutzt. Vereinzelt finden sich diese jedoch auch bei

Gesunden, mit Ausnahme der Megakapillaren. Diese weisen eine Aufweitung ihres Lumens auf $>50\mu\text{m}$ auf.

Weiterhin lassen sich als pathologische Kapillarveränderung Torquierungen, Verzweigungen, Blutungen, Elongationen und Kapillarverlust finden. In der Gesamtheit zeigt sich jedoch in fast allen diesbezüglichen Studien der Befund von Megakapillaren, avaskulären Arealen und Blutungen als entscheidendste Veränderungen, sodass sie aufgrund ihres isolierten Vorkommens bei erkrankten Probanden als diagnostisch wertvoll eingeschätzt werden (Sander et al. 2007, Jung und Trautinger 2013).

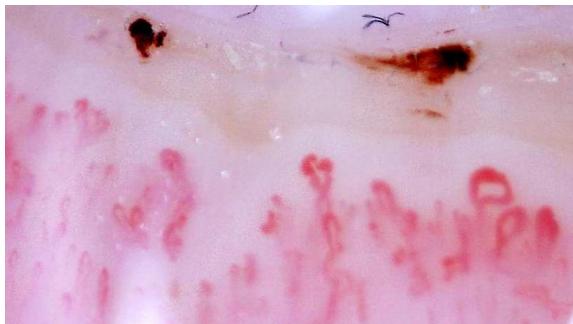


Abb 3.11 Kaliberunregelmäßigkeiten, Mikrohäorrhagien, fokal fehlende Kapillaren: typisches Bild eines „Early Patterns“ bei systemischer Sklerose (mit freundlicher Genehmigung von W.Hermann, Bad Nauheim).

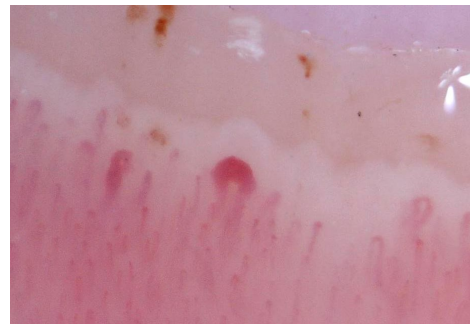


Abb 3.12 Patient mit systemischer Sklerose. Megakapillare, Gefäßrarifizierung, Papillenödem (mit freundlicher Genehmigung von W.Hermann, Bad Nauheim).

Im Fall eines RP und zur Diagnostik einer weiteren Differenzierung und gegebenenfalls im Verlauf zur Diagnosestellung beziehungsweise Risikoabschätzung der Entwicklung einer SSc, müssen in der KM verschiedene Muster unterschieden werden. Cutolo et al. (2006) beschreiben diese als "early", "active" oder "late scleroderma pattern". Durch sie wird der zeitlich fortschreitende Verlauf der Erkrankung dargelegt.

Zeigen sich im frühen Muster nur wenige Ektasien und vereinzelt Hämorrhagien, sowie noch physiologische Kapillarerweiterungen bei noch fehlendem Kapillarverlust, so fallen im aktiven Muster bereits gehäuft Megakapillaren und Blutungen auf. Auch werden in diesem Stadium leichte Architekturstörungen und ein mäßiger Kapillarverlust sichtbar.

Der ausgeprägte Kapillarverlust mit avaskulären Arealen charakterisiert das späte sklerodermiforme Muster mit Büschelkapillaren, gehäuften Verzweigungen und ödematösen Begleiterscheinungen und thrombotischen Veränderungen. Das komplette Kapillarmuster erscheint in seiner Anordnung diffus (Cutolo et al. 2006, Jung und Trautinger 2013, Geyer et al. 2014).

Auch die deutsche Arbeitsgruppe "Kapillarmikroskopie" erarbeitete eine dem Befallsmuster nach Cutolo et al. (2006) ähnliche Stadieneinteilung. Hier entspricht das Stadium I und II annähernd dem beschriebenen "frühen pattern", im Stadium III überwiegend Megakapillaren und die Ödembildung nimmt bei fallender Kapillardichte zu. Im Stadium IV, das dem späten Muster entspricht, zeigt sich bereits eine Narbenbildung mit wenigen, deformierten Kapillaren und ausgeprägter Ödembildung bei großen avaskulären Gebieten (Sander et al. 2010, Jung und Trautinger 2013).

3.9 Sonographie

Die Sonographie stellt, neben der Kapillarmikroskopie und dem Laserdoppler, das entscheidende diagnostische Verfahren zur Beurteilung von Gefäßveränderungen dar. Es handelt sich hierbei um eine risikoarme, nichtinvasive, für den Patienten absolut schmerzlose und vor allem strahlenexpositionsfreie Methode und kommt auch wegen ihrer guten Reproduzierbarkeit und hohen diagnostischen Aussagekraft als diagnostisches Mittel bei der SSc zum Einsatz. In der Gefäßdiagnostik ermöglicht sie die morphologische und im Zuge der erweiterten Dopplersonographie die hämodynamische Beurteilung von Gefäßen (Clevvert et al. 2005, Strunk et al. 2007).

Ultraschallwellen sind an Materie gebundene mechanische Dichtewellen, die mit einer Frequenz von >20 000 Hz jenseits des menschlichen Hörvermögens liegen. Die Ultraschallwellen, die in der medizinischen Diagnostik verwendet werden liegen zwischen 1 und 40 MHz bei einer mittleren Schallintensität von 100mW/cm². Die Schallwelle wird durch die in der Sonde angeordneten Kristalle durch den piezoelektrischen Effekt erzeugt, kann aber aufgrund seiner Umkehrbarkeit auch wieder von der Sonde erkannt werden und fungiert so als Sender und Empfänger. Entscheidend ist der Widerstand, der der Ausbreitung von Wellen in einem Material entgegenwirkt. Zeigen zwei Stoffe einen großen Impedanzunterschied, so wird der Schallimpuls, der durch das Impuls-Echo-Verfahren im Schallkopf durch den piezoelektrischen Effekt umgesetzt und ausgesendet wird, stark reflektiert. In Blutgefäßen wird Ultraschall vor allem an den Erythrozyten reflektiert. Durch das Auftreffen der reflektierten Schallwelle auf die Schallquelle wird umgekehrt ein elektrischer Impuls ausgelöst. Dieser ist je nach Schallenergie proportional stärker oder schwächer.

3.9a B-Mode

Der B-Mode (Brightness-Modulation) ist ein Darstellungsverfahren, bei dem die Echointensität des reflektierten Schalls in proportionale Helligkeits- beziehungsweise Graustufen umgesetzt und als Bildpunkte auf einem Monitor nach elektronischer Verarbeitung dargestellt werden kann.

In der vorliegenden Studie diente dieses Verfahren lediglich dem Auffinden des PIP-Gelenkes und der anatomischen Orientierung, da eine detaillierte Differenzierung des umliegenden Gewebes mit dieser Methode nur schwer möglich ist.

3.9b Dopplersonographie

Auch die Dopplersonographie ist eine gefahrlose und wenig zeitaufwendige apparative Methode mit vergleichsweise hohem Aussagewert. Sie dient der Darstellung und Quantifizierung des Blutflusses. In seiner Theorie beschrieb 1842 erstmals der Physiker Christian Johann Doppler (1803-1853) den sogenannten Dopplereffekt, dessen Prinzip man sich hierzu zu nutzen macht. Buys Ballot wies 3 Jahre später diesen Effekt für akustische Wellen nach.

Das Gesetz beschreibt die zeitliche Stauchung bzw. Dehnung, das heißt die Frequenzänderung mechanischer oder elektromagnetischer Wellen bei Reflexion an einem sich bewegenden Gegenstand, wobei sich die Frequenzänderung proportional zu der Geschwindigkeit des bewegten Reflektors verhält.

Bewegt sich ein Objekt auf eine Schallquelle zu, so kommt es aufgrund der Reflexion zu einer Frequenzerhöhung. Bewegt es sich umgekehrt von einer Schallquelle weg kommt es zur Verminderung der Frequenz. Hierdurch ist es möglich eine Richtung zu differenzieren. Diese Frequenzverschiebung (Δf) oder auch Dopplershift genannt, liegt mit in der Regel 80-10000Hz innerhalb des hörbaren Bereiches, was eine akustische und optische Darstellung möglich macht (Marshall 1996).

Die Frequenzverschiebung lässt sich annäherungsweise wie folgt berechnen:

$$\Delta f = \frac{2 \times f \times v \times \cos \alpha}{c}$$

Die Dopplergleichung beschreibt die Abhängigkeit der Frequenzverschiebung Δf von der Blutströmungsgeschwindigkeit v , der ausgesandten Ultraschallfrequenz, der Schallausbreitungsgeschwindigkeit c und dem Cosinus des Einfallswinkels des ausgesandten Ultraschalls zur Gefäßachse.

Der dopplersonographischen Frequenzanalyse stehen mit dem Continuous-Wave (CW) Betrieb und dem Pulsed-Wave (PW) Betrieb zwei verschiedene Verfahren zur Verfügung.

Während im CW Betrieb ein Kristall kontinuierlich als Sender und ein Zweiter kontinuierlich als Empfänger dient, fungiert im PW Betrieb nur ein Kristall als Sender und Empfänger. Im CW Betrieb können relativ hohe Geschwindigkeiten dargestellt werden. Eine Bestimmung der Tiefe des Dopplerechos ist allerdings ebenso wenig

möglich, wie eine Differenzierung von übereinanderliegenden Gefäßen, da sämtliche Blutflussgeschwindigkeiten, die sich auf einer akustischen Achse befinden, aufsummiert werden.

Im PW Betrieb dagegen wird nach einer festgelegten Laufzeit des ausgesendeten Impulses, die der Eindringtiefe entspricht, der Impuls vom gleichen Kristall, der diesmal als Empfänger dient, wieder erkannt. Durch dieses Verfahren kann eine Flussgeschwindigkeit an einem bestimmten Ort dargestellt werden. Allerdings geht der Vorteil der Tiefenselektion, den diese Methode mit sich bringt, zu Lasten der Genauigkeit der sich ergebenden Flussgeschwindigkeiten.

Bei der farbkodierten Doppler-Sonographie kann die Richtung des Blutflusses in Bezug auf den Schallkopf farblich dargestellt werden. Diese wird mit rot = Bewegung auf den Schallkopf zu und mit blau = Bewegung vom Schallkopf weg definiert. Somit kann der Blutfluss in Arterien von jenem in den Venen unterschieden werden und letztlich damit eine Aussagen über das Vorliegen und das Ausmaß von Durchblutungsstörungen getroffen werden. Außerdem hilft der Farbdoppler (CD) kleine Gefäße aufzufinden, die im B-Bild nicht dargestellt werden können.

Die Duplex-Technik verbindet nun beide Methoden und ermöglicht die gleichzeitige Darstellung von Dopplersignalen und B-Bild, sodass hier eine anatomische Zuordnung des Gefäßes möglich wird.

Das Powerdoppler (PD)-Verfahren steht seit 1993 ebenfalls zur Verfügung. Hier wird das Energieniveau der Teilchen, nicht deren Geschwindigkeit und Richtung erfasst. Daraus geht hervor, dass im Gegensatz zum Farbdoppler, der Frequenzverschiebungen als Farbspektrum richtungsabhängig kodiert, der Powerdoppler den Energiegehalt (Amplituden) der reflektierten Signale darstellt. Der Energiegehalt errechnet sich als Summe über alle gemessenen Dopplershifts. Die sich daraus ergebende Skala wird einfarbig dargestellt, da keine Richtungsinformation ausgewertet wird. Ein hohes Energieniveau der reflektierten Signale wird durch helle, ein niedrigeres durch dunklere Farben dargestellt. Das Energieniveau hängt dabei von der Anzahl und Dichte der Reflektoren (hier Erythrozyten) und deren Flussgeschwindigkeit ab. Es besteht in diesem Verfahren die Möglichkeit auch sehr kleine und langsame Blutgefäße in der Körperperipherie darzustellen. Außerdem zeichnet es sich durch eine sehr geringe Winkelabhängigkeit aus.

Da in der Dopplersonographie nur der Blutfluss innerhalb der lediglich geschätzten Gefäßgrenzen ermittelt werden kann, ist weder ein eindeutig visueller, noch ein zu

berechnender Gefäßdurchmesser darstellbar. Es kann hier zwar der Blutfluss des zu beurteilenden Gefäßes, nicht aber die tatsächliche Gefäßweite ermittelt werden. Die verschiedenen Einfallswinkel des Ultraschalls, wie auch die Varianz, die sich durch den Untersucher bei manueller Ausmessung ergibt, führen dazu, dass sich bei den Messungen des Gefäßdurchmessers nur sehr begrenzt validierte Daten ergeben.

Um quantitative Aussagen über das Strömungsverhalten in einem Gefäß zu machen, ermöglicht beispielsweise die Bestimmung des Resistance-Index (RI) eine Darstellung des herrschenden Widerstandes in einem arteriellen Gefäß. Dieser ist unabhängig vom Einstrahlwinkel und erfasst die Kurve der maximalen Geschwindigkeiten.

Der RI wurde erstmals von Léandre Pourcelot (*1940) beschrieben und wird wie folgt definiert:

$$RI = \frac{S - D}{S}$$

Der Quotient aus der Differenz der maximalen systolischen (S) und der minimalen enddiastolischen (D) Dopplerfrequenz und der maximal systolischen Dopplerfrequenz.

Besonders in den medizinischen Fachbereichen der Angiologie, sowie der Urologie und Onkologie findet die Bestimmung des RI häufige Anwendung.

4 Methodik

4.1 Patienten- und Kontrollkollektiv

Das Patientenkollektiv für die Studie setzte sich aus 24 stationäre Patienten (Frauen und Männern) der rheumatologischen Abteilung der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim zusammen. Einschlusskriterium war eine manifeste SSc mit mindestens seit einem halben Jahr bestehenden Raynaud-Phänomen (RP). In der Praxis ging das RP der SSc-Diagnose in allen Fällen um Jahren voraus.

Ausschlusskriterien waren eine gefäßerweiternde Medikation, massive ulzerative Läsionen an den Fingern sowie so weit fortgeschrittene Hautveränderungen, dass eine Evaluierung der kapillarmikroskopischen Bilder nicht möglich ist.

Zwölf Patienten dieser Gruppe ('Krank') erhielten nach computergesteuerter Randomisierung ein einmaliges CO₂-Handbad (2g/l CO₂; 35°C, Bastian Werk GmbH, München), die anderen 12 Patienten ('Krank ohne CO₂') erhielten ein einmaliges Warmwasserhandbad (40-42°C) von jeweils 15 Minuten Dauer.

Das Kontrollkollektiv ('Gesund') repräsentierten 12 Frauen und Männer ohne entzündlich-rheumatische Grunderkrankung und ohne vasoaktive Medikation. Diese erhielten ebenfalls ein einmaliges CO₂-Handbad.

Alle in die Studie einbezogenen Personen unterzeichneten eine schriftliche Erklärung (siehe Anhang), mit der sie ihr Einverständnis gegenüber der Untersuchung und der Weiterverarbeitung der Daten signalisierten. Ferner wurde eine Genehmigung der Ethikkommission nach der Deklaration von Helsinki eingeholt.

Das Gesamtkollektiv (n= 36) mit Patienten und Kontrollgruppe stellte sich demnach wie folgt dar:

Kollektiv	'Krank' (n=12)	'K ohne CO ₂ ' (n=12)	'Gesund' (n=12)
Alter, Jahre	57±11	58 ±10	58±12
Geschlecht			
männlich	2	2	2
weiblich	10	10	10
SSc			
Limitierte kutane Ausprägungsform	6	5	
Diffuse kutane Ausprägungsform	6	7	
Mittlere Krankheitsdauer ±SD (Jahre)	6±3	6±4	
Raynaud Phänomen (RP)	12	12	
Mittlere Zeitdauer seit Erstereignis RP ± SD (Jahre)	6±1	5±4	
Digitale Ulzerationen in der Vorgeschichte	3	4	
Pathologischer Befund Nagelfalzkapillaren	12	12	
Positiver Nachweis Anti-Scl-70 Antikörper	12	12	
Nikotin			
Raucher *	4	6	4
Nichtraucher	8	6	8

Abb. 4.1 Datentabelle der Kollektive

* = positive Raucheranamnese ; SSc = systemische Sklerose; SD = Standardabweichung

4.2 Studiendesign

Der Aufbau der Studie verfolgte das Ziel, die Therapiewirkung eines Kohlesäurehandbades bei SSc-Patienten aufzuzeigen und in Relation zu einem herkömmlichen warmen Handwasserbad zu setzen. Darüber hinaus wurde der Effekt der Bäder sowohl auf das Patientenkollektiv als auch auf die Kontrollgruppe unter standardisierten Bedingungen verglichen. Die Untersuchung erfolgte demnach in drei Subkollektiven: Die erste Gruppe rekrutierte sich aus SSc-Patienten mit sekundärem RP, die ein CO₂-Handbad bekamen, die zweite aus der gesunden Kontrollgruppe, die ebenfalls ein CO₂-Handbad nahm, und einer dritten Gruppe mit SSc-Patienten und sekundärem RP, die ihre Hände in einem warmen Handwasserbad ohne CO₂ Zusatz badeten, bei ansonsten jedoch identischem Untersuchungsaufbau.

Nach dem Eintreffen im Untersuchungsraum wurden alle Studienteilnehmer gebeten, eine fünfminütige Ruhephase einzuhalten. Es folgte eine Doppler-Sonografie und eine Kapillarmikroskopie der Nagelpfalz zur Gewinnung von Referenzdaten vor Beginn der Bäder. Die Angehörigen der dritten Studiengruppe badeten ihre Hände 15 Minuten lang in Wasser, während die anderen beiden Gruppen ihre Hände genauso lange in einem CO₂-Bad badeten, das stets in einer fünf Liter fassenden Schüssel (Bastian-Bad) mit 19 Gramm Natriumhydrogencarbonat (Kohlensäureträger) und anschließend 25 Gramm Aluminiumsulfat (Kohlensäureentwickler) vorbereitet wurde. Diese Mischung entspricht einer Konzentration von zwei Gramm Kohlensäure pro Liter Wasser. In allen Fällen mit CO₂-Zusatz lag die Temperatur des jeweiligen Bads bei 35 Grad (indifferenter Raumtemperaturbereich), das Warmwasserhandbad hatte eine Temperatur von 40°-42°C.



Abb 4.2 Kohlensäurebad der Hände bei 35°C Wassertemperatur.

Nach Ablauf der 15 Minuten Badezeit, wurden die Hände der Studienteilnehmer leicht abgetupft und unmittelbar per Ultraschall und Kapillarmikroskopie untersucht, ebenso nach weiteren 10 und 20 Minuten. In 30% der Fälle kam es nach dem Handbad zu leichten Hautrötungen, die nach 20 Minuten, also mit Beendigung der Messungen, aber reversibel waren.

4.3a Untersuchungsverfahren Kapillarmikroskopie

Sowohl die Kapillarmikroskopie als auch die Sonographie erfolgten vor sowie 0, 10 und 20 Minuten nach dem Handbad. Die Untersuchung der Kapillaren wurde mit einem Videokapillarmikroskop "Videocap 3.0" der Firma DS Medica [Italien] mit 200-facher Vergrößerung durchgeführt.

Die Raumtemperatur lag zu jeder Zeit bei mindestens 20°C, da zu kalte Hände eine Minderperfusion vortäuschen bzw. bei einigen Patienten sogar einen Raynaud-Anfall triggern können. Dieses war jedoch bei keinem Probanden der Fall.



Abb 4.3 Zentrierung des Mikroskopes im rechten Winkel auf der Nagelfalz des Probanden (Geyer et al. 2014).

Zur optimalen Darstellung der Kapillaren wurde ein Tropfen Walnussöl auf den Nagelfalz des rechten Zeigefingers ulnarseits getropft.

Es erfolgte standardisiert die Darstellung der haarnadelförmigen Kapillaren mit 200-facher Vergrößerung. Dabei wird das Mikroskop im rechten Winkel auf dem Nagelfalz des Probanden ohne größeren Druck zentriert, da ein zu hoher Auflagedruck des Mikroskopkopfes auf den Nagelfalz zu einer Minderperfusion oder auch zur kompletten Unterdrückung der Perfusion einzelner Kapillaren führen kann.

In der Erstuntersuchung vor Durchführung des Handbades erfolgte zunächst die Schaffung eines Überblicks über das Untersuchungsfeld. Da mit dem Videokapillarmikroskop bei 200-facher Vergrößerung keine zufriedenstellende und für die späteren Messungen ausreichende Übersichtsdarstellung erzielt werden kann, galt es sich zum Zeitpunkt T_{vorher} einen optimalen Bereich mit drei gut ausmessbaren, haarnadelförmigen Kapillaren zu suchen, die zu jedem erneuten Untersuchungszeitpunkt (T_0 , T_{10} , T_{20}) wieder auffindbar waren um valide Messergebnisse zu erhalten.

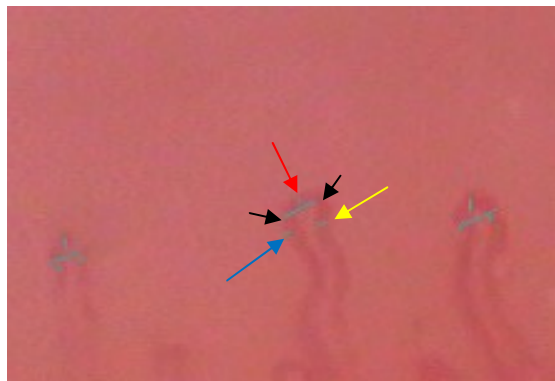


Abb 4.4 Ausschnitt Bild Kapillarmikroskopie mit Messpunkten (Pfeile).

Die Messung des Kapillardurchmessers erfolgte am afferenten Schenkel (blauer Pfeil), am efferenten Schenkel (gelber Pfeil), sowie am Scheitelpunkt der Kapillare (roter Pfeil). Zusätzlich wurde die Gesamtbreite der U-förmigen Kapillarschleife kurz unterhalb des Scheitelpunktes gemessen (schwarze Pfeile).

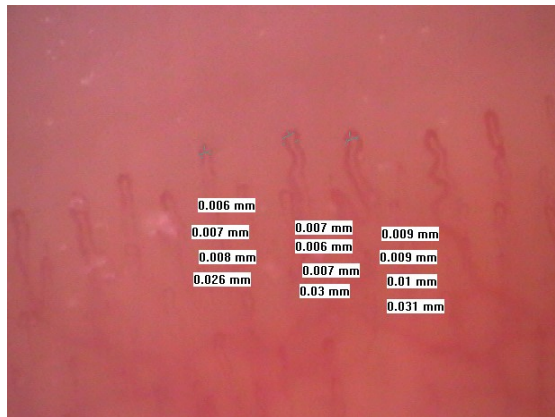


Abb 4.5 Kapillarmikroskopische Untersuchung mit Messwerten zum Zeitpunkt T_{20} .

Die unter den genannten Umständen erhobenen Daten wurden mit Hilfe der Software "Videocap DS medica" gespeichert und ausgewertet.

4.3b Untersuchungsverfahren Sonographie

Zur Dopplersonographie diente ein MyLab25 Ultraschallgerät der Firma Esaote S.p.A. , Florenz, Italien. Es wurde ein Linearschallkopf (Bandbreite 10-18MHz) verwendet. Die Ultraschalluntersuchung erfolgte vor sowie 0, 10 und 20 Minuten nach dem Kohlensäurehandbad. Zur Vermeidung von vasokonstriktiven Effekten wurde das Ultraschallgel vor seiner Applikation mithilfe eines Babykostwärmers auf 35 Grad Celsius erwärmt. Als standardisiertes Verfahren wurden stets sonographische Bilder, mittels 2D-Darstellung durch den CD, der A. digitalis palmaris propria am rechten Zeigefinger ulnarseitig in Höhe des Interphalangealgelenks (PIP II) im Längsschnitt erstellt und durch eine Widerstandsmessung mittels RI-Bestimmung im PD-Verfahren ergänzt.

Nachdem der Patient das Untersuchungszimmer erreicht hatte und nach 5 minütiger Ruhepause zunächst die kapillarmikroskopische Untersuchung erfolgt war, wurde unmittelbar die dopplersonographische Untersuchung wie oben aufgeführt durchgeführt.

Mit Hilfe des CD wurde der Blutfluss innerhalb des Gefäßes im Längsschnitt dargestellt. Durch die interne Software des Ultraschallgerätes konnte der Blutfluss innerhalb der Gefäßgrenzen ausgemessen werden und die daraus resultierenden Bilder als bitmap-Dateien (BMP) gespeichert werden.

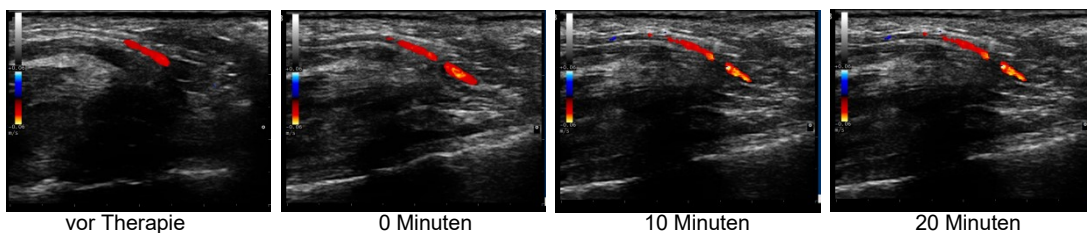


Abb 4.6 Farbdoppler der A. digitalis palmaris propria in Höhe des Interphalangealgelenks im Längsschnitt eines Patienten mit SSc zu allen Untersuchungszeitpunkten.

Mit Hilfe des PD konnte der RI im Längsschnitt bestimmt werden. Es erfolgte hierzu eine Positionierung des Spektralkurvenfensters in die Mitte des Blutflusses der A. digitalis palmaris propria, um den maximalen systolischen und minimalen diastolischen Fluss zu ermitteln. Aus diesen Informationen ermittelte die interne Software des Gerätes automatisch den RI als Maß für den Gefäßwiderstand. Dieser wurde an 3 Stellen der Flusskurve ermittelt.

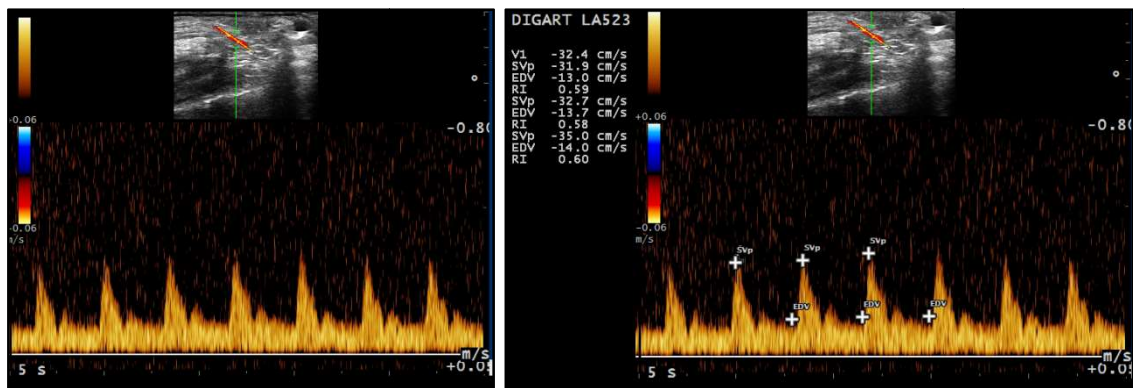


Abb 4.7 Darstellung der A. digitalis palmaris propria eines Patienten mit SSc mit Hilfe des PD. Ableitung einer Flusskurve (links) und automatisierter Bestimmung des RI als Maß für den Gefäßwiderstand (rechts).

Der zeitliche Ablauf der Untersuchungen erfolgte standardisiert ebenfalls immer im selben Rhythmus und in so rascher zeitlicher Untersuchungsabfolge wie möglich.



Abb 4.8 Zeitlicher Untersuchungsablauf.

4.4 Datenverarbeitung und Statistik

Zur Textverarbeitung und Datenverarbeitung wurde Microsoft Office Word und Excel 2007 benutzt.

Zur Kollektivbeschreibung wurde deskriptive Statistik angewandt. Bei den Parametern Lebensalter und VAS (visuelle Analogskala zur subjektive Durchblutungsempfindung) wurden jeweils die Mittelwerte und Standardabweichungen bestimmt.

Für die Parameter der Kapillarmikroskopie (Kapillarmesspunkte: ↑ afferent, ↓ efferent, ∩ Scheitelpunkt, ↔ Gesamtbreite Kapillarschleife) und Dopplersonographie (RI) wurde zu allen Zeitpunkten der Median in allen Kollektiven ('Krank', 'Gesund', 'K ohne CO₂') bestimmt.

Die Medianwerte der einzelnen Untersuchungszeitpunkte beider Untersuchungsmethoden wurden mit Hilfe der Friedman-Tests und des Wilcoxon-Anschlussstests genutzt, um die Signifikanz des durchblutungsfördernden Effekts des Bastianbades vor und nach der Therapie in den Kollektiven 'Krank' und 'Gesund' aufzuzeigen und die Therapieeffekte vor allem in den Kollektiven 'Krank' und 'K ohne CO₂' zu vergleichen. Hierbei wurde $p < 0,0005$ als signifikant unterschiedlich festgelegt.

Die Literaturrecherche erfolgte über die biomedizinische Fachdatenbank "PubMed" sowie Internetrecherche.

5 Ergebnisse

5.1 Durchblutungsmissempfinden / VAS

Die subjektive Güte der Durchblutungsmissempfindung ihrer Hände stuften die Patienten vor dem Bastianbad mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS, 0-10) ein.

Kollektiv		'Krank' (n=12)	'Gesund' (n=12)	'K ohne CO ₂ ' (n=12)
VAS	vorher	5,8 (3-9)±1,9	8,8 (8-9)±0,45	6,3 (5-9)±1,75
	nachher	8,5 (7-10)±1,09	9,1 (9-10)±0,29	8,8 (7-10)±1,17

Abb. 5.0 Datentabelle Durchblutungsmissempfindung / VAS

5.2 Ergebnisse Kapillarmikroskopie

Die kapillarmikroskopische Untersuchung erlaubt eine differenzierte Analyse der Kapillaren am Nagelfalz. In der vorliegenden Studie wurden in allen Kollektiven der Durchmesser des afferenten (\uparrow) und efferenten Schenkels(\downarrow), der des Scheitelpunktes(\cap), sowie der Gesamtdurchmesser der Kapillarschleife(\leftrightarrow) kurz unterhalb des Scheitelpunktes zu den Zeitpunkten vor und 0, 10 und 20 Minuten nach dem Handbad jeweils in Millimetern ermittelt. Im Nachgang wurden die Medianwerte und deren statistische Signifikanzen zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten erhoben und graphisch aufbereitet.

Ergebnisse Kapillarmikroskopie ‚afferenter Schenkel‘ (\uparrow)

Die im Folgenden abgebildete Datentabelle macht deutlich, dass sich die Größe des afferenten Schenkels im Zeitverlauf innerhalb der Gruppen unterschiedlich stark verändert. Die Tendenz ist dabei einheitlich: In allen drei Gruppen nimmt das Volumen des Gefäßes unmittelbar nach den Handbädern zum Zeitpunkt T_0 zu.

Gruppe	Krank (N=12)	Gesund (N=12)	K ohne CO ₂ (N=12)	Gesamt (N=36)
Parameter / Zeitpunkt	Median	Median	Median	Median
\uparrow Vor	0,013	0,011	0,008	0,011
\uparrow 0	0,017	0,012	0,009	0,012
\uparrow 10	0,017	0,012	0,008	0,012
\uparrow 20	0,015	0,011	0,008	0,011

Abb 5.1 Datentabelle Kapillarmikroskopie ‚afferenter Schenkel‘ \uparrow

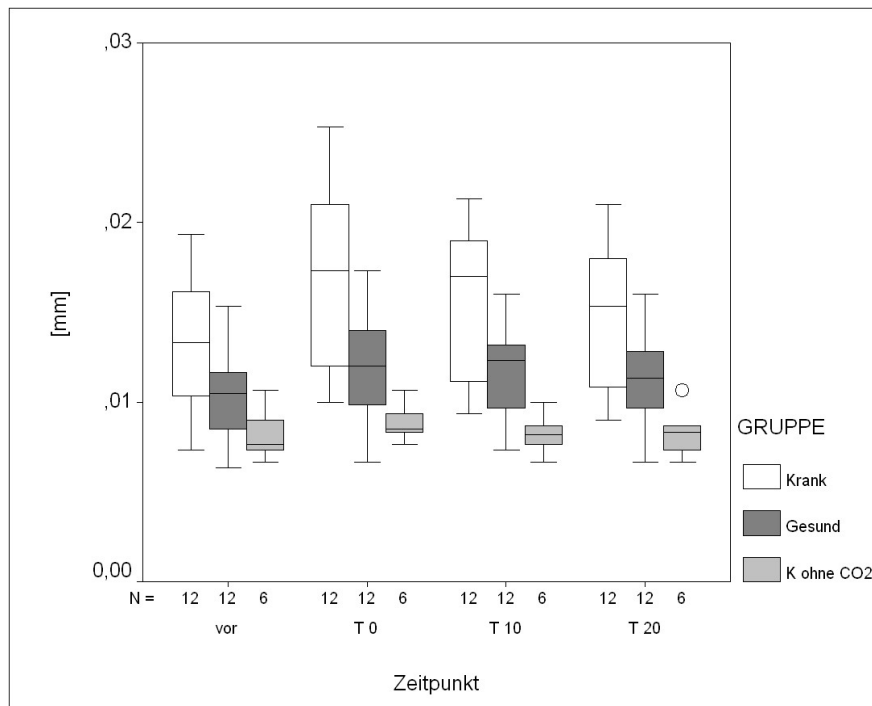


Abb 5.2 Ergebnisse Kapillarmikroskopie 'afferenter Schenkel' 1

Ergebnisse der Messwiederholungsanalyse:

Im zeitlichen Durchschnitt signifikante Gruppenunterschiede ($p=0,001$), in den Anslusstests sind die Gruppen ‚Krank‘ zu ‚Gesund‘ ($p=0,025$) und ‚Krank‘ zu ‚K ohne CO_2 ‘ ($p=0,001$) signifikant unterscheidbar, die beiden Gruppen ‚Gesund‘ zu ‚K ohne CO_2 ‘ sind nicht unterscheidbar ($p=0,184$).

Im Gruppendurchschnitt sind die Ergebnisse zwischen den Zeitpunkten signifikant unterschiedlich ($p<0,0001$). Die Werte steigen dabei zwischen den Zeitpunkten vor und T_0 signifikant an ($p<0,0005$), und fallen dann vom Zeitpunkt T_0 zum Zeitpunkt T_{10} signifikant wieder ab ($p=0,003$)

Ergebnisse in den Gruppen (Friedman und Wilcoxon-Tests):

Gruppe	Gesamt*	Vor – T_0 **	T_0 – T_{10} **	T_{10} – T_{20} **
Krank	$p<0,0005$	$p=0,003$	$p=0,007$	-
Gesund	$p<0,0005$	$p=0,003$	-	-
K ohne CO_2	$p=0,078$	-	-	-

Abb 5.3 p-Werte für die Unterschiede zwischen den Zeitpunkten in den Gruppen 'afferenter Schenkel'.

* Friedman-Tests auf Unterschiede zwischen den vier Zeitpunkten

** Wilcoxon-Anslusstest auf Unterschiede zwischen den Zeitpunkten (paarweise, $p<0,0167$)

In der Gruppe der kranken Patienten sind die ersten beiden Differenzen zwischen den einzelnen Zeitpunkten signifikant unterschiedlich (erst steigend, dann fallend), in der gesunden Gruppe nur die Differenz vor zu T₀, in der Gruppe 'K ohne CO₂' gibt es keine Signifikanzen.

Die Friedman- und Wilcoxon-Tests offenbaren, dass in der Gruppe 'Krank' die ersten beiden Differenzen zwischen den einzelnen Zeitpunkten signifikant unterschiedlich sind: Der Median des afferenten Schenkels steigt unmittelbar nach der Therapie von 0,013mm auf 0,017mm und fällt nach zehn Minuten wieder auf 0,015mm. Bei der Gruppe 'Gesund' bewirkt das CO₂-Handbad nur zwischen den Zeitpunkten vor dem Bad zu T₀ einen signifikanten Unterschied (Median: 0,011mm zu 0,012). Bei der Gruppe 'K ohne CO₂' sind keine Signifikanzen feststellbar (p=0,078).

Ergebnisse Kapillarmikroskopie ‚afferenter Schenkel‘ (↓)

Noch etwas extremer zeigen sich die Entwicklungsunterschiede infolge der Therapie beim efferenten Schenkel der Kapillaren.

Gruppe	Krank (N=12)	Gesund (N=12)	K ohne CO ₂ (N=12)	Gesamt (N=36)
Parameter / Zeitpunkt	Median	Median	Median	Median
↓ Vor	0,012	0,009	0,007	0,009
↓ 0	0,015	0,011	0,008	0,012
↓ 10	0,014	0,011	0,008	0,011
↓ 20	0,013	0,010	0,007	0,010

Abb 5.4 Datentabelle Kapillarmikroskopie 'afferenter Schenkel' ↓

Die Analyse der Gruppe 'Krank' offenbart demnach signifikant unterschiedliche Werte zu allen drei Zeitpunkten. Der Median steigt im zeitlichen Verlauf erst von 0,012mm auf 0,015 mm und fällt in T₁₀ und T₂₀ auf 0,014 und 0,013mm. In den anderen beiden Gruppen verhält es sich wie beim afferenten Schenkel: Bei den gesunden

Studienteilnehmern ist ausschließlich die Differenz 'vor' zu T₀ signifikant (0,009 zu 0,011mm), in der Gruppe 'K ohne CO₂' lassen sich dagegen keinerlei Signifikanzen identifizieren.

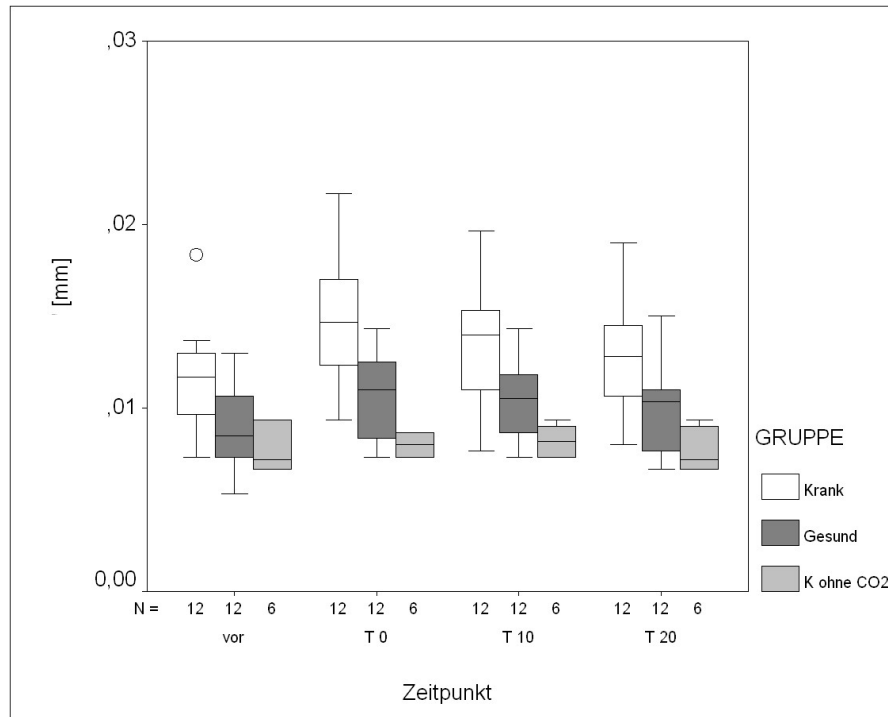


Abb 5.5 Ergebnisse Kapillarmikroskopie 'effeenter Schenkel' ↓

Ergebnisse der Messwiederholungsanalyse:

Im zeitlichen Durchschnitt bestehen signifikante Gruppenunterschiede ($p < 0,0005$). In den Anschluss tests sind die Gruppen 'Krank' zu 'Gesund' ($p = 0,011$) und 'Krank' zu 'K ohne CO₂' ($p = 0,001$) signifikant unterscheidbar, die beiden Gruppen 'Gesund' zu 'K ohne CO₂' sind nicht unterscheidbar ($p = 0,207$).

Zudem sind die Ergebnisse im Gruppenschnitt zwischen den Zeitpunkten signifikant unterschiedlich ($p < 0,0001$). Die Werte steigen dabei zwischen den Zeitpunkten vor und T₀ signifikant an ($p < 0,0005$) und fallen dann vom Zeitpunkt T₀ zu T₁₀ signifikant wieder ab ($p = 0,028$), ebenso gibt es ein signifikantes Abfallen zum letzten Zeitpunkt ($p < 0,0005$).

Ergebnisse in den Gruppen (Friedman und Wilcoxon-Tests):

Gruppe	Gesamt*	Vor – T ₀ **	T ₀ – T ₁₀ **	T ₁₀ – T ₂₀ **
Krank	p<0,0005	p=0,002	p=0,013	p=0,007
Gesund	p<0,0005	p=0,005	-	-
K ohne CO ₂	p=0,173	-	-	-

Abb 5.6 p-Werte für die Unterschiede zwischen den Zeitpunkten in den Gruppen 'efferenter Schenkel'.

* Friedman-Tests auf Unterschiede zwischen den vier Zeitpunkten

** Wilcoxon-Anschlussstest auf Unterschiede zwischen den Zeitpunkten (paarweise, p<0,0167)

In der Gruppe der Patienten mit SSc sind alle Differenzen zwischen den einzelnen Zeitpunkten signifikant unterschiedlich (erst steigend, dann fallend), in der gesunden Gruppe nur die Differenz vor zu T₀ (steigend), in der Gruppe 'K ohne CO₂' gibt es keine Signifikanzen.

Ergebnisse Kapillarmikroskopie 'Scheitelpunkt' (∩)

Weniger deutlich fallen die Ergebnisse im Hinblick auf den Scheitelpunkt der Kapillaren aus. Die Handbäder zeigen nur in der Gruppe 'Krank' einen signifikanten Effekt.

Gruppe	Krank (N=12)	Gesund (N=12)	K ohne CO ₂ (N=12)	Gesamt (N=36)
Parameter / Zeitpunkt	Median	Median	Median	Median
∩ Vor	0,016	0,011	0,010	0,012
∩ 0	0,018	0,013	0,010	0,014
∩ 10	0,019	0,013	0,010	0,014
∩ 20	0,018	0,012	0,010	0,013

Abb 5.7 Datentabelle Kapillarmikroskopie 'Scheitelpunkt' ∩

Konkret ist in besagter Gruppe lediglich die erste Differenz zwischen den einzelnen Zeitpunkten signifikant unterschiedlich (Median: von 0,016 zu 0,018mm). In der gesunden Gruppe und in der Gruppe 'K ohne CO₂' gibt es keinerlei Signifikanzen.

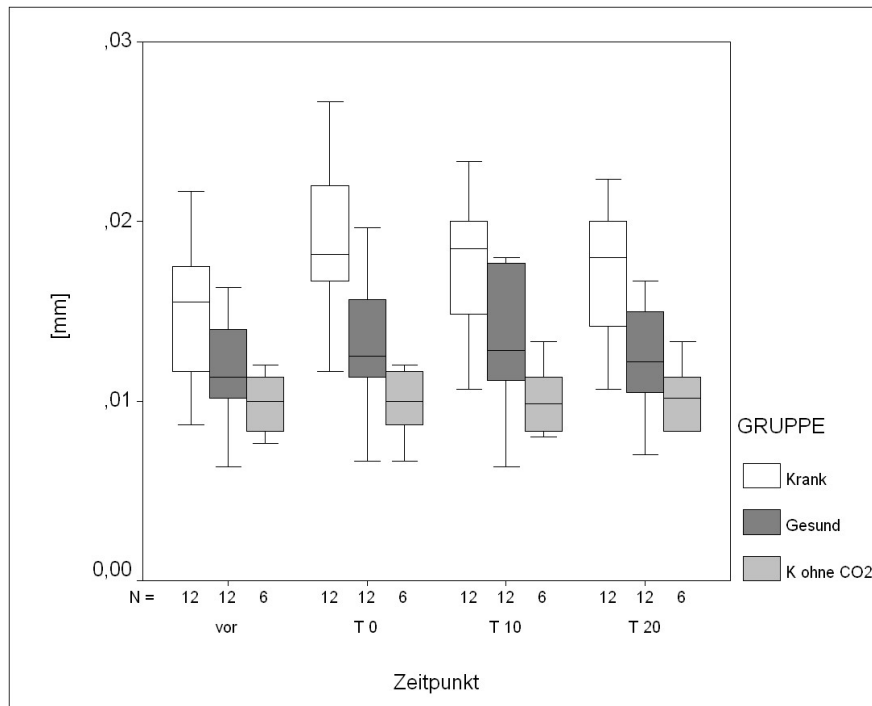


Abb 5.8 Ergebnisse Kapillarmikroskopie 'Scheitelpunkt' Ω .

Ergebnisse der Messwiederholungsanalyse:

Im zeitlichen Durchschnitt lassen sich dennoch signifikante Gruppenunterschiede ausmachen ($p=0,001$). In den Anschlusstests sind wie in beiden Schenkeln der untersuchten Kapillaren die Gruppen 'Krank' zu 'Gesund' ($p=0,008$) und 'Krank' zu 'K ohne CO₂' ($p=0,001$) signifikant unterscheidbar, die beiden Gruppen 'Gesund' zu 'K ohne CO₂' sind nicht unterscheidbar ($p=0,310$).

Im Gruppendurchschnitt zeigen sich ebenfalls Parallelen zu den vorangegangenen Untersuchungen: Die Ergebnisse zwischen den Zeitpunkten sind signifikant unterschiedlich ($p<0,0001$): Die Werte steigen zwischen den Zeitpunkten vor und T₀ signifikant an ($p<0,0005$), zwischen T₀ und T₁₀ gibt es allerdings keine signifikanten Änderungen ($p=0,300$), ebenso wenig zwischen T₁₀ und T₂₀ ($p=0,052$).

Ergebnisse in den Gruppen (Friedman und Wilcoxon-Tests):

Gruppe	Gesamt*	Vor – T ₀ **	T ₀ – T ₁₀ **	T ₁₀ – T ₂₀ **
Krank	p<0,0005	p=0,002	-	-
Gesund	p=0,006	-	-	-
K ohne CO ₂	p=0,626	-	-	-

Abb 5.9 p-Werte für die Unterschiede zwischen den Zeitpunkten in den Gruppen 'Scheitelpunkt'.

* Friedman-Tests auf Unterschiede zwischen den vier Zeitpunkten

** Wilcoxon-Anschlussstest auf Unterschiede zwischen den Zeitpunkten (paarweise, p<0,0167)

In der Gruppe 'Krank' ist die erste Differenz zwischen den einzelnen Zeitpunkten signifikant unterschiedlich (steigend), in der Gruppe 'Gesund' und in der Gruppe 'K ohne CO₂' gibt es keine Signifikanzen zwischen den einzelnen Zeitpunkten.

Ergebnisse Kapillarmikroskopie ‚Gesamtdurchmesser‘ (↔)

Die abschließende Untersuchung mittels Kapillarmikroskopie ist dem Gesamtdurchmesser der Kapillarschleife gewidmet. Wie sich an der im Folgenden abgebildeten Datentabelle ablesen lässt, ist auch bei diesem Parameter eine Veränderung in der zuvor beobachteten Tendenz feststellbar.

Gruppe	Krank (N=12)	Gesund (N=12)	K ohne CO ₂ (N=12)	Gesamt (N=36)
Parameter / Zeitpunkt	Median	Median	Median	Median
↔ Vor	0,045	0,031	0,027	0,034
↔ 0	0,048	0,034	0,029	0,035
↔ 10	0,046	0,033	0,028	0,035
↔ 20	0,044	0,033	0,028	0,034

Abb 5.10 Datentabelle Kapillarmikroskopie 'Gesamtdurchmesser' ↔ .

So unterscheidet sich der Wert bei der Gruppe der SSc-Patienten auch hier signifikant hinsichtlich der ersten beiden Differenzen zwischen den einzelnen Zeitpunkten: Der Gesamtdurchmesser steigt erst von 0,045 auf 0,048mm in T₀ und fällt dann auf 0,046mm in T₁₀. In der gesunden Gruppe ist nur die Differenz vor dem Handbad zu T₀ signifikant unterschiedlich, in der Gruppe 'K ohne CO₂' gibt es auch beim Gesamtdurchmesser keine Signifikanzen.

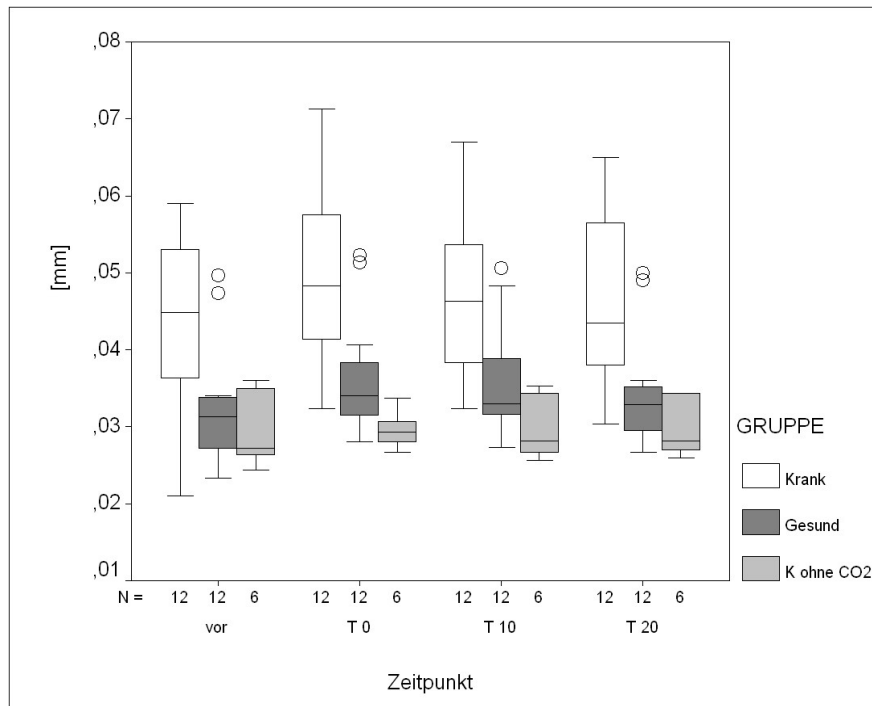


Abb 5.11 Ergebnisse Kapillarmikroskopie 'Gesamtdurchmesser' ↔ .

Ergebnisse der Messwiederholungsanalyse:

Im zeitlichen Durchschnitt zeigen sich signifikante Gruppenunterschiede ($p < 0,0005$), in den Anschluss tests sind die Gruppen 'Krank' zu 'Gesund' ($p = 0,007$) und 'Krank' zu 'K ohne CO₂' ($p = 0,007$) signifikant unterscheidbar. Die beiden Gruppen 'Gesund' zu 'K ohne CO₂' sind nicht unterscheidbar ($p = 0,487$).

Im Gruppendurchschnitt sind die Ergebnisse zwischen den Zeitpunkten signifikant unterschiedlich ($p < 0,0001$). Die Werte steigen dabei zwischen den Zeitpunkten vor und T₀ signifikant an ($p < 0,0005$). Auch hier gibt es zwischen den Zeitpunkten T₀ und T₁₀

keine signifikanten Änderungen ($p=0,099$), ebenso nicht zwischen den Zeitpunkten T10 und T20 ($p=0,489$).

Ergebnisse in den Gruppen (Friedman und Wilcoxon-Tests):

Gruppe	Gesamt*	Vor – T ₀ **	T ₀ – T ₁₀ **	T ₁₀ – T ₂₀ **
Krank	$p<0,0005$	$p=0,005$	$P=0,015$	-
Gesund	$p<0,0005$	$p=0,002$	-	-
K ohne CO ₂	$p=0,761$	-	-	-

Abb 5.12 p-Werte für die Unterschiede zwischen den Zeitpunkten in den Gruppen 'Gesamtdurchmesser'.

* Friedman-Tests auf Unterschiede zwischen den vier Zeitpunkten

** Wilcoxon-Anschlussstest auf Unterschiede zwischen den Zeitpunkten (paarweise, $p<0,0167$)

In der Gruppe 'Krank' sind die ersten beiden Differenzen zwischen den einzelnen Zeitpunkten signifikant unterschiedlich (erst steigend, dann fallend), in der Gruppe 'Gesund' ist nur die Differenz vor zu T0 (steigend) und in der Gruppe 'K ohne CO₂' gibt es keine Signifikanzen.

5.3 Ergebnisse Dopplersonographie

Die folgende Datentabelle offenbart, dass die Medianwerte der RI-Messung vor Therapiebeginn bei den beiden Gruppen der SSc-Patienten 'Krank' und 'K ohne CO₂' einen höheren Ausgangswert ergab als bei den gesunden Studienteilnehmern. Im Zeitverlauf weist die Resistance-Index-Messung dann eine ähnliche Tendenz auf wie sie bereits bei der Kapillarmikroskopie ersichtlich wurde: Der Widerstand wird lediglich bei der Patienten-Gruppe mit CO₂-Bad unmittelbar nach dem Handbad geringer, sprich: der Blutfluss innerhalb des Gefäßes nimmt zu.

Gruppe	Krank (N=12)	Gesund (N=12)	K ohne CO ₂ (N=12)	Gesamt (N=36)
Parameter / Zeitpunkt	Median	Median	Median	Median
RI vor	0,833	0,713	0,815	0,782
RI T ₀	0,788	0,708	0,817	0,753
RI T ₁₀	0,785	0,718	0,818	0,748
RI T ₂₀	0,787	0,728	0,813	0,770

Abb 5.13 Datentabelle Dopplersonographie.

In der statistischen Betrachtungsweise stellt sich dieser Sachverhalt wie folgt dar: Bei der Gruppe 'Krank' verringert sich der RI-Median von initial 0,833 auf 0,788 unmittelbar nach dem Handbad.

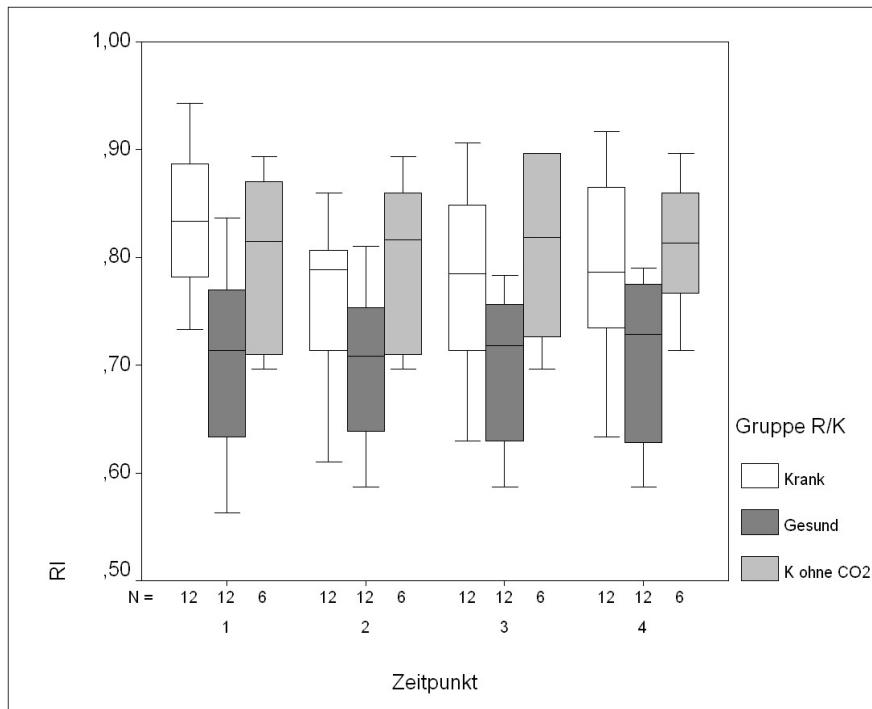


Abb 5.14 Ergebnisse Dopplersonographie.

Ergebnisse der Messwiederholungsanalyse:

Im zeitlichen Durchschnitt zeigen sich signifikante Gruppenunterschiede ($p=0,008$), in den Anschluss-tests sind die Gruppen 'Krank' zu 'Gesund' ($p=0,019$) und 'Gesund' zu 'K ohne CO₂' ($p=0,026$) signifikant unterscheidbar, die beiden Gruppen 'Krank' zu 'K ohne CO₂' sind nicht unterscheidbar ($p=0,920$).

Im Gruppendurchschnitt sind die Ergebnisse zwischen den Zeitpunkten signifikant unterschiedlich ($p=0,002$). Die Werte steigen dabei zwischen den Zeitpunkten vor und T₀ signifikant an ($p<0,0005$), zwischen den Zeitpunkten T₀ und T₁₀ gibt es keine signifikanten Änderungen ($p=0,180$), ebenso nicht zwischen den Zeitpunkten T₁₀ und T₂₀ ($p=0,127$).

Ergebnisse in den Gruppen (Friedman und Wilcoxon-Tests):

Gruppe	Gesamt*	Vor – T ₀ **	T ₀ – T ₁₀ **	T ₁₀ – T ₂₀ **
Krank	$p<0,0005$	$p=0,003$	-	-
Gesund	$p=0,847$	-	-	-
K ohne CO ₂	$p=0,761$	-	-	-

Abb 5.15 p-Werte für die Unterschiede zwischen den Zeitpunkten in den Gruppen - Dopplersonographie

* Friedman-Tests auf Unterschiede zwischen den vier Zeitpunkten

** Wilcoxon-Anschluss-test auf Unterschiede zwischen den Zeitpunkten (paarweise, $p<0,0167$)

Der Wilcoxon-Anschlusstest führt vor Augen, dass die erste Differenz zwischen den einzelnen Zeitpunkten in der Gruppe der SSc-Patienten mit CO₂-Bad signifikant unterschiedlich ist (fallend). In den anderen beiden Gruppen ist die Entwicklung der RI-Werte marginal und ohne signifikante Bedeutung.

6 Diskussion

6.1 Auswirkungen des Kohlensäurehandbades auf die akrale Durchblutung

Wie bereits einleitend beschrieben ist die systemische Sklerodermie eine seltene Autoimmunerkrankung mit charakteristischem Hautbefall.

Frauen sind 5-mal häufiger betroffen als Männer, wie sich auch in dieser Studie in der Datentabelle der Kollektive in Abbildung 4.1 bereits erahnen lässt. Die langsam progredient verlaufende Erkrankung ist durch eine Fibrose und Obliteration kleiner Gefäße gekennzeichnet. Sie führt letztlich zu einem unterschiedlich stark ausgeprägten Befall innerer Organe. Die medikamentöse Therapie richtet sich nach der Schwere der Erkrankung und dem Befallsmuster, wobei ein signifikanter Organbefall im akuten Stadium der Erkrankung in der Regel eine immunsuppressive Therapie erforderlich macht.

Das Raynaud-Phänomen (RP) geht dem klinischen Vollbild sowie der Diagnose einer SSc meist um Jahre voraus. Für die Patienten können durch eine frühestmögliche Diagnosestellung und damit Therapieeinleitung nicht nur Schmerzen gemindert und irreversible Schäden abgewendet werden, auch psychisch ist es für die Erkrankten von entscheidender Bedeutung, da langjährige Odysseen durch verschiedene Arztpraxen vermieden werden. Dank neuer Richtlinien ist die Frühdiagnose der SSc nun einfacher zu stellen.

In einer Studie zur "Darstellung der Auswirkung von einmaligen Kohlensäurehaltigen Handbädern bei Patienten mit systemischer Sklerose und Raynaud-Phänomen mittels Doppler und B-Flow Ultraschalltechnik" (Müller-Eschner et al. 2008 und 2013), zeigte sich die vasoaktive Wirkung kohlenensäurehaltiger Handbäder zur Verbesserung der akralen Durchblutung als signifikant. Es konnte ein kurzfristiger gefäßerweiternder Effekt mittels verschiedener Ultraschalltechniken nachgewiesen werden. Da die Kapillarmikroskopie in der Rheumatologie in den letzten Jahren eine immer größere diagnostische Bedeutung gewinnt, soll sie in dieser Studie neben dem bereits durch Müller-Eschner evaluierten Verfahren der Dopplersonographie ein zweites diagnostisches Verfahren darstellen.

Sowohl bei primärem als auch sekundärem RP konnte ein vasodilatativer Effekt nachgewiesen werden (Schmidt et al. 2005). Auch bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit resultierte durch ein CO₂-Bad eine Erhöhung des Blutflusses sowie Mobilisierung funktioneller Kapillaren (Hartmann et al. 1997). Zudem bewirkte

eine serielle CO₂-Bad-Applikation bei RP eine verbesserte Kältetoleranz mit geringerer Wiedererwärmungszeit nach Kälteexposition (Schmidt et al. 2005).

Wie im Ergebniskapitel dieser Arbeit unter 5. aufgeführt, belegt diese Studie die Eignung der kapillarmikroskopischen Untersuchung, als weiteres diagnostisches Verfahren, um einen zumindest kurzzeitigen gefäßerweiternden Effekt des Kohlensäurehandbades auf die Digitalarterien von Patienten mit SSc zu objektivieren.

Während der Durchführung des Kohlensäure-Handbades kam es bei einzelnen Patienten an den Händen und Unterarmen zu lokalen Hautrötungen in gebadeten Hautbereichen. Diese waren zwar nach 20 Minuten, also mit Beendigung der Messungen, reversibel, zeigen aber dennoch bereits makroskopisch den erheblichen Effekt des CO₂-Bades auf die lokale Hautdurchblutung.

Spencer-Green beschrieb 1998, dass neben dem Nachweis spezifischer Autoantikörper die Nagelfalzkapillarmikroskopie das aussagekräftigste diagnostische Verfahren zur frühzeitigen Erkennung einer Kollagenose ist. Auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt sich, dass die Kapillarmikroskopie in der Lage ist, an allen 4 untersuchten Messpunkten (↑, ↓, ↔, ∩) der Nagelfalzkapillaren der SSc-Patienten den kurzfristigen vasodilatativen Effekt des Kohlensäurebades der Hände in der ersten Differenz zwischen den Zeitpunkten T_{vorher} und T₀ aufzuzeigen (p<0,0005).

Bereits in einer früher durchgeführten Studie konnten die hämodynamischen Veränderungen während der lokalen Behandlung mit CO₂ mittels der Laser-Doppler-Flussmethode (LDF) und der computergestützten chronothermometrischen Testmethode (CT-Test) bei Patienten mit RP dargestellt werden (Schmidt et al. 2005). Jedoch wurde hier die weitaus weniger aufwendige Methode der Kapillarmikroskopie noch nicht berücksichtigt. Auch die von Müller-Eschner drei Jahre später durchgeführte Untersuchung kam zum selben Ergebnis. Wie auch in dieser Arbeit, erfolgte die CO₂-Therapie nicht wie bei Schmidt et al. seriell, sondern wurde einmalig durchgeführt. Allerdings wurden auch bei Müller-Eschner lediglich sonographische Untersuchungsverfahren genutzt, kapillarmikroskopische Begutachtungen und Auswertungen kamen auch hier nicht zum Tragen.

Die Ergebnisse zeigen zwar in allen 3 Studien die kurzfristige Erhöhung der Mikrozirkulation, liefern jedoch weiterhin keine genauen Ergebnisse hinsichtlich der Pathogenese der vaskulären Dysregulation der Patienten mit RP.

6.2 Kapillarmikroskopie

Verschiedene Methoden, wie Nagelbettkapillaroskopie und Laserdoppleruntersuchung, wurden bereits zur Visualisierung von Gefäßanomalien bei Patienten mit systemischer Sklerose angewandt (Herrick 1998). Allerdings war bei diesen Methoden die Datenreproduzierbarkeit deutlich erschwert.

Die Auswertung der Daten, wie in Kapitel 5.2 beschrieben, macht deutlich, dass der Zusatz von CO₂ im Handbad den Gefäßdurchmesser signifikant erhöht. In der Gruppe der SSc-Patienten kann sogar eine entscheidende Dilatation der Kapillaren an allen 4 Messpunkten festgestellt werden.

Während die Gruppe der gesunden Teilnehmer in der Differenz der Zeitpunkte *vor* zu *T0* Signifikanzen aufweist, sind in der Kontrollgruppe der Patienten ohne CO₂-haltigen Zusatz im Handbad keine signifikanten Unterschiede, weder zu den einzelnen Messzeitpunkten, noch an den verschiedenen Analysepunkten an den Kapillaren feststellbar. Lediglich die Medianwerte am afferenten und efferenten Schenkel nehmen mit 0,001mm zwischen den Zeitpunkten *vor* und *T0*, beziehungsweise im Bereich des Gesamtdurchmessers um 0,002mm zu, jedoch ergeben sich hieraus in den Anschluss-tests, sowie in den Ergebnissen der Messwiederholungsanalyse keine signifikanten Unterschiede.

Im Gegensatz zu den bereits angeführten Studien von Müller-Eschner et al. (2008 und 2013) oder Schmidt et al. (2005) kommt in dieser Arbeit die Kapillarmikroskopie als zweites diagnostisches Verfahren zur Beurteilung der akralen Durchblutung nach einmaligen Handbädern zum Einsatz. Sie erwies sich als einfach anzuwendende Methode, die in kürzester Zeit auswertbare Ergebnisse liefert. Für den Untersucher ist durch das digitale Bild am Computerbildschirm eine rasche Übersichtsbeurteilung des Nagelfalz möglich. Auch wenn dies in dieser Arbeit nicht primär zielführend war, bekam man ohne weiterführende Verfahren zur Datenerhebung bereits auf den ersten Blick einen Eindruck über herrschende periphere Kapillarveränderungen, wie beispielsweise eine verminderte Kapillardichte, Ektasien, Megakapillaren oder Hämorrhagien. Die Kapillarmikroskopie bietet durch ihre hohe Spezifität und Sensitivität die Möglichkeit Patienten schnell und kostengünstig zu kategorisieren und, wie u.a. bereits Maricq et al. (1982) aufzeigten, Risikopatienten frühzeitig und teilweise noch vor Ausbruch der Grunderkrankung aufgrund beispielsweise auffällig starker Gefäßrarefizierung herauszufiltern. Dies liefert die Grundvoraussetzung dafür, dass diese Patienten in ein engmaschiges Monitoring eingebunden werden können.

In einer Studie mit 586 Patienten mit primärem Raynaud-Phänomen, jedoch bis dato ohne Indiz für eine bestehende Kollagenose, von Koenig et al. (2008) erfolgte, im zeitlichen Verlauf von 5, 10 und 15 Jahren sowohl ein Antikörpersuchtest, als auch kapillarmikroskopische Untersuchungen. Die Ergebnisse zeigten, dass 25,8% der untersuchten Patienten, die kapillarmikroskopisch ein SSc-typisches Gefäßmuster aufwiesen im Verlauf eine SSc entwickelten, selbst wenn keine SSc-spezifischen Antikörper nachgewiesen werden konnten.

Sowohl kosmetische als auch krankheitsbedingte Veränderungen des Perionychiums erschweren die Untersuchung mit dem Kapillarmikroskop. Aus diesem Grund konnten 2 Probanden in diese Studie, wegen mangelhafter Darstellbarkeit der Nagelfalzkapillaren mit dem Kapillarmikroskop nicht aufgenommen werden. Desweiteren mussten 2 Patienten der Gruppe 'krank' aus dem Kollektiv genommen werden, da die begonnenen Messungen vorzeitig abgebrochen werden mussten. Die digitalen Hautveränderungen waren bei diesen Patienten so weit fortgeschritten, dass die Haut des Nagelfalz durch das Handbad so aufgeweicht und ödematös aufgequollen war, dass eine scharfe und qualitativ zufriedenstellende Darstellung der Nagelfalzkapillaren nicht möglich war.

Es bleibt festzustellen, dass die Kapillarmikroskopie als schnell und einfach durchführbare Untersuchung, mit hoher Sensitivität und Spezifität, ein ergänzendes Analyseverfahren zur Diagnosestellung einer SSc bereits im Frühstadium der Erkrankung darstellt. Dies ist schlussendlich die Voraussetzung dafür, dass für den Patienten ein adäquater Therapieplan erarbeitet und letztlich eine Prognose gestellt werden kann.

Eine Heilung der systemischen Sklerose kann durch die aktuellen medikamentösen Therapieoptionen trotz der Tatsache, dass sich die therapeutischen Möglichkeiten deutlich verbessert haben nicht erreicht werden. Ergänzend bildet die physikalische Medizin einen der Hauptpfeiler der Behandlung. Das Handbad stellt dabei eine Therapieoption dar, wenn eine systemische medikamentöse Therapie nicht möglich ist oder von den betroffenen Patienten nicht gewünscht wird. Sie kann aber auch als Paralleltherapie unterstützend zum Einsatz kommen.

In heimischer Umgebung ist sie durch die leichte Anwendung für den Patient jederzeit einsetzbar und stellt als Handbad appliziert kein höheres Nebenwirkungsrisiko dar. Lediglich Vollbäder sollten aufgrund der Gefahr einer Kohlendioxidvergiftung unter besonderer Vorsicht und nur nach ausführlicher Aufklärung der Patienten zu Hause

durchgeführt werden. So kann mit minimalem Aufwand für die Betroffenen zumindest kurzfristig eine Linderung der Beschwerden erzielt werden.

Meist ist letztendlich eine Kombination verschiedener Therapieformen von Nöten, dennoch stellt die physikalische Medizin eine eigenständige und entscheidende Säule in der Behandlung komplexer rheumatischer Erkrankungen dar. Wie bereits erwähnt, ist eine eingehende Befunderhebung als Basis auch hier unerlässlich, in der der Kapillarmikroskopie eine nicht mehr abzusprechende richtungsweisende Rolle zugeschrieben werden muss.

In dieser Arbeit wurden die vasoaktiven Auswirkungen des einmalig applizierten kohlendioxidhaltigen Handbades (CO₂-Bad/Bastian-Bad) auf die akralen Blutgefäße als Therapieoption bei systemischer Sklerose mit bestehendem Raynaud-Phänomen dargestellt und der kurzfristige dilatative Effekt neben der sonographischen Darstellung auch mittels Kapillarmikroskop bewiesen. Ob eine serielle Anwendung CO₂-haltiger Handbäder längerfristige therapeutische Erfolge für SSc-Patienten erzielt, im Sinne von weniger und zeitlich verkürzter RP-Anfälle, muss in weiteren Untersuchungen noch analysiert werden. Im Rahmen einer Reiz-Reaktions-Adaptationstherapie durch die CO₂-Bäder ist dies allerdings zu vermuten.

6.3 Dopplersonographie

In zahlreichen Studien wurde die Dopplersonographie als diagnostisches Mittel zur Analyse von Gefäßveränderungen verwendet. Auch in Studien bei Patienten mit RP kam sie daher schon häufiger zum Einsatz um die akrale Durchblutung zu beurteilen und bot die Möglichkeit auch die Effizienz vasoaktiver Therapien zu evaluieren (Keberle et al. 2000 und 2001).

Wie bereits angeführt kann in der Dopplersonographie nur der Blutfluss innerhalb der geschätzten Gefäßgrenzen ermittelt werden und so weder ein eindeutig visuell noch ein zu berechnender Gefäßdurchmesser definiert werden, sodass die tatsächliche Gefäßweite nicht ermittelt und zu Vergleichen zwischen verschiedenen Kollektiven herangezogen werden kann. Auch die Varianz, die sich durch den Untersucher bei manueller Ausmessung ergibt, führt dazu, dass sich bei den Messungen des Gefäßdurchmessers nur sehr begrenzt validierte Daten ergeben.

Daher wurde in dieser Arbeit, wie schon in der Studie von Bregenzer et al. (2004), die Bestimmung des Resistance-Index (RI), also die Darstellung des herrschenden

Widerstandes im arteriellen Gefäß herangezogen, um Gefäßveränderungen bei SSc-Patienten zu quantifizieren.

Bei allen Patienten waren die RI-Messungen aufgrund der ausreichenden Größe des gewählten Gefäßes (A. digitalis palmaris propria) und der Darstellbarkeit mittels Farbdoppler (CD) problemlos durchführbar. Entscheidend hierbei war, dass das Gefäß möglichst rasch aufzufinden war, um eine zügige Abfolge der nacheinander ablaufenden Untersuchungen und Messungen zu gewährleisten, um den Effekt des CO₂-Bades auf die akrale Durchblutung und die sich ergebenden Messdaten aufgrund zeitlicher Verzögerungen im Ablauf der einzelnen Untersuchungen (siehe Abb. 4.8 Zeitlicher Untersuchungsablauf) nicht zu verfälschen. Dies war durch den CD gegeben. Er lieferte die Voraussetzung um in der Folge den Powerdoppler (PD) optimal zu positionieren und dadurch die benötigte Flusskurve abzuleiten, aus der die interne Software des benutzten Ultraschallgerätes der Firma Esaote automatisch den RI berechnen konnte.

Die Resistance-Index-Messung belegte letztlich in ihren Ergebnissen die Tendenz wie sie bereits bei der Kapillarmikroskopie ersichtlich wurde. Der Widerstand sank bei dem SSc-Kollektiv mit CO₂-Bad direkt nach dem Handbad, das heißt der Blutfluss innerhalb des Gefäßes nahm zu. Nach Abklingen der unmittelbaren Wirkung des Bastianbades stiegen im zeitlichen Verlauf die RI-Werte wieder an.

Nach den Ergebnissen, die die Studie von Müller-Eschner (2008 und 2013) ergab, ist ein sinkender Widerstand, also die Abnahme der RI-Werte umgekehrt proportional zu den Durchmesserberechnungen die sich mittels CD, PD und Brightness-Flow/B-Flow (BF) ergeben, sodass daraus eine Vergrößerung des Gefäßdurchmessers durch den Effekt des CO₂-Bades angenommen werden kann.

Die RI-Messung der A. digitalis palmaris propria stellte sowohl bei den Patienten der Kontrollgruppe, als auch bei den Patienten mit SSc eine einfache und rasch durchführbare Untersuchungsmethode des Blutflusses dar und ist gut quantifizier- und reproduzierbar.

6.4 Visuelle Analogskala

Zur Dokumentation des akralen Durchblutungszustandes der Patienten wurde die visuelle Analogskala (VAS) verwendet, mit deren Hilfe der Patient seine subjektive

Durchblutungsempfindung der Finger vor und nach dem Handbad einschätzen konnte. Der Patient sollte hierbei auf einer Skala von 0 - 10, wobei 0 = massivste Durchblutungsstörung bis hin zu keiner Durchblutung und 10 = maximale Durchblutung mit keinerlei diesbezüglichen Beschwerden entsprechen, seine subjektive Empfindung vor und nach dem Handbad einordnen.

Die angegebenen Ausgangswerte vor der Therapie mittels CO₂-Handbad wiesen deutliche Unterschiede auf. So gaben die nicht an einer Kollagenose erkrankten Patienten der Kontrollgruppe die empfundene Qualität ihrer Fingerdurchblutung durchschnittlich mit einem Wert von 8,8 an, während in der Gruppe der SSc-Patienten durchschnittlich lediglich ein Wert von 5,8 ('Krank') bzw. 6,3 ('K ohne CO₂') erreicht wurde (siehe Abb. 4.1 Datentabelle der Kollektive).

Direkt nach dem Handbad stieg der Wert auf der VAS in der Gruppe der 'Gesunden' minimal, im Schnitt um weniger als einen Punkt auf der Skala. Hingegen zeigte sich bei den SSc-Patienten in beiden Gruppen, also mit und ohne CO₂-Zusatz im Handbad, eine deutliche Steigerung um durchschnittlich 2,7 ('Krank') bzw. 2,5 Punkte ('K ohne CO₂').

Demnach wird im Vergleich dieser zwei letzteren Gruppen deutlich, dass für das subjektive Empfinden der Patienten das warme Handbad an sich eine Verbesserung der Durchblutungsempfindung der Hände bewirkt, unabhängig von der Zugabe von Kohlensäure, dessen gefäßerweiternde Wirkung jedoch objektiv, wie oben aufgezeigt, sowohl durch die Kapillarmikroskopie als auch durch die sonographische RI-Messung zum Zeitpunkt V₀ belegt werden kann.

7 Zusammenfassung

Vergleichende Therapieeffekte von einmaligem Warmwasserhandbad und Kohlensäurehandbad auf die akrale Durchblutung bei systemischer Sklerose

Etwa 90% der Fälle mit systemischer Sklerose leiden an einem sekundären Raynaud-Phänomen, das in vielen Fällen der Grunderkrankung um Jahre vorausgeht. Es führt zu Durchblutungsstörungen der Akren, die häufig die Entstehung schmerzhafter Ulzerationen nach sich ziehen. Kohlensäurehaltige Handbäder aus dem Therapiebereich der physikalischen Medizin erreichen durch ihre gefäßdilatierende Wirkung eine Verbesserung der akralen Durchblutung. Die moderne Kapillarmikroskopie wie auch die Doppler-Sonographie sind Untersuchungsverfahren, die den Blutfluss in kleinsten Arterien darstellen können.

Mit verschiedenen Ultraschalltechniken wurde in anderen Studien bereits der kurzfristige gefäßerweiternde Effekt von Bastianbädern nachgewiesen. In der durchgeführten Arbeit wurden neben dem evaluierten Verfahren der Dopplersonographie als zweites diagnostisches Verfahren die Kapillarmikroskopie zum Nachweis von Behandlungseffekten nach einmaligem Kohlensäure- bzw. Warmwasserhandbad gewählt.

Eingeschlossen wurden 12 Patienten mit manifester SSc und mindestens seit einem halben Jahr bestehendem Raynaud-Phänomen und 12 Probanden ohne entzündlich-rheumatische Erkrankung (Kontrollkollektiv) die ein einmaliges kohlensäurehaltiges Handbad bei 35°C Wassertemperatur für 15 Minuten erhielten. Die Therapieeffekte wurden mittels kapillarmikroskopischer und sonographischer Untersuchungen vor Therapie sowie 0,10 und 20 Minuten nach dem Handbad evaluiert.

Die Kapillarmikroskopie erfolgte am Ringfinger rechts (Videocap 3.0), wobei Messungen am afferenten, efferenten Schenkel, Scheitelpunkt und die Gesamtbreite der Kapillarschleife erfolgten.

Die Dopplersonographie (MyLab25, Esaote) erfolgte am Zeigefinger rechts an der A. digitalis palmaris ulnarseitig (2D-Darstellung und RI-Bestimmung).

Bei 12 Patienten mit SSc und sekundärem Raynaud-Phänomen wurde ein einmaliges warmes Handwasserbad bei ansonsten identischem Untersuchungsaufbau durchgeführt.

Die Auswertung der Daten macht deutlich, dass neben der Dopplersonographie auch mit der Kapillarmikroskopie als diagnostisches Verfahren zur Beurteilung der akralen Durchblutung der kurzfristig dilatierende Effekt des kohlensäurehaltigen Handbades nachgewiesen werden kann. In der Gruppe der SSc-Patienten kann sogar eine signifikante Dilatation der Kapillaren an allen 4 Messpunkten festgestellt werden. Während die Gruppe der gesunden Teilnehmer in der Differenz der Zeitpunkte *vor* zu *T0* Signifikanzen aufweist, sind in der Kontrollgruppe der Patienten ohne CO₂-haltigen Zusatz im Handbad keine signifikanten Unterschiede, weder zu den einzelnen Messzeitpunkten, noch an den verschiedenen Analysepunkten an den Kapillaren, feststellbar.

Die Kapillarmikroskopie erwies sich als einfach anzuwendende Methode, die in kürzester Zeit auswertbare Ergebnisse erbringt und die ohne weiterführende Verfahren zur Datenerhebung bereits auf den ersten Blick einen Eindruck über herrschende periphere Kapillarveränderungen, wie beispielsweise eine verminderte Kapillardichte, Ektasien, Megakapillaren oder Hämorrhagien liefert. Die Kapillarmikroskopie bietet durch ihre hohe Spezifität und Sensitivität die Möglichkeit Patienten schnell und kostengünstig zu kategorisieren. Dies liefert die Voraussetzung, die Patienten frühzeitig in ein engmaschiges Monitoring einzubinden.

Das CO₂-Bad ist als physikalische Therapieoption bei Patienten mit systemischer Sklerose eine kostengünstige und leicht zu handhabende Behandlungsmethode, wenn eine systemische medikamentöse Therapie nicht möglich ist oder von den betroffenen Patienten nicht gewünscht wird. Sie kann aber auch als Paralleltherapie unterstützend zum Einsatz kommen. Durch die leichte Anwendung in heimischer Umgebung ist sie so für den Patient jederzeit einsetzbar und kann mit minimalem Aufwand für die Betroffenen vorübergehend zu einer Linderung der Beschwerden beitragen.

Die Studie zeigt nicht nur den therapeutischen Effekt von kohlensäurehaltigen Handbädern auf die akrale Durchblutung, sondern verdeutlicht auch die wichtige Rolle der kapillarmikroskopischen Untersuchung im Rahmen von Früherkennung, Diagnosestellung und Monitoring rheumatischer Erkrankungen.

8 Zusammenfassung in englischer Sprache

Comparative therapeutic effects on the acral perfusion in systemic sclerosis in response to one-time hot water hand bathing and carbon dioxide hand bathing

Around 90% of all cases of systemic sclerosis suffer from secondary Raynaud's phenomenon, in many cases preceding the underlying disease by years. It leads to circulatory disorders of the acra, often causing the development of painful ulcerations. Carbonated hand baths, a therapeutic treatment taken from the field of physical medicine, achieve an improvement in acral blood circulation through their vasodilating effect. Both modern capillary microscopy and Doppler ultrasonography are examination methods able to depict the blood flow in the smallest arteries.

The short-term vasodilator effect of Bastian baths has already been proven in other studies using various ultrasound techniques. In addition to the evaluated method of Doppler sonography, the second diagnostic procedure selected for this study, in order to demonstrate the treatment effects after a single carbonic or hot water hand bath, was capillary microscopy.

Included were 12 patients with manifest SSc suffering from Raynaud's phenomenon for at least half a year and 12 subjects (control group) without inflammatory rheumatic disease. Both groups received a single carbonated hand bath at 35°C for 15 minutes. Therapy effects were evaluated by both capillary microscopy and ultrasound examinations before begin of therapy as well as 0, 10 and 20 minutes applying the hand bath.

Capillary microscopy was performed on the ring finger on the right (Videocap 3.0). Measurements were taken on the afferent and efferent limb, the vertex and the total width of the capillary loop.

Doppler sonography (MyLab25, Esaote) was performed on the right-hand index finger on the arteria digitalis Palmaris, ulnar-sided (2D imaging and RI determination).

12 patients with SSc and secondary Raynaud's phenomenon received a one-time warm hand water bath with an otherwise identical examination setup.

The evaluation of the data makes it clear that in addition to Doppler sonography, the short-term dilating effect of the carbonated hand bath can also be demonstrated by capillary microscopy as a diagnostic method for assessing acral perfusion. In the group

of SSc patients it was possible to detect a significant dilation of the capillaries in all 4 measuring points.

While the group of healthy participants shows significant differences in the time difference from before up to T0, there are no significant differences in the control group of patients without a CO₂ supplement in the hand bath, neither at the individual points of measurement nor at the different points of analysis at the capillaries.

Capillary microscopy proved to be an easily applicable method that generates evaluable results in a very short time. Without any further data collection procedures, it gives a first-hand impression of prevailing peripheral capillary changes, such as reduced capillary density, ectasias, megacapillaries or haemorrhages. With its high specificity and sensitivity, capillary microscopy offers the possibility to categorize patients quickly and inexpensively. This provides the prerequisite for early involvement of patients in close monitoring.

As a physical therapy option for patients with SSc, the CO₂-bath is a cost-effective and easy to use method of treatment, if systemic drug therapy is not possible or not desired by the patients. It can also be used as a supportive parallel therapy. Due to its easy application within the home environment, it can be used by the patient at any time and can temporarily contribute to alleviating the symptoms with minimal effort for those affected.

The study not only shows the therapeutic effect of carbonated hand baths on the acral perfusion, but also highlights the important role of capillary microscopic examination in the early detection, diagnosis and monitoring of rheumatic diseases.

Publikationen

1. Lange U, Bogensperger S, and Dischereit G. Physical medicine in scleroderma-what's new? *Phys Med Rehab Kuror* 2018; 28:245.
2. Lange U, Bogensperger S, Tarner IH, Müller-Ladner U. The effects of a single carbon dioxide and hot water hand bath on acral perfusion in systemic sclerosis: A randomized, clinical study. *Journal of Scleroderma and Related Disorders (JSRD)* 2019; 4 (2): 160-162 (IF 2,2).

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACR	American College of Rheumatology
ANA	antinukleäre Antikörper
BF	Brightness-Flow, B-Flow
B-Mode	Brightness-Modulation
BMP	bitmap-Datei
bspw.	beispielsweise
CD	Farbdoppler
CO ₂ -Bad	Kohlensäure-Bad, Bastianbad
CT-Test	chronothermometrische Testmethode
CW	Conituous-Wave
dcSSc	diffuse kutane systemische Sklerose
DS	Dopplersonographie
EULAR	European League Against Rheumatism
KM	Kapillarmikroskopie
lcSSc	limitierte kutane systemische Sklerose
LDF	Laser-Doppler-Flussmethode
MCP-Gelenk	Metacarpophalangeal-Gelenk
MEZ	Mitteleuropäische Zeit
NO	Stickstoffmonoxid
PD	Powerdoppler
PDGF	Platelet-Derived-Growth-Factor
PIP-Gelenk	proximales Interphalangeal-Gelenk
PW	Pulsed-Wave
RI	Resistance-Index
RP	Raynaud-Phänomen
SSc	systemische Sklerose, Sklerodermie
TGFβ	Transforming-Growth-Factor-beta
u.a.	und andere
VAS	visuelle Analogskala

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1.1 *Häufigkeit betroffener Organsysteme bei SSc* (Saar, P.; Müller-Ladner, U. (2006): Die systemische Sklerose- Eine rheumatologische Herausforderung. Zeitschrift für Rheumatologie 65 (5), S. 429-38)
- Abb. 3.1 *Organbeteiligung bei systemischer Sklerodermie* (Sticherling, Michael: Systemische Sklerodermie- Fokus dermatologischer Aspekte. Teil 1: Pathogenese, Epidemiologie, klinisches Bild, Bd. 10, S. 713.
- Abb. 3.2 *Pathogenese der systemischen Sklerodermie* (Sticherling, Michael: Systemische Sklerodermie - Fokus dermatologischer Aspekte. Teil 1: Pathogenese, Epidemiologie, klinisches Bild, Bd. 10, S. 707.
- Abb. 3.3 *Einteilung der SSc nach dem Hautbefall* (LeRoy, EC.; Black, C.; Fleischmajer, R. et al (1988) Scleroderma (systemic sclerosis): classification subsets and pathogenesis. J. Rheumatol 15: 202-205.
- Abb. 3.4 *Diagnosekriterien der progressiven systemischen Sklerodermie des ACR* (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V., <http://dgrh.de/?id=1676>, 08.08.2017, 11:15MEZ).
- Abb. 3.5 *a Rattenbissnekrosen; b Raynaud-Phänomen mit Trikolore* (Kleinert, S.; Tony, H. P.; Kneitz, C. (2006): Systemische Sklerose. Der Internist 47 (10), S. 1052).
- Abb. 3.6 *Mikrostomie mit perioraler Fältelung* (Kleinert, S.; Tony, H. P.; Kneitz, C. (2006): Systemische Sklerose. Der Internist 47 (10), S. 1052).
- Abb. 3.7 *"Madonnenfinger" Patient mit diffuser SSc* (Saar, P.; Müller-Ladner, U. (2006): Die systemische Sklerose- Eine rheumatologische Herausforderung. Zeitschrift für Rheumatologie 65 (5), S. 433).
- Abb. 3.8 *Kapillarmikroskop von Ottfried Müller 1922* (Sander, O.; Sunderkötter, C.; Kötter, I.; Wagner, I.; Becker, M.; Herrgott, I. et al.: Kapillarmikroskopie. Durchführung und Nomenklatur, Bd. 69, S. 253–262).
- Abb. 3.9 *Videokapillarmikroskop mit 200-facher Vergrößerung* (Geyer, M.; Vasile, M.; Hermann, W.: Nagelfalzkapillarmikroskopie, Bd. 73, S. 149-160).
- Abb. 3.10 *Normalbefund* - Videokapillarmikroskop mit 200-facher Vergrößerung (Mit freundlicher Genehmigung von W. Hermann; Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, Abteilung für Rheumatologie).
- Abb. 3.11 *Kaliberunregelmässigkeiten, Mikrohämmorrhagien, fokal fehlende Kapillaren*: typisches Bild eines „Early Patterns“ bei systemischer Sklerose (Mit freundlicher Genehmigung von W. Hermann; Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, Abteilung für Rheumatologie).

- Abb. 3.12 *Pat mit systemischer Sklerose. Megakapillare, Gefäßrarefizierung, Papillenödem (Mit freundlicher Genehmigung von W. Hermann; Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, Abteilung für Rheumatologie).*
- Abb. 4.1 *Datentabelle der Kollektive.*
- Abb. 4.2 *Kohlensäurebad der Hände eines Patienten mit SSc bei 35°C Wassertemperatur.*
- Abb. 4.3 *Zentrierung des Mikroskopes im rechten Winkel auf der Nagelfalz des Probanden (Geyer, M.; Vasile, M.; Hermann, W.: Nagelfalzkapillarmikroskopie, Bd. 73, S. 149-160).*
- Abb. 4.4. *Ausschnitt Bild Kapillarmikroskopie mit Messpunkten (Pfeile).*
- Abb. 4.5 *Kapillarmikroskopische Untersuchung mit Messwerten zum Zeitpunkt T_{20} .*
- Abb. 4.6 *Farbdoppler der A. digitalis palmaris propria in Höhe des Interphalangealgelenks im Längsschnitt eines Patienten mit SSc zu allen Untersuchungszeitpunkten.*
- Abb. 4.7 *Darstellung der A. digitalis palmaris propria eines Patienten mit SSc mit Hilfe des PD. Ableitung einer Flusskurve (links) und automatisierter Bestimmung des RI als Maß für den Gefäßwiderstand (rechts).*
- Abb. 4.8 *Zeitlicher Untersuchungsablauf.*
- Abb. 5.0 *Datentabelle Durchblutungsmissempfindung / VAS*
- Abb. 5.1 *Datentabelle Kapillarmikroskopie 'afferenter Schenkel' \uparrow .*
- Abb. 5.2 *Ergebnisse Kapillarmikroskopie 'afferenter Schenkel' \uparrow .*
- Abb. 5.3 *p-Werte für die Unterschiede zwischen den Zeitpunkten in den Gruppen 'afferenten Schenkel'.*
- Abb. 5.4 *Datentabelle Kapillarmikroskopie 'efferenter Schenkel' \downarrow .*
- Abb. 5.5 *Ergebnisse Kapillarmikroskopie 'efferenter Schenkel' \downarrow .*
- Abb. 5.6 *p-Werte für die Unterschiede zwischen den Zeitpunkten in den Gruppen 'efferenten Schenkel'.*
- Abb. 5.7 *Datentabelle Kapillarmikroskopie 'Scheitelpunkt' \cap .*
- Abb. 5.8 *Ergebnisse Kapillarmikroskopie 'Scheitelpunkt' \cap .*
- Abb. 5.9 *p-Werte für die Unterschiede zwischen den Zeitpunkten in den Gruppen 'Scheitelpunkt' \cap .*
- Abb. 5.10 *Datentabelle Kapillarmikroskopie 'Gesamtdurchmesser' \leftrightarrow .*
- Abb. 5.11 *Ergebnisse Kapillarmikroskopie 'Gesamtdurchmesser' \leftrightarrow .*

- Abb. 5.12 *p*-Werte für die Unterschiede zwischen den Zeitpunkten in den Gruppen 'Gesamtdurchmesser' ↔.
- Abb. 5.13 *Datentabelle Dopplersonographie.*
- Abb. 5.14 *Ergebnisse Dopplersonographie.*
- Abb. 5.15 *p*-Werte für die Unterschiede zwischen den Zeitpunkten in den Gruppen - Dopplersonographie.

Literaturverzeichnis

- Ahmadi-Simab, K.: Die Sklerodermie oder systemische Sklerose – Übersicht. 1. *Hamburger Sklerodermie-Patiententag 2011*, Asklepios Rheumazentrum Hamburg.
- Appiah, R.; Hiller, S.; Caspary, L.; Alexander, K.; Creutzig, A.: Treatment of primary Raynaud's syndrome with traditional Chinese acupuncture. *Journal of Internal Medicine* 1997; 241 (2), S. 119–124.
- Avouac, J.; Fransen, J.; Walker, U. A.; Riccieri, V.; Smith, V.; Muller, C. 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), S. 476–481.
- Bali, G.; Aberer, E.: Iloprosttherapie bei systemischer Sklerodermie. *Hautarzt* 2003; 54 (9), S. 845–851.
- Berliner, M.: Der Einfluß einer iterativen Balneotherapie mit unterschiedlichen Immersionen auf die Hautmikrozirkulation bei entzündlichen und nichtentzündlichen rheumatischen Erkrankungen. *Phys Rehab Kur Med* 1997; 07 (03), S. 100–102.
- Bregenzer, N., Distler O., Meyringer R., Schölmerich J., Müller-Ladner U., Lock G.: Doppler ultrasound identifies increased resistive indices in SSc. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004; 63 (1), S. 109–110.
- Caspary, L.; Creutzig, A.: Raynaud-Phänomen - Aktuelle Diagnostik und Therapie. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2006; 131 (21), S. 1223–1227.
- Clevert, D-A; Rupp, N.; Reiser, M.; Jung, E. M.: Improved diagnosis of vascular dissection by ultrasound B-flow. A comparison with color-coded Doppler and power Doppler sonography. *European Radiology* 2005; 15 (2), S. 342–347.
- Cutolo, M.; Sulli, A.; Secchi, M. E.; Pizzorni, C.: Kapillarmikroskopie und rheumatische Erkrankungen: State of the art. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2006; 65 (4), S. 290–296.
- Distler, JHW.; Kalden, JR.; Distler, O.: Vaskuläre Veränderungen in der Pathogenese der systemischen Sklerose. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2004; 63 (6), S. 446–450.
- Distler, JHW. (2008): Primäres und sekundäres Raynaud-Phänomen. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2008; 67 (3), 211-7.
- Distler, M.; Distler, J.; Ciurea, A.; Kyburz, D.; Müller-Ladner, U.; Reich, K.; Distler, O.: Evidenzbasierte Therapie des Raynaud-Syndroms. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2006; 65 (4), S. 285–289.
- Distler, O.; Gay, S.: Sklerodermie. *Der Internist* 2010; 51 (1), S. 30–38.
- Genth, E.: Qualitätssicherung in der Rheumatologie. 2. Aufl. 2007, Darmstadt: Steinkopff.
- Genth, E.; Krieg, T.: Systemische Sklerose-Diagnose und Klassifikation. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2006; 65 (4), S. 268–274.
- Geyer, M.; Vasile, M.; Hermann, W.: Nagelfalzkapillarmikroskopie. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2014; 73 (2), 149-60.
- Gläser, R.; Weidinger, A.: Neue Klassifikationskriterien der systemischen Sklerodermie unter Berücksichtigung der Kapillarmikroskopie. *Der Hautarzt* 2015; 66 (6), S. 487–488.
- Gutenbrunner, C.; Hildebrandt, G.: Handbuch der Balneologie und medizinischen Klimatologie 1998.

- Harper, FE; Maricq, HR.; Turner, RE.; Lidman, RW.; Leroy, EC.: A prospective study of raynaud phenomenon and early connective tissue disease. *The American Journal of Medicine* 1982; 72 (6), S. 883–888.
- Hartmann, B.; Drews, B.; Bassenge, E. (1991): CO₂-induzierte Zunahme der akralen Durchblutung und des Sauerstoffpartialdruckes bei arterieller Verschlusskrankheit. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 1991; 116 (43), S. 1617–1621.
- Hartmann, B.; Pittler, M.; Drews, B. (2009): CO₂ Balneotherapy for Arterial Occlusion Diseases: Physiology and Clinical Practice. *Institute of Applied Physiology and Balneology* 2009, University of Freiburg.
- Hartmann, B.; Bassenge, E.; Hartmann, M.: Effects of serial percutaneous application of carbon dioxide in intermittent claudication: results of a controlled trial. *Angiology* 1997; (48), S. 957–963.
- Hediger, S.: Experimentelle Untersuchung über die Resorption der Kohlensäure durch die Haut. *Klinische Wochenschrift* 1928; (7), S. 1553–1557.
- Heidrich, H. (2008): Definition und Terminologie von Raynaud-Syndromen. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2008; 133 (34-35), S. 1742–1744.
- Herrick, AL.; Clark, S.: Quantifying digital vascular disease in patients with primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1998; 57 (2), S. 70–78.
- Hermann, W.; Meier, F.M.P.; Müller-Ladner, U. (2013): Reichen weniger als 100 Euro für ein Kapillarmikroskop? *Zeitschrift für Rheumatologie* 2013; 72 (6), S. 520–522.
- Hettenkofer, H.J.; Droste, U.: *Rheumatologie* 2003, Thieme-Verlag, Stuttgart.
- Hirschl, M.: Das Raynaud-Phänomen. *J Kardiologie-Austrian Journal of Cardiology* 2004; 11 (3), S. 90–99.
- Hummers, L.; Wigley, F.: Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2003; 29 (2), S. 293–313.
- Hunzelmann, N.: Systemische Sklerodermie. *Der Hautarzt* 2013; 64 (4), 299-310.
- Hunzelmann, N.; Genth, E.; Krieg, T.; Meurer, M.; Melchers, I.; Moinzadeh, P. et al.: Organspezifische Diagnostik von Patienten mit systemischer Sklerodermie: *Zeitschrift für Rheumatologie* 2008; 67 (4), 334-6, 337-40.
- Hunzelmann, N.; Olski, T. M.; Fehr, A.; Krieg, T.: Versorgung für Patienten mit systemischer Sklerodermie. *Deutsches Ärzteblatt* 2005; 102 (39), A2644-2646.
- Jordan, H.: CO₂-Bädertherapie 1. *Phys Rehab Kur Med* 1985; 37 (2), S. 75–98.
- Jung, P.; Trautinger, F.: Capillaroscopy. *JDDG* 2013; 11 (8), S. 731–736.
- Keberle, M.; Tony, H.P.; Hau, M.; Kessler, C.; Jahns, R.; Jenett, M.: Colour Doppler ultrasound of the nailbed. An objective tool for monitoring responses to vasodilatory treatment of connective tissue disorders? *Rheumatology* 2001; 40 (8), S. 954–955.
- Keberle, M.; Tony, H.P.; Jahns, R.; Hau, M.; Haerten, R.; Jenett, M.: Assessment of microvascular changes in Raynaud's phenomenon and connective tissue disease using colour Doppler ultrasound. *Rheumatology* 2000; 39 (11), S. 1206–1213.
- Kleinert, S.; Tony, H.P.; Kneitz, C. (2006): Systemische Sklerose. *Der Internist* 2006; 47 (10), 1051-61.
- Knock, G.A.; Terenghi, G.; Bunker, C.B.; Bull, H.A.; Dowd, P.M.; Polak, J.M.: Characterization of Endothelin-Binding Sites in Human Skin and their Regulation in Primary Raynaud's Phenomenon and Systemic Sclerosis. *J Invest Dermatol* 1993; 101 (1), S. 73–78.

Koenig, M.; Joyal, F.; Fritzler, M. J.; Roussin, A.; Abrahamowicz, M.; Boire, G. et al.: Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis. A twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis and Rheumatism* 2008; 58 (12), S. 3902–3912.

Kramer, K.: Untersuchung über die Kohlensäurediffusion durch die Haut. *Balneologie* (2) 1935, S. 4–8.

Lange, U. (Hg.): *Physikalische Medizin in der Rheumatologie*, 2012, Stuttgart: Ligatur-Verlag (71).

Lange, U.; Uhlmann, C.; Berg, W.; Fetaj, S.; Engel, JM.: Physical Medicine in Rheumatology. - Differential Indicative Prescription in Collagen Diseases and Vasculitides. *Akt Rheumatol* 2007; 32, S. 281–286.

LeRoy, EC.; Black, C.; Fleischmajer, R.; Jablonska, S.; Krieg, T.; Medsger, TAJ. et al.: Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; (15 (2)), S. 202–205.

Lindemann, H.: Kreislaufuntersuchungen zur Frage der Wirkung von CO₂-Sprudelbädern auf Rechts- und Linksherzinsuffizienz. *Arch. Kreislaufforsch.* 1955; (22), S. 247–266.

Maricq H., Weinberger A., LeRoy E.: Early detection of scleroderma-spectrum disorders by in vivo capillary microscopy: a prospective study of patients with Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1988; 9 (2), S. 289–291.

Marshall, M.: *Praktische Doppler-Sonographie*. 1996, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Mierau, R.; Genth, E.: Sklerodermie-assoziierte Autoantikörper - klinische und diagnostische Relevanz. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2006; 65 (4), S. 279–284.

Müller-Eschner, M.; Albrecht, K.; Saar, P.; Müller-Ladner, U.; Strunk, J.; Lange, U.: Therapieeffekt von Bastian (CO₂) - Handbädern auf die akrale Durchblutung bei Patienten mit systemischer Sklerose. *Physikalische Medizin in der Rheumatologie*. Lange U. (Hrsg.), 2008; S. 151–154.

Müller-Eschner, M.; Albrecht, K.; Tarner, IH.; et al.: Acute haemodynamic response to carbon dioxide hand immersion in patients with systemic sclerosis evaluated by Doppler ultrasonography. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31 (2Suppl. 76), S. 184–185.

Persa, OD.; Moinzadeh, P.; Hunzelmann, N.: Systemische Sklerodermie. Aktuelle Klassifikation und Diagnostik der Organbeteiligung. *Der Hautarzt* 2015; 66 (8), S. 599–603.

Richter, J.; Iking-Konert, C.; Schneider, M.; Sander, O.: Kapillarmikroskopie. Ein Update. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2013; 72 (2), S. 145–150.

Saar, P.; Müller-Ladner, U.: Die systemische Sklerose - Eine rheumatologische Herausforderung. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2006; 65 (5), 429-38.

Sander, O.; Dechant, C.; Sunderkötter, C.; Klein-Weigel, P.: Kapillarmikroskopie. *Akt Rheumatol* 2017; 42 (05), S. 391–398.

Sander, O.; Iking-Konert, C.; Ostendorf, B.: *Taschenatlas Kapillarmikroskopie. Leitfaden zur Durchführung und Interpretation von kapillarmikroskopischen Untersuchungen*, 2007.

Sander, O.; Sunderkötter, C.; Kötter, I.; Wagner, I.; Becker, M.; Herrgott, I. et al.: Kapillarmikroskopie. Durchführung und Nomenklatur. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2010; 69 (3), S. 253–262.

- Sandqvist, G.; Akesson, A.; Eklund, M.: Evaluation of paraffin bath treatment in patients with systemic sclerosis. *Disability and Rehabilitation* 2004; 26 (16), S. 981–987.
- Schmidt, J.; Monnet, P.; Normand, B.; Fabry, R.: Microcirculatory and clinical effects of serial percutaneous application of carbon dioxide in primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Zeitschrift für Gefässkrankheiten* 2005; 34 (2), S. 93–100, Vasa.
- Schmidt, KL. : Carbon dioxide bath (Carbon dioxide spring). *White paper* (Center for Clinical Research in Rheumatology, Physical Medicine and Balneotherapy, 2009 Bad Nauheim).
- Selye, H.: Die Sklerodermie und ihre Entstehungsweise, *Biologisch-Chemischen Institute der John-Hopkins-Universität Baltimore*, 1932, Maryland U.S.A., S. 91–92.
- Spencer-Green, G.: Outcomes in Primary Raynaud Phenomenon. *Arch Intern Med* (6) 1998; S. 595.
- Sticherling, M.: Systemische Sklerodermie - Fokus dermatologischer Aspekte. Teil 1: Pathogenese, Epidemiologie, klinisches Bild, *JDDG* 2012; 10, S. 705–718.
- Sticherling, M.: Systemische Sklerodermie - Fokus auf dermatologischen Aspekten. Teil 2: Diagnostik, Therapie. *JDDG* 2012; 10 (11), S. 783–791.
- Strunk, J.; Strube, K.; Rumbaur, C.; Lange, U.; Müller-Ladner, U. : Interobserver agreement in two- and three-dimensional power Doppler sonographic assessment of synovial vascularity during anti-inflammatory treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ultraschall in der Medizin* 2007; 28 (4), S. 409–415.
- Sturm, W.; Kirchmair, R.: Raynaud-Phänomen. *Zeitschrift für Gefäßmedizin* 2010 (7(3)).
- Sunderkötter, C.; Riemekasten, G.: Raynaud-Phänomen in der Dermatologie. Teil 2: Therapie. *Hautarzt* 2006; 57 (10), 927-38.
- Tiedt, N.; Jordan, H. (1986): Analyse der vasodilatatorischen Wirkung der CO₂ - Bäder-Therapie. *Phys Rehab Kur Med* 1986; 38 (05), S. 329–338.
- Werner, G.; Eder, U.: Kohlendensäurebäder in der Behandlung der progressiven systemischen Sklerodermie. *Akt Rheumatol* 1996; 21 (04), S. 213–216.

Anhang

Patienteneinverständniserklärung

OFFENE STUDIE ZUR UNTERSUCHUNG DER DURCHBLUTUNG DER FINGERARTERIEN UNTER CO₂ BAD ANWENDUNG BEI PATIENTEN MIT SKLERODERMIE

Patienteninformation

Sehr geehrte/r Patientin und Patient !

Zur gefäßerweiternden Therapie des Raynaud-Syndroms bei der Sklerodermie stehen sowohl lokale physikalisch-therapeutische Behandlungen als auch medikamentöse Therapieverfahren zur Verfügung. Unter diesen Therapieformen möchten wir die veränderte Durchblutung in den Fingerarterien mit Hilfe der Kapillarmikroskopie und Sonographie im Verlauf beobachten, um mehr über die Prozesse, die sich im Rahmen des Raynaud Syndroms abspielen, zu erfahren und um den Therapieeinfluss auf die Durchblutung vor Ort bestimmen zu können.

Hierzu stellen wir die Fingerarterie am Ringfinger mit einer bestimmten Ultraschalltechnik (Dopplersonographie) und die Gefäße der Nagelfalz mittels eines Kapillarmikroskopes dar. Die gesamte Untersuchung wird von einem Untersucher durchgeführt und dauert ca. 60 Minuten.

Bei der CO₂-Bad Anwendung wird nach der ersten Ultraschall- und kapillarmikroskopischen Untersuchung ein 15 minütiges kohlendioxidhaltiges warmes Handbad mit 35°C Wassertemperatur durchgeführt (sog. Bastian-Bad). Im Anschluss wird die oben beschriebene Untersuchung jeweils nach 0, 10, 20 Minuten wiederholt.

Da die Durchführung von Ultraschall- und kapillarmikroskopischen Untersuchungen als völlig nebenwirkungsfrei bekannt ist, bestehen für Sie durch Teilnahme an der Studie keine besonderen Risiken.

INFORMATION UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG ZUM DATENSCHUTZ

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus :

1. Ich erkläre mich einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung weitergegeben werden an
 - a.) den Auftraggeber* der Studie zur wissenschaftlichen Auswertung
 - b.) die zuständige Überwachungsbehörde oder Bundesbehörde zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie

*Anschrift des Arbeitgebers:

Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner
Kerckhoff Klinik
Beneckestr. 2-8
61231 Bad Nauheim

2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Arbeitgebers, der zuständigen inländischen Überwachungsbehörde oder der zuständigen Bundesbehörde in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

Name, Datum, Unterschrift (Patient/in)

Name, Datum, Unterschrift (Arzt/Ärztin)

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG ZUR STUDIE

Ich habe die Patienteninformation gelesen und verstanden und erkläre mich bereit, an der Studie zur Untersuchung der Durchblutung der Fingerarterie bei Sklerodermie teilzunehmen.

- Mir ist bekannt, dass bei Wegeunfällen kein zusätzlicher Versicherungsschutz im Rahmen der klinischen Studie besteht.
- Bei der Veröffentlichung von Studienergebnissen bleibt die Vertraulichkeit meiner persönlichen Daten gewährleistet.
- Die Untersuchung nimmt keinen Einfluss auf die Diagnostik und Therapie meiner Erkrankung.
- Ich habe jederzeit das Recht, mein Einverständnis ohne Angaben von Gründen zu widerrufen, dadurch entstehen mir keinerlei Nachteile.

Eine Kopie der Patienteninformation und der Einverständniserklärung verbleibt bei mir.

Datum

Unterschrift (Patient/in)

Name (Patient/in)

Datum

Unterschrift (Arzt/Ärztin)

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen Fassung der
Dissertation entfernt**

**The curriculum vitae was removed from the electronical version of
the thesis**

Danksagung

Ich möchte mich von Herzen bei allen Personen bedanken, die mich auf die verschiedenste Weise unterstützt und so zu dieser Dissertation beigetragen haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Prof. Dr. Uwe Lange, der sich durch seine fortwährende Unterstützung, konstruktive Anregung und stets geduldige Anleitung als exzellenter Doktorvater auszeichnet. Danke, für die Überlassung des Themas und hervorragende wissenschaftliche Unterstützung.

Meinen Eltern und meinem Mann für viele Stunden Kinderbetreuung und Haushaltshilfe, ohne die die Fertigstellung dieser Arbeit nicht denkbar gewesen wäre.

Insbesondere meinem Vater für die Lehre immerwährender und nötiger Hartnäckigkeit bei wichtigen Dingen.

Dr. med. Susanne Neumann für viele hilfreiche Ratschläge und die Sicherheit tageszeitlich uneingeschränkter Sprechzeiten.

Allen Mitarbeitern der Rheumatologie und Physiotherapie der Kerckhoff-Klinik für deren Hilfe und Unterstützung bei der Auswahl der Patienten.

Zu guter Letzt gilt mein Dank natürlich den Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben.

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.“

Ort, Datum

Unterschrift