

Diplomarbeit

Gender-Aspekte bei Raynaud Phänomen

eingereicht von

Alexander Springer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Univ. Klinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Angiologie

unter der Anleitung von

Prof. Dr. Brodmann, Marianne

und

Priv. Doz. Dr. Hafner, Franz

Klagenfurt, 14.09.2014

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Klagenfurt, 14.09.2014

Alexander Springer

Danksagungen

Für die hervorragende und unkomplizierte Betreuung beim Verfassen dieser Arbeit bedanke ich mich herzlichst bei Prof. Dr. Brodmann, Marianne und Priv. Doz. Dr. Hafner, Franz.

Danke.

Besonderer Dank gilt Vroni Ecker, für deine Geduld, Inspiration und Ratschläge; sowie Claudia Kuttig, für deine großzügige Unterstützung und Freundschaft.

Danke.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, Jayne und Klaus.

Ihr habt mir mein Studium erst ermöglicht und mich stets unterstützt und motiviert.

Danke.

In Erinnerung an Käthe Springer

Zusammenfassung

Gibt es Gender Unterschiede bei Raynaud Syndrom?

Einleitung

Das Raynaud Syndrom beschreibt eine passagere Dysfunktion der akralen Durchblutung, gekennzeichnet durch ischämische, zyanotische und/ oder hyperämische Komponenten. Man unterscheidet das primäre Raynaud Syndrom, ohne ursächliche Erkrankung und das sekundäre Raynaud Syndrom, bei welchem eine Grunderkrankung bzw. eine manifeste, strukturelle Veränderung in der betroffenen Körperregion nachweisbar ist. Das sekundäre Raynaud Syndrom tritt häufig im Rahmen einer Kollagenose auf und kann dem Ausbruch der Grunderkrankung um Jahre voraus gehen.

Bei beiden Formen des Raynaud Syndroms sind Frauen wesentlich häufiger als Männer betroffen. Als Ursache für die Bevorzugung des weiblichen Geschlechts wird in der Fachliteratur (u.a.) der Einfluss der weiblichen Geschlechtshormone angeführt.

Ziel dieser Arbeit war es anhand einer retrospektiven Datenanalyse geschlechtsspezifische Aspekte in der Ausprägung der Erkrankung zu beurteilen.

Methoden

Retrospektive Datenanalyse eines 392 Personen fassenden Kollektivs von Patientinnen und Patienten mit Raynaud Syndrom (275 Frauen und 117 Männer), welche in der Vaskulitisambulanz der Klinischen Abteilung für Angiologie der Medizinischen Universität Graz vorstellig wurden.

Es wurden aus den Patientenakten alle krankheitsrelevanten Parameter, wie das zeitliche Auftreten der Beschwerden, das kardiovaskuläre Risikoprofil, die bestehende Medikation sowie Symptome einer möglichen Organbeteiligung im Rahmen einer Kollagenose erhoben. Zusätzlich wurden auch diagnostische Parameter in die statistischen Berechnungen miteinbezogen.

Abhängig von Geschlecht und Alter wurden mögliche Unterschiede erhoben.

Ergebnisse

Im untersuchten Kollektiv von Patientinnen und Patienten mit Raynaud Syndrom stellten Frauen die Mehrheit der Erkrankten dar (73.78% bei primärem Raynaud Syndrom und 68.86% bei sekundärem Raynaud Syndrom). Das Geschlecht hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Dauer der Beschwerden oder das Manifestationsalter. Jedoch hatte bei Frauen das Alter einen signifikanten Einfluss auf die Art des Raynaud Syndroms (p 0,002).

Bei 33.15% der Frauen unter 50 Jahre konnten die Beschwerden einem primären Raynaud Syndrom zugeordnet werden, in der Gruppe über 50 Jahre waren es 16.48%.

Signifikante, geschlechtliche Unterschiede ließen sich bei den Blutdruckwerten erheben. Junge Frauen (<50J) hatten im Vergleich zu Männern derselben Altersgruppe signifikant niedrigere, systolische Blutdruckwerte. In der Gruppe der über 50 Jährigen glichen sich die Blutdruckwerte an und die Werte der Frauen überstiegen, zum Teil, sogar jene der Männer.

Die Art der Attacken wurde signifikant vom Geschlecht beeinflusst (p 0,006). Mit 46.2% litten Frauen am häufigsten unter Tricolore Attacken, Männer waren am häufigsten von monophasischen Attacken betroffen (57.3%).

Schlussfolgerungen

Junge weibliche RS Patientinnen, mit niedrigen Blutdruckwerten, neigten eher zu einem primären Raynaud Syndrom und Frauen im Alter über 50 Jahre präsentieren sich häufiger mit höheren Blutdruckwerten und einer sekundären Form des Raynaud Syndroms.

Dies unterstreicht die Aussagen der Fachliteratur, welche altersabhängig einen hormonellen Einfluss auf den Blutdruck bei Frauen vermuten, die beobachtete Altersdynamik der weiblichen Blutdruckwerte impliziert einen signifikanten Einflussfaktor auf die Art des Raynaud Syndroms bei Frauen.

Abstract

Introduction

Raynaud Syndrome is characterised by transient dysfunction of the acral blood circulation, caused by ischemic, cyanotic and/ or hyperaemic components. A distinction is made between the idiopathic primary Raynaud Syndrome and the secondary Raynaud Syndrome with an underlying disease, respectively structural changes of the microvascular bed. A secondary Raynaud Syndrome often occurs as part of a connective tissue disease and can manifest years before other organ manifestations of the underlying disease.

In both forms of the disease, women are significantly more often affected than men. The influence of the female sex hormones is one possible explanation for this preference of the female gender.

The aim of this paper was to evaluate gender- specific aspects of the disease in a cohort of patients with Raynaud Syndrome.

Methods

Retrospective dataanalysis of a 392 person counting collective of patients with Raynaud Syndrome (275 women, 117 men), who were treated at the outpatient clinic for vasculitis disorders of the Division of Angiology of the Medical University Graz.

All disease relevant parameters, like temporal occurrence of the symptoms, cardiovascular risk profile, concomitant medication, and symptoms of a possible organ- involvement of a connective tissue disease, were collected from the medical records of the patients.

Additionally, diagnostic parameters have also been included in the statistic calculations. Age- and sex-related differences were evaluated.

Results

The majority of affected people in our cohort of patients suffering from Raynaud syndrome were female (73.78% of the patients with primary Raynaud syndrome and 68.86% of patients with secondary Raynaud syndrome). Female gender had no influence on the duration of the symptoms or the age of manifestation. However, among women, age had a significant influence on the form of Raynaud syndrome ($p < 0,002$). Primary Raynaud Syndrome could be assigned to 33.15% of the women below the age of 50 years, and among women over 50 years of age it was diagnosed in 16.48%.

Blood pressure values differed significantly related to the gender of the patients. Young women (<50 yrs) had significantly lower systolic blood pressure values compared to men of the same age. In the group of patients with an age of 50 years and above, this difference diminished and the values equalised, and on some points the values of the women even surpassed those of the men.

The style of attacks was significantly influenced by gender ($p < 0,006$). With a frequency of 46.2% women suffered most often from "Tricolore"- attacks, whereas men were most frequently affected by monophasic attacks (57.3%).

Conclusion

Young female Raynaud patients, with low blood pressure values, tended to have primary Raynaud Syndrome. Women above the age of 50 years more often presented with higher blood pressure and a secondary forms of the disease.

This finding underlines the age dependent influence of the female sex hormones on blood pressure. The observed, age related, dynamic in female blood pressure implies an influencing factor on the form of the Raynaud syndrome.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

1.1 Geschichtliches

1.2 Definition

1.2.1 Primäres Raynaud Syndrom

1.2.2 Sekundäres Raynaud Syndrom

1.3 Prävalenz, Epidemiologie

1.4 Pathophysiologie, Ätiologie

1.5 Diagnose

1.6 Therapie

1.6.1 Allgemeine, nicht medikamentöse Maßnahmen

1.6.2 Medikamentöse Therapie

1.7 Geschlechts-spezifische Unterschiede des Raynaud Syndroms

2 Material und Methoden

2.1 Zielgrößen dieser Arbeit

2.2 Statistische Methoden

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Gesamtes Kollektiv

3.2 Kollektiv unter 50 Jahre

3.3 Kollektiv über 50 Jahre

3.4 <50 Jahre versus >50 Jahre

4 Diskussion

5 Literatur

Glossar und Abkürzungen

ACA - Anti Centromer Antikörper

ANA - Antinukleäre Antikörper

ET-1 - Endothelin 1

CGRP - Calcitonin Gene-Related Peptide

NO - Stickstoff-Monoxid

PRS - Primäres Raynaud Syndrom

RS - Raynaud-Syndrom

SLE - Systemischer Lupus erythematodes

SRS - Sekundäres Raynaud Syndrom

SRS/SSc - Sekundäres Raynaud Syndrom im Rahmen einer Sklerodermie Erkrankung

TGF- β - Transforming growth factor β

TOS – Thoracic Outlet Syndrom

Abbildungsverzeichnis

Fig.1.: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/48/Raynaud_phenomenon.jpg

Raynaud Syndrom bei einem 25 Jahre alten Mann bei bekanntem systemischen Lupus erythematodes

Fig.2.: http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/45/suppl_4/iv43/F1.expansion.html

Kapillarmikroskopische Stadieneinteilung bei Sklerodermie

Tabellenverzeichnis

Tab.1: Grunderkrankungen und Auslöser des sekundären Raynaud Syndroms

Tab. 2: Unterschiede zwischen primärem und sekundären Raynaud Syndrom

Tab. 3: Stadien der Sklerodermie in der Kapillarmikroskopie

Tab. 4: Charakterisierung des gesamten Studienkollektivs

Tab. 5: Sekundäres Raynaud Syndrom, Subgruppen und Verteilung

Tab. 6 Demographische Daten des untersuchten Kollektivs

Tab.7 klinische Ausprägungen des Raynaud Syndroms

Tab.8 Verteilung von Beschwerden, Ausprägungen und Einflussfaktoren bei Raynaud Syndrom

Tab. 9 Verteilung des Raynaud Syndroms, Alter <50 Jahre

Tab. 10 geschlechtliche Verteilung des Raynaud Syndroms, Alter <50 Jahre

Tab. 11 Demographische Daten des Kollektivs <50Jahre

Tab. 12 klinische Ausprägungen des Raynaud Syndroms, Alter <50 Jahre

Tab. 13 Verteilung von Beschwerden, Ausprägungen und Einflussfaktoren bei Raynaud Syndrom, Alter <50 Jahre

Tab. 14 Verteilung des Raynaud Syndroms, Alter >50 Jahre

Tab. 15 geschlechtliche Verteilung des Raynaud Syndroms, Alter >50 Jahre

Tab. 16 Demographische Daten des Kollektivs >50Jahre

Tab. 17 klinische Ausprägungen des Raynaud Syndroms, Alter >50 Jahre

Tab. 18 Verteilung von Beschwerden, Ausprägungen und Einflussfaktoren bei Raynaud Syndrom, Alter >50 Jahre

Tab. 19 Altersverteilung des Raynaud Syndroms, <50J vs. >50J

Tab. 20 Demographische Daten des Kollektivs <50 vs >50Jahre

Tab. 21 klinische Ausprägungen des Raynaud Syndroms, Alter <50 vs >50 Jahre

Tab. 22 Verteilung von Beschwerden, Ausprägungen und Einflussfaktoren bei Raynaud Syndrom, Alter <50 vs >50 Jahre

Diagramm 1: Geschlechtsverteilung primäres und sekundäres Raynaud Syndrom

Diagramm 2: Verteilung Mono-, Biphasische und Tricolore Attacken

Diagramm 3: Geschlechtsverteilung PRS und SRS, Alter <50 Jahre

Diagramm 4: Verteilung Mono-, Biphasische und Tricolore Attacken, Alter unter 50 Jahre

Diagramm 5: Geschlechtsverteilung PRS und SRS, Alter >50 Jahre

Diagramm 6: Verteilung Mono-, Biphasische und Tricolore Attacken, Alter über 50 Jahre

Diagramm 7: Altersverteilung <50 Jahre vs >50 Jahre bei PRS und SRS

Diagramm 8: Verteilung Mono-, Biphasische und Tricolore Attacken, <50J vs. >50J

1 Einleitung

Das Raynaud Syndrom ist gekennzeichnet durch anfallsartige Verfärbungen der Akren. In der Mehrzahl der Fälle ist diesem eine funktionelle Störung ungeklärter Pathophysiologie zugrundeliegend, man spricht in diesem Fall von einem primären Raynaud Syndrom. Im Gegensatz zum primären Raynaud Syndrom mit ungeklärter Ätiologie ist das sekundäre Raynaud Syndrom mit einer zugrundeliegenden Erkrankung assoziiert. Das bekannteste Beispiel einer solchen ursächlichen Erkrankung sind Kollagenosen. Ähnlich zu verschiedenen entzündlichen Gefäßerkrankungen sind bei beiden Formen des Raynaud Syndroms Frauen wesentlich häufiger betroffen als Männer.

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, anhand einer retrospektiven Datenanalyse Gender-Aspekte bei vorliegendem Raynaud Phänomen zu beurteilen. Dies umfasst Angaben zur Symptomatik (Beginn, Lokalisation etc.) sowie geschlechtsspezifische Unterschiede im kardiovaskulären Risikoprofil zu erheben.

Neben der zu erwartenden höheren Prävalenz des Raynaud-Phänomens bei Frauen ist jedoch die Ausprägung des Phänomens und die Dauer vom Beginn der Beschwerden bis zur Vorstellung in einer Spezialambulanz von Interesse. Nachdem vor allem eine frühe Diagnose sekundärer Ursachen angestrebt wird, ist es von Interesse, ob es hier geschlechtsspezifische Unterschiede gibt.

1.1 Geschichtliches

Maurice Raynaud (1834 – 1881) lieferte in seiner Dissertation „De l'asphyxie locale et de la Gangrene symetrique des extremités“ im Jahre 1862 die Erstbeschreibung der Krankheit, die seit 1883 auf Empfehlung von Sir Thomas Barlow, den Namen seines Erstbeschreibers trägt.

In seiner Arbeit beschreibt Maurice Raynaud sehr ausführlich 25 Fälle, die er selbst betreute oder konsiliarisch begleitete, und schon ihm offenbarte sich die unterschiedliche Geschlechtsverteilung der Erkrankung. Es waren unter den 25 Betroffenen 19 weibliche und nur 6 männliche Patienten.

Seine Überlegungen und Schlussfolgerungen was Pathogenese und Prädisposition angeht, entsprechen zu weiten Teilen auch noch dem heutigen Verständnis der Erkrankung.

Maurice Raynaud beschrieb Geschlecht, jugendliches Alter, Menstruationszyklus, klimatische Bedingungen und auch „nervöse Konstitution“ als prädisponierende Faktoren.

Weiters begründete er die Erkrankung durch Spasmen der „vasomotorischen Nerven“, welche die kleinen Gefäße beeinflussen und die Organe und den restlichen Kreislauf nicht beeinträchtigen.

Was ihm entging war der Zusammenhang mit den Erkrankungen aus dem Formenkreis der Kollagenosen. Sklerodermie zum Beispiel war schon im Altertum bekannt, wenn auch nicht so genannt, gleiches gilt für systemischen Lupus erythematodes (SLE) (Kaiser 2011).

1.2 Definition

Es gilt zwischen primärer und sekundärer Form zu unterscheiden.

Die Gemeinsamkeit der zwei Formen liegt in der Darlegung der Symptomatik bei akutem Anfall.

Klassischerweise kommt es zuerst zum Abblassen der Finger, vollständig oder gliedweise, als Zeichen der verminderten arteriellen Perfusion. Darauf folgend kommt es zur Blaufärbung, Ausdruck der Zyanose und schlussendlich zu einer reaktiven, eventuell schmerzhaften, Hyperämie.

Diese Abfolge wird „Tricolore Phänomen“ genannt (weiß- blau – rot).

Es kann im Zuge einer Attacke auch zu Hypästhesien, Dysästhesien, Schmerzen und Taubheitsgefühlen kommen (Klein-Weigel 2012, Caspary, Creutzig 2006, Wigley 2002, Cooke, Marshall 2005). Die Daumen sind vor allem beim primären Raynaud-Syndrom zumeist nicht betroffen.

Ein zusätzlich charakteristisches Merkmal des Raynaud Syndroms ist, dass die Erscheinungen nicht proximal des Grundgelenks auftreten (Caspary, Creutzig 2006).

Das Raynaud-Phänomen präsentiert sich jedoch nicht immer mit diesem klassischen Ablauf aus Ischämie, Zyanose und Hyperämie, bzw. dem 3-phasischem Farbenspiel. Es sind sowohl mono- als auch biphasische Attacken möglich. Der Befall kann ebenso nur einzelne Finger, wie auch nur den Daumen betreffen.



Fig. 1.: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/48/Raynaud_phenomenon.jpg

Raynaud Syndrom bei einem 25 Jahre alten Mann bei bekanntem systemischen Lupus erythematoses

Heidrich beschreibt in seiner retrospektiven Studie (Heidrich, Helmig et al. 2008), dass sich bei einem 900 Personen umfassenden Patientenkollektiv mit Raynaud Syndrom die Attacken folgend darstellen:

- 19,1% Tricolore Phänomen
- 19,3 % Biphasischer Verlauf – weiß/blau
- 9,1% Biphasisch - weiß/rot
- 39% Monophasisch - weiß
- 7,2% Monophasisch - blau

(Anmerkung: restlichen 6,7% nicht näher beschrieben)

Das Raynaud Syndrom ist nicht auf die Hände beschränkt. Bei ca. 20% der Erkrankten sind die Zehen mitbetroffen, gelegentlich sogar isoliert (Caspary, Creutzig 2006).

Es ist auffallend, dass das Raynaud-Syndrom vorwiegend Körperareale mit starker Oberflächenkrümmung betrifft. Diese Körperareale, zu welchen neben Händen und Füßen auch die Nase oder die Ohren zählen, haben eine wichtige Funktion bei der Temperaturregulation. Darüber hinaus gibt es Beschreibungen vom Befall der Mamille bei Schwangeren und Stillenden, sowie von Männern

deren Skrotum betroffen ist. Es ist unklar, ob die Prinzmetallangina als funktionelle Durchblutungsstörung des Herzens der Pathophysiologie des Raynaud Syndroms ähnelt (Katada, Tanaka 2012, Stammer, Lawall et al. 2003, Heidrich 2008).

Aufgrund der klinischen Präsentation im akuten Anfall des Raynaud Syndroms kann nicht zwischen primärer und sekundärer Form unterschieden werden.

So verschieden die Ausprägungen eines Anfalls sind, so verschieden ist auch die Terminologie.

Bis heute findet man in der Literatur wie auch in der Klinik verschiedenste Bezeichnungen. Gebräuchlich sind „Raynaud -Krankheit, -Syndrom und -Phänomen“, weiters im Umlauf finden sich Begriffe wie „genuiner Raynaud, idiopathischer Raynaud, Morbus Raynaud und Raynaud'sche Erkrankung (Heidrich 2008).

In dieser Arbeit wird, wie für den deutschen Sprachraum empfohlen, nur der Begriff Raynaud Syndrom verwendet (Heidrich 2008).

1.2.1 Primäres Raynaud Syndrom

Isoliert auftretendes Raynaud Syndrom ohne kausale Grundkrankheit.

Es handelt sich um ein reversibles vaskuläres bzw. vasokonstriktorisches Geschehen, meist im Bereich der Arterien der Hand.

In der Kapillarmikroskopie lassen sich im Gegensatz zur sekundären Form keine Veränderungen der Gefäße feststellen. Läsionen, Ulcera oder Entzündungsreaktionen sind in den betroffenen Bereichen in der Regel ebenfalls nicht nachweisbar.

In erster Linie gilt Kälte als auslösender Reiz. Hier sei zu erwähnen, dass zu Beginn einer Kältephase (Jahreszeitenwechsel, Temperaturstürze) häufiger mit Anfällen zu rechnen ist, als bei länger bestehenden tiefen Temperaturen.

Weitere Kennzeichen der primären Erkrankungsform sind familiäre Häufung, weibliches Geschlecht, Erstmanifestation in oder nach der Pubertät, sowie Nachlassen der Beschwerden nach der Menopause.

Psychischer Stress gilt ebenso als Trigger (Caspary, Creutzig 2006).

Zwar sprechen eine fehlende Gefäßerkrankung, fehlende Nekrosen bzw. trophische Hautveränderungen, fehlende Autoantikörper, sowie Kälte und Stress als auslösende Faktoren klar für ein primäres Raynaud Syndrom, so sei erwähnt, dass bei 14,9% der Betroffenen, bei denen die oben genannten Kriterien zutreffen, nach durchschnittlich 2,8 Jahren eine suspekta Grundkrankheit diagnostiziert wurde (Heidrich, Helmis et al. 2008, Klein-Weigel 2012). Nach durchschnittlich 10 Jahren kam es bei 10% der Patientinnen und Patienten zur Diagnose einer definitiven für die Raynaud Symptomatik ursächlichen Grunderkrankung (Hirschl, Hirschl et al. 2006, Klein-Weigel 2012).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Diagnose des primären Raynaud Syndroms stets eine Ausschlussdiagnose ist.

Als Varianten des primären Raynaud Syndroms werden die

- Akrozyanose, eine persistierende Form des Vasospasmus und die
- Livedo reticularis, eine rötlich- blaue, netzartige Verfärbung der Akren angesehen (Cooke, Marshall 2005).

1.2.2 Sekundäres Raynaud Syndrom

Kennzeichnend für die sekundäre Krankheitsform ist die kausale Verbindung mit einer Grundkrankheit oder Medikamenteneinnahme.

Das Raynaud Syndrom begleitet eine Vielzahl von Kollagenosen, so leiden 70-80% der an Sklerodermie erkrankten Personen an einem Raynaud Syndrom (Caspary, Creutzig 2006).

Ist das Raynaud Syndrom mit einer Kollagenose vergesellschaftet, so ist es oft das initiale Symptom dieser entzündlich bedingten Bindegewebserkrankung. Als Erstmanifestation kann das Raynaud Syndrom dem Ausbruch der Grundkrankheit um 3 – 10 Jahre vorausgehen (Heidrich 2008).

Bei Sklerodermie ist es in über 90% der Fälle der erste Vorbote der Erkrankung (Sunderkötter, Riemekasten 2006).

Tab. 1 gibt einen Überblick über die vergesellschafteten Grundkrankheiten und auslösenden Medikamente bei sekundärem Raynaud Syndrom.

<i>Tab.1 Grunderkrankungen und Auslöser des sekundären Raynaud Syndroms</i>	
Kollagenosen	Sklerodermie, SLE, Dermatomyositis, Sjörgen Syndrom, Periateriitis Nodosa, Mischkollagenosen
Vaskuläre Erkrankungen	Embolien, Arteriosklerose, Thrombangitis obliterans (Morbus Winiwarter-Buerger)
Medikamente, Genussmittel, Drogen	Ergotamine, Sympathomimetika, Kokain, Amphetamine, Interferon α und β , Nikotin, Cyclosporin, Bleomycin, Vincristin, Vinblastin, Cisplatin,
Mechanische Auslöser	Vibrationstraumata, Hypothenar-Hammer-Syndrom, Traumata der zuführenden Arterien, Thoracic-outlet-Syndrom, Vibration-White-Finger-Syndrom
weitere	Rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose, Poliomyelitis, Paraneoplasien, Kryoglobulinämie, Paraproteine, Polycythaemia Endokrine Erkrankungen, Infektionen (Paravirus B19)

Weiters charakteristisch für die sekundäre Form sind bleibende kapillarmikroskopische Veränderungen im befallenen Gebiet, Hautläsionen und andere, der Grunderkrankung zuordenbare Pathologien.

Das Erkrankungsalter liegt im Durchschnitt über 30 Jahren (Sunderkötter, Riemekasten 2006) und die Anfälle sind im Vergleich zur primären Form schwerwiegender. Parästhesien und Schmerzen sind ausgeprägter, die Anfallsdauer und Anzahl kann höher sein.

Tab. 2 Unterschiede zwischen primären und sekundären Raynaud Syndrom

	Primäres RS	Sekundäres RS
Manifestationsalter	<30J	>30J
Grundkrankheit	Nein	Ja
ANA	Nein	Ja
Nekrosen, Ulcera, Läsionen	selten	Häufig
Entzündungswerte	normal	Oft erhöht
Kausaler Zusammenhang mit Medikamenteneinnahme	Nein	Ja
Schmerzen	Ja, aber seltener und schwächer	Ja, häufiger und stärker
Art der Ursache/Störung	Funktionell	Strukturell
Befallsmuster	Eher symmetrisch	Eher asymmetrisch
Rheumatische Erkrankungen, Gelenksbeschwerden	Nein	Ja
Thoracic Outlet Syndrom, Halsrippe vorhanden	Nein	Ja
Paraproteine, Kryoproteine	Nein	Ja
Veränderungen in der Kapillarmikroskopie (Blutungen, reduzierte Dichte, Megakapillaren)	Nein	Ja

1.3 Prävalenz, Epidemiologie

Die Angaben zur Prävalenz schwanken stark, je nach Studie und viel interessanter, auch nach geographischer Lage der untersuchten Kollektive. Im Durchschnitt liegt die Prävalenz zwischen 4% und 15% (Voulgari, Alamanos et al. 2000).

In der Studie von Maricq (Maricq, Carpentier et al. 1993) konnte für den Ort Tarentaise, Frankreich, mit einer durchschnittlichen Temperatur im Jänner um den Gefrierpunkt, eine Prävalenz von 16.8% (20,1% Frauen, 13.5% Männer) nachgewiesen werden und im Vergleich betrug die Prävalenz im jahresdurchschnittlich viel wärmeren Charleston, South Carolina, USA 5% (5.7% Frauen, 4.3% Männer).

In einer Folgestudie, die Raynaud- Patientinnen und Patienten in 5 Orten (Charleston, USA und 4 Orte in Frankreich) verglich, konnte festgestellt werden, dass die meisten Personen mit Raynaud Syndrom in den zwei kältesten (der untersuchten) Orten wohnten und ein Großteil der Betroffenen in den 2 wärmsten Ortschaften, aus kalten Regionen stammten (Maricq, Carpentier et al. 1997).

Die Autorinnen und Autoren zogen daraus den Schluss, dass Kälte nicht nur ein Trigger für Anfälle sein kann, sondern auch eine epidemiologische Bedeutung in Bezug auf das Raynaud Syndrom haben könnte.

In der Framingham Studie, die über 16 Jahre ein Kollektiv von 4182 Frauen und Männern untersuchte, konnte eine Prävalenz von 8,85% (9,6% Frauen, 8,1% Männer) gefunden werden. Die Verteilung zwischen primärer und sekundärer Form lag bei 81,4% zugunsten des primären Raynaud Syndroms und bei der sekundären Form war die Geschlechtsverteilung annähernd gleich (19,7% Frauen, 18.6% Männer). Die hauptsächlichen Ursachen für das Auftreten des sekundären Raynaud Syndrom waren Medikamente (Betablocker 34,2%), Carpal Tunnel Syndrom und rheumatoide Arthritis (Brand, Larson et al. 1997).

In Griechenland wurde die Prävalenz des Raynaud Syndroms bei gesunden, arbeitenden Erwachsenen (n= 500) untersucht und betrug 5,2% (6,4% Frauen,

0,9% Männer) (Voulgari, Alamanos et al. 2000). Es konnte in dieser Studie kein Nachweis erbracht werden, dass soziale Schicht, Demographie oder Lebensgewohnheiten (Rauchen, Alkoholkonsum, Ernährung) Einfluss auf das Auftreten des Raynaud Syndroms haben. Es wird vermutet, dass genetische Prädisposition und geographische Lage Einflussfaktoren auf die Entwicklung des Raynaud Syndroms sind.

In England gab es eine Untersuchung an 1532 Patienten aus 5 allgemeinmedizinischen Praxen. Die Prävalenz lag bei 17,8% (20,2% Frauen und 14% Männer) (Silman, Holligan et al. 1990).

In Italien ergab eine Studie an 2155 Menschen eine Prävalenz von 2,1% (3,4% Frauen und 0,5% Männer). Die Verteilung zwischen primärer und sekundärer Form lag bei 4:1 zugunsten der primären Form. Die niedrige Prävalenz schreiben die Autoren den klimatischen Verhältnissen in den untersuchten Regionen zu (Durchschnittliche Temperatur: 14,3° Celsius) (Angelis, Salaffi et al. 2006).

Zusammenfassend lässt sich aus all diesen Studien ein Zusammenhang mit den klimatisch/geographischen Verhältnissen herleiten.

Auf familiäre Disposition und der Geschlechtsverteilung wird im Punkt 1.4 Pathophysiologie, Ätiologie näher eingegangen.

1.4 Pathophysiologie, Ätiologie

Grundsätzlich lässt sich sagen, dass beim Raynaud Syndrom ein ursächliches Ungleichgewicht zwischen vasodilatatorischen und vasokonstriktorischen Faktoren, zu Ungunsten des Zweiteren vorliegt.

Das Zusammenspiel der Faktoren ist komplex und wird von einer Vielzahl an Mediatoren, Steuerungsebenen und Regulationsmechanismen beeinflusst; weiters ist die Pathogenese des sekundären Raynaud Syndroms hauptsächlich durch die Pathophysiologie der Grundkrankheit geprägt.

In weiterer Folge werden an dieser Stelle die wichtigsten Faktoren genannt und beschrieben, welche physiologisch und im Rahmen des Raynaud Syndroms auch pathophysiologisch, am Prozess der Vasokonstriktion und -Dilatation teilhaben.

Es liegen äußerst unterschiedliche Studienergebnisse zum Einfluss der verschiedenen Faktoren vor, und aufgrund des komplexen Zusammenspiels konnte bis dato auch kein singulärer zugrundeliegender Pathomechanismus determiniert werden.

Alpha2-Adrenorezeptoren scheinen bei beiden Formen der Erkrankung mitzuwirken, indem sie bei Kältereiz verstärkt vom Golgi Apparat (Speicherort) über den Rho- Kinasen Signalweg zur Zellmembran verlegt werden und so die Zellen empfänglicher für Agonisten der Alpha2-Adrenorezeptoren machen. Die Konsequenz daraus ist ein verstärkter vasokonstriktorischer Reiz. Es wurde auch nachgewiesen, dass mit Alpha2-Blockern die akrale Gefäßperfusion gesteigert werden kann (Hirschl 2004). Nicht nur Alpha2- sondern auch **Alpha1-Adrenorezeptoren** spielen eine Rolle in der Vasoaktivität. Beiden Rezeptortypen wird nachgesagt, dass über sie Östrogen Einfluss auf die periphere Gefäßperfusion nehmen, dies wird in Kapitel 1.7 näher besprochen.

Endothelin 1 (ET-1), ist ein potenter Vasokonstriktor. Er hemmt über einen negativen Feedbackmechanismus die Ausschüttung von NO und Prostaglandin.

Es ist erwiesen, dass nach Kälteexposition die Endothelin 1 Spiegel, auch bei Gesunden, erhöht sind (Hirschl 2004).

In der Studie von Rajagopalan (Rajagopalan, Pfenninger et al. 2003) wurden erhöhte Plasmaspiegel von Endothelin-1 und **asymmetrischen Dimethylarginin (ADMA)**, ebenfalls ein Inhibitor des NO-Systems, bei Patientinnen und Patienten mit sekundärem Raynaud Syndrom gefunden und die Hypothese gestellt, dass diese erhöhten Spiegel vaskuläre Veränderungen und entzündliche Prozesse begünstigen und triggern könnten.

Gerade auf das Endothelin 1 würde diese Hypothese sehr gut passen, da bekannt ist, dass es neutrophile Granulozyten anlockt und aktiviert, in der Hämostase eine Rolle spielt und auch Einfluss auf die Thrombozytenfunktion nimmt (Horn 2009).

Es wird jedoch diskutiert, inwieweit im Blut gemessene ET-1 Spiegel wirklich diagnostisch aussagekräftig sind, da der Hauptwirkort des Endothelin-1 interstitiell,

an den Rezeptoren der glatten Muskelzellen, liegt (Sunderkötter, Riemekasten 2006).

Der Gegenspieler des ET-1, **Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)**, ein Mediator der Vasodilatation, wird von den Nerven, welche die Gefäßwand innervieren, freigesetzt.

Es gibt Evidenz, dass bei Personen mit primärem Raynaud Syndrom und sekundären Formen im Rahmen einer Sklerodermie die Zahl der CGRP-immunreaktiven Nerven reduziert ist (Bunker, Dowd et al. 1990). Die Autoren konnten in einer weiteren Studie nachweisen, dass durch i.v. Zufuhr von CGRP der Blutfluss und die Temperatur in den Händen der Betroffenen signifikant gesteigert werden konnte (Bunker, Reavley et al. 1993). Dies lässt vermuten, dass im Rahmen des Raynaud Syndroms die verminderte Zahl der CGRP-sensitiven Nerven zu einer gestörten Vasodilatation bei Kältereiz führt.

Die **vermehrte Aktivierung von Thrombozyten** wurde bei beiden Raynaud Formen mehrmals beschrieben und von Distler (Distler 2008) als pathophysiologischer Faktor genannt. Durch Freisetzung von Thromboxanen (Thromboxan A₂) und Serotonin, beides potente Vasokonstriktoren, könnte es zu einer Verstärkung der Gefäßverengung kommen. Es versteht sich von selbst, dass im Zuge eines sekundären Raynaud Syndroms, im Rahmen dessen strukturelle Gefäßschäden auftreten, die Thrombozytenaktivierung einen kausalen Teil der pathophysiologischen Kettenreaktion darstellt.

Von Seiten der Vasodilatoren, **NO und Prostaglandin** konnten keine direkten, messbaren Veränderungen festgestellt werden, welche Einfluss auf das Raynaud Syndrom nehmen könnten. Nur die, wie bereits erwähnt, erhöhten Spiegel der Antagonisten sind beschrieben.

Zu den nicht vaskulären Faktoren der Pathogenese zählt die **familiäre Häufung** (Hirschl 2004) (Freedman, Mayes 1996).

Weiters wird der **geschlechtsspezifische hormonelle Einfluss** diskutiert.

Die Verteilung zu Ungunsten des weiblichen Geschlechts wurde in dieser Arbeit bereits erwähnt und wird in Kapitel 1.7 ausführlicher besprochen.

Wie bereits im Kapitel Definition erwähnt, kommen beim sekundären Raynaud Syndrom noch Aspekte der strukturellen, vaskulären Schäden hinzu, die Auslöser wie auch Konsequenz der Erkrankung sein können und oft einen circulus vitiosus bedingen.

1.5 Diagnose

Eine zielgerichtete, ausführliche **Anamnese** ist grundlegend für die Diagnose, beziehungsweise für die weiterführende, teils apparative Diagnostik.

Zu erfragen sind

- Erstmanifestation
- Häufigkeit der Attacken
- Dauer der Attacken
- Triggerfaktoren (Kälte, Stress, körperliche Belastung, Vibrationsexposition)
- Medikamente (Betablocker, Ergotamin!), Alkohol-, Nikotin-, Drogenkonsum
- Betroffene Bereiche (ein-, beidseitig, Daumenbeteiligung, untere/ obere Extremität)
- Mono-, biphasische Ausprägung oder klassisches Tricolore-Phänomen
- Hautläsionen (Ulcera, Sklerodaktylie, orale Aphten)
- Sonnenempfindlichkeit
- Schluckbeschwerden
- Sicca Symptomatik
- Familiäre Häufung, Kollagenosen in der Familie
- Berufliche Betätigung/Belastung, Hobbies
- Bekannte Vorerkrankungen und Beschwerden des Bewegungsapparats

Bei der **klinischen Untersuchung** wird die Haut auf verdächtige Läsionen inspiziert und auf suspekte (Gelenks-) Schwellungen geachtet. Es werden die Pulse palpirt, der Allen Test durchgeführt und die Gelenke der oberen und unteren Extremität geprüft.

Zeichen wie (u.a.) Nekrosen, Sklerodaktylie, orale Aphten, Sicca Symptomatik sind hinweisend auf ein sekundäres Raynaud Syndrom. Hier zielt die weitere Diagnostik auf die zugrundeliegende Erkrankung ab.

Die Charakteristika und Unterscheidungsmerkmale des primären und sekundären Raynaud Syndroms sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Folgend werden ausgesuchte diagnostische Methoden beschrieben, welche auch Gegenstand der Untersuchungen im Zuge dieser Diplomarbeit waren.

Die **Kapillarmikroskopie** erfasst strukturelle Veränderungen an den Nagelfalzkapillaren und dient der Diagnosefindung, wie auch der Verlaufskontrolle. Speziell auf die Sklerodermie bezogen hat die Kapillarmikroskopie einen hohen diagnostischen, wie auch prognostischen Stellenwert.

Während beim primären Raynaud Syndrom ein Normalbefund vorliegen sollte, liegen bei 95% der an Sklerodermie Erkrankten, Veränderungen der Gefäßarchitektur vor.(Cutolo, Sulli et al. 2006)

Die von Cutolo (Cutolo, Sulli et al. 2000) getätigte Einteilung in 3 der Progression und Dauer zugehörigen Stadien der Erkrankung wird in Tabelle 3 zusammengefasst.

<i>Tabelle 3 Stadien der Sklerodermie in der Kapillarmikroskopie</i>				
	Kapillaranordnung	Megakapillaren	Blutungen	Reduzierte Kapillardichte
Early Pattern	normal	+	+	-
Aktive Pattern	leicht verändert	++	++	+
Late Pattern	stark verändert	+	+	+++

„....Bestimmte Veränderungen sind typisch (aber nicht spezifisch) für das sekundäre Raynaud Syndrom bei Sklerodermie...“ (Sunderkötter, Riemekasten 2006)

Das „Early Pattern“ wird am häufigsten bei Diagnosefindung vorgefunden, während das „aktive Pattern“ die Progression der Erkrankung beschreibt. Beim „Late Pattern“ nehmen die Megakapillaren und Blutungen, korrelierend mit dem Dichteverlust ab. Mit der Reduzierung der Kapillardichte wiederum geht die Steigerung des Risikos für das Auftreten von Nekrosen einher.

Bei anderen Kollagenosen kann das kapillarmikroskopische Bild stärker variieren und nicht immer lässt es sich einer Erkrankung oder einem Erkrankungsstadium klar zuordnen.

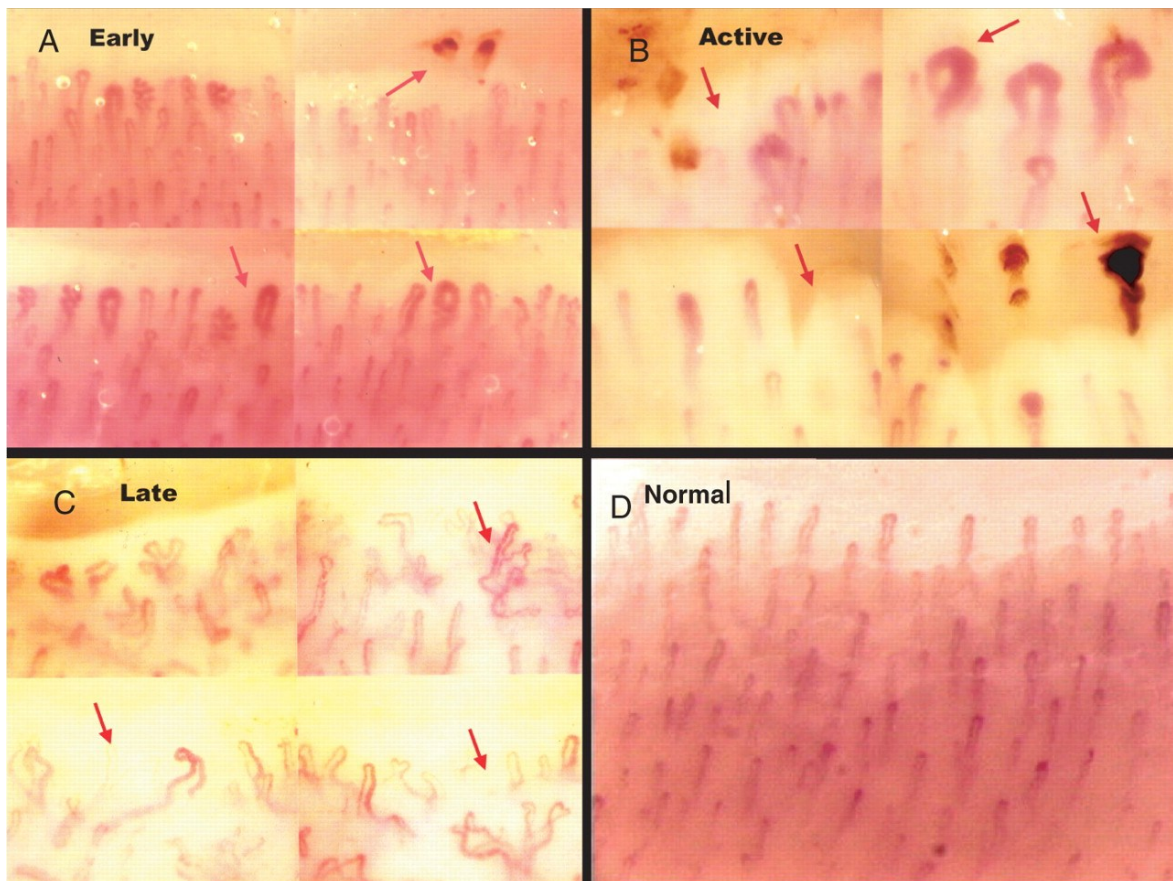


Fig.2.: http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/45/suppl_4/iv43/F1.expansion.html
 Kapillarmikroskopische Stadieneinteilung bei Sklerodermie

Mit Hilfe der **akralen Pulsoszillographie**, lassen sich die Lokalisation und die Art der Perfusionsstörung genauer feststellen. Dabei wird beispielsweise an der oberen Extremität jeder Finger einzeln abgeleitet bzw. die Pulswellen aufgezeichnet.

Bewertet wird die Durchblutung der Akren bei Zimmertemperatur, bei Kälte und bei Wärme.

Es wird getestet ob eine Minderperfusion bereits bei Zimmertemperatur besteht, ob sie durch Kälte getriggert/ verstärkt werden kann und ob der Vorgang durch Wärme reversibel ist.

Auch der Grad der Perfusionsminderung kann festgestellt werden, das erlaubt auszusagen ob es sich bei dieser um eine kritische Minderperfusion handelt oder nicht.

Durch die Pulsoszillographie lässt sich auch eine fixierte (strukturell bedingte) Perfusionsminderung darstellen und lokalisieren.

Die Pulsoszillographie, gemeinsam mit der Kapillarmikroskopie sind wesentlich für die Erstdiagnose und Grundlage der Beurteilbarkeit von Krankheitsstadium und Progression, im Zuge von Verlaufskontrollen.

Im Zuge der Abklärung bei Verdacht auf Thoracic- outlet Syndrom wird auch ein Röntgenbild des Thorax und der Halswirbelsäule gemacht. Das Vorliegen einer Halsrippe kann ursächlich für das Thoracic- outlet Syndrom sein.

Ergänzend zu den genannten Methoden erfolgt bei Verdacht auf Kollagenosen auch eine **labormedizinische (Blut-) Untersuchung**.

Unter dem Überbegriff **ANA** - Antinukleäre Antikörper - fallen die, je nach Erkrankung, zu fahndenden Antikörper.

Bei Verdacht auf Sklerodermie wird beispielsweise nach ACA (Anti Centromer Antikörper) und nach Anti-Scl-70 gesucht.

In der Metaanalyse von Spencer und Green (Spencer-Green, Alter et al. 1997) wurde Sensitivität und Spezifität der Parameter ACA und Anti-Scl-70 bei Sklerodermie untersucht. Beide Werte sind hochgradig spezifisch, jedoch schließt eine negative Testung auf diese ANAs eine Erkrankung nicht aus., Bei bis zu 40% der Patientinnen und Patienten konnten laut der Metaanalyse keine der zwei genannten Antikörper gefunden werden, sodass die labormedizinischen Untersuchungen nur in Zusammenschau mit dem klinischen Beschwerdebild Sinn machen. Die 2013 veröffentlichten Klassifikationskriterien der Systemischen Sklerose berücksichtigen diese Antikörper, wobei eine Diagnosestellung alleinig anhand des serologischen Profils nicht gestellt werden kann. Die Diagnosestellung einer Systemischen Sklerose erfolgt weiterhin in Zusammenschau des klinischen Bildes, der Kapillarmikroskopie, des Vorliegen eines Raynaud Syndroms, pulmonaler Veränderungen sowie der erwähnten Antikörper gegen Kernsubstanzen (van den Hoogen, Khanna et al. 2013).

1.6 Therapie

Ziel jeder Therapie des Raynaud Syndroms sollte Anfallsprophylaxe, Vermeidung von Ulzera, deren Wiederauftreten und/ oder schnelles Abheilen dieser Hautläsionen sein.

Ist das primäre Raynaud Syndrom weit seltener von Komplikationen und strukturellen Läsionen begleitet, so finden sich bei mehr als 50% der Personen mit sekundärem Raynaud Syndrom im Rahmen einer Sklerodermie Ulzera und/oder Nekrosen (Sunderkötter, Riemekasten 2006).

Folglich orientiert sich die Therapie des Raynaud Syndroms in erster Linie an der Grundkrankheit und den bestehenden Beschwerden.

Da es sich beim primären Raynaud Syndrom in der Regel um eine passagere akrale Ischämie ohne strukturelle Schäden und Folgen handelt, ist in erster Linie die Aufklärung der Erkrankten über die Auslöser der Attacken dienlich und eine nicht medikamentöse Therapie, im Sinne von Anfallsprophylaxe durch Reduktion und Vermeidung von Triggerfaktoren, normalerweise ausreichend.

Sollten diese Maßnahmen zu keiner ausreichenden Kontrolle der Ausprägung und Frequenz der Raynaud-Attacken führen, besteht die Möglichkeit zur medikamentösen Intervention.

1.6.1 Allgemeine, nicht medikamentöse Maßnahmen

Vermeidung von Kälteeinfluss ist die wichtigste Maßnahme (Wigley 2002).

Gerade bei saisonal bedingten Temperaturänderungen (Herbst auf Winter) ist darauf zu achten ausreichend bekleidet zu sein und durch Handschuhe, Haube, warmes Schuhwerk, ect. für suffizienten Wärmeschutz zu sorgen, mit dem Ziel nicht nur an den befallenen Regionen, sondern im Ganzen, gut gegen Kälteeinflüsse geschützt zu sein. Zusätzlich können noch Taschenwärmer und/ oder beheizbare Schuheinlagen von Nutzen sein.

Psychischen Stress gilt es ebenso zu vermeiden, da dies aber nicht immer möglich ist, empfiehlt es sich Maßnahmen zu ergreifen um damit besser umzugehen.

So können Akupunktur, Hypnose, autosuggestives Training und Biofeedback Methoden positive Einflüsse auf die Reduktion von Stress haben und die Betroffenen davon profitieren. Da hier starke subjektive Unterschiede und Präferenzen vorliegen, müssen diese Maßnahmen individuell angepasst werden und können auch nur durch die Wirksamkeit am einzelnen Individuum beurteilt werden.

Es gilt eine gezielte Medikamentenanamnese zu erheben, um auslösende und verstärkende Substanzen herauszufiltern (siehe Tabelle 1).

Es gibt auch die Empfehlung zur physikalischen Therapie (Sunderkötter, Riemekasten 2006), die man zum einen zuhause selbst durchführen kann

→ Parrafinbäder, beheizbare Therapiebälle, Kohlensäurebäder

zum anderen durch geschultes, physiotherapeutisches Personal durchführen lässt (am besten 3x wöchentlich)

→ Lymphdrainage, biomechanische Stimulierung, Infrarotlicht, Massagen, generell alle Wärme- erzeugende/induzierende Verfahren

1.6.2 Medikamentöse Therapie

Für **Kalziumantagonisten** liegen die meisten Studiendaten vor. Bevorzugt werden hier Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp, hier steht die Wirkung auf die periphere Vasodilatation im Vergleich zu den kardiogenen Effekten im Vordergrund.

Leitsubstanz ist **Nifedipin**, welches auch die meistuntersuchtete Substanz ist.

Es konnten in 2 Metaanalysen sowohl für das primäre-, wie auch für das sekundäre Raynaud Syndrom nachgewiesen werden, dass es die Anfallshäufigkeit, wie auch die Schwere der Attacken reduziert (Thompson, Pope 2005, Thompson, Shea et al. 2001). In den 2 erwähnten Metaanalysen lag die täglich verabreichte Dosis zwischen 30 und 60 mg (3x 10 - 30mg).

Hier ist zu erwähnen, dass bei sekundärem Raynaud Syndrom im Zuge einer Sklerodermie (SRS/SSc) der Effekt der Therapie kleiner war, was der gesteigerten Intimaproliferation im Rahmen der Sklerodermie zugeschrieben wird. (Thompson, Shea et al. 2001)

Bezüglich der Dosierung sei auf die Ergebnisse der Studie von Meyrick (Meyrick, Rademaker et al. 1987) verwiesen, welcher bei SRS/SSc und Nifedipin- Dosen unter 30mg pro Tag keinen therapeutischen Effekt feststellen konnte. Diese Ergebnisse decken sich mit der Empfehlung von Sünderkötter et al. (Sunderkötter, Riemekasten 2006), diese Autoren empfehlen eine tägliche Dosis von mindesten 40mg um bei SRS/SSc eine Wirkung zu erzielen.

Zum Vergleich sei hier erwähnt, dass Caspary und Creutzig bei normotensiven Patientinnen und Patienten mit primärem Raynaud Syndrom (bei Betroffenen mit arterieller Hypotonie ist eine Anwendung oft nicht möglich) eine tägliche Dosis von 3x 5mg für ausreichend halten (Caspary, Creutzig 2006).

Die Nifedipin Analoga **Amlodipin** und **Felodipin** sind neuere Substanzen, die über eine längere Halbwertszeit verfügen und nur einmal täglich verabreicht werden müssen. Die Datenlage ist nicht so umfangreich wie für Nifedipin, doch deutet alles darauf hin, dass bei einer täglichen, einmaligen Gabe von 10 mg ein ähnlicher Effekt, wie unter Nifedipintherapie, erzielt werden kann (Civita, Pitaro et al. 1997, Kallenberg, Wouda et al. 1991).

Für alle drei Substanzen gilt, dass sie reich an Nebenwirkungen sind, wobei es Beobachtungen gibt, dass Amlodipin und Felodipin besser vertragen werden (Sturgill, Seibold 1998).

Nebenwirkungen:

- Tachykardie, Kopfschmerz, Hypotonie, orthostatische Dysregulation, Flush, Refluxbeschwerden, Ödeme

Dies führt dazu, dass in 30% (Caspary, Creutzig 2006) bis zu 50% (Hirschl 2004) der Fälle die Therapie abgesetzt werden musste.

Zudem sprechen viele Patientinnen und Patienten schlecht bis gar nicht auf die Therapie mit Kalziumantagonisten an, insbesondere beim sekundären Raynaud Syndrom konnte ein positiver Effekt dieser Therapie nur bei weniger als 30% beobachtet werden. (Sunderkötter, Riemekasten 2006)

Prostazyklinanaloga werden bei SRS/SSc häufig bei Unverträglichkeit von Kalziumantagonisten oder bei Auftreten von Ulzera bzw. kritischer Minderperfusion der Akren eingesetzt.

Am besten untersucht und wirksam ist hier die intravenöse Verabreichung von **Iloprost**. Der positive therapeutische Effekt bei Sklerodermie beruht darauf, dass es an mehreren Punkten in der Pathogenese der Erkrankung eingreift. Fibrotische Prozesse werden eingedämmt, durch Beeinflussung des „Connective Tissue growth Factors“ wie auch von TGF- β . Weiters wird die Endothelin-1 Ausschüttung inhibiert, die Thrombozytenaggregation reversibel gehemmt und es kommt aufgrund des vasodilatatorischen Effekts zu einer Normalisierung des Gefäßtonus und zu einer besseren Nierendurchblutung (Stratton, Shiwen et al. 2001, Sunderkötter, Riemekasten 2006).

In einer Cochrane Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass nach intravenöser Therapie mit Iloprost die Anzahl und der Schweregrad der Attacken zurückging, bestehende Ulzera abheilten und mögliche Ulzera verhindert werden konnten. Der positive Effekt von Iloprost konnte auch noch bis zu 9 Wochen nach Erhalt der Infusionen gezeigt werden (Iloprost hat eine deutlich längere Halbwertszeit als die natürlich vorkommenden Prostazyklinanaloga) (Pope, Fenlon et al. 2000).

Die Abnahme von Frequenz und Schweregrad der Attacken wurde dadurch begründet, dass unter Iloprost Therapie die auslösende Temperaturuntergrenze für eine ischämische Attacke im Vergleich zu einer Placebogruppe progredient gesunken ist und damit die Toleranz gegenüber Kälteexposition verbessert wurde. Wenn es zu einer Attacke kam, konnte beobachtet werden, dass sich die Hauttemperatur im betroffenen Areal schneller normalisierte (Wigley, Seibold et al. 1992).

In einer vergleichenden Studie mit i.v. applizierten Iloprost und oral appliziertem Nifedipin, kam man zu dem Schluss, dass Iloprost aufgrund der besseren Verträglichkeit zu favorisieren ist (Rademaker, Cooke et al. 1989).

Die orale Gabe von Iloprost hat sich bis jetzt nicht bewährt, da es in dieser Applikationsform nicht besser als die Placebogabe wirkt (Wigley, Korn et al. 1998). Ähnliches gilt für oral verabreichtes Cisaprost, es zeigt bei SRS/SSc keine eindeutige, relevante Wirkung (Pope, Fenlon et al. 2000).

Bei anderen Prostazyklinderivaten wie Beraprost, Alprostadil oder Misoprostol ist die Datenlage sehr beschränkt und die Effekte zu gering oder zu widersprüchlich, weshalb sie an dieser Stelle nicht näher besprochen werden (Sunderkötter, Riemekasten 2006).

Gleiches gilt für den Effekt von Prostazyklinderivaten bei primärem Raynaud Syndrom und Sklerodermie- unabhängigen SRS-Formen (Distler, Distler et al. 2006).

Der **AT1-Rezeptorantagonist Losartan** besitzt laut Datenlage einen gleichwertigen therapeutischen Effekt wie Nifedipin, mit dem Unterschied, dass die Therapie nebenwirkungsärmer ist und die Anzahl der Attacken im Vergleich zu Nifedipin geringfügig besser reduziert werden konnte (Dziadzio, Denton et al. 1999).

Zu dem Einsatz von **ACE- Hemmern**, wie zum Beispiel **Enalapril** und **Captopril**, bei Raynaud Syndrom gibt es widersprüchliche Ergebnisse. So wird in einigen kleinen Studien ein positiver Effekt beschrieben, in anderen wiederum sucht man diesen vergebens (Distler 2008).

Es wird empfohlen bei SRS/SSc Patientinnen und Patienten mit Hypertonie, renaler Dysfunktion und/ oder kardialen Beschwerden eine Therapie mit ACE-Hemmern anzudenken. Auch bei Unverträglichkeit und/ oder Unwirksamkeit von Kalziumantagonisten ist eine solche Therapie denkbar bzw. einer Therapie mit Kalziumantagonisten vorzuziehen (Sunderkötter, Riemekasten 2006).

Für **Prazosin**, einem **unselektiver Hemmer der Alpha2- Rezeptoren**, ergab eine Cochrane Metaanalyse, welche 2 placebokontrollierte, randomisierte Crossover Studien mit insgesamt 40 Erwachsenen einschloss, dass es bei SRS/SSc moderat wirksamer als Placebogabe ist, bei jedoch häufigen (Hypotonie assoziierten) Nebenwirkungen (Pope, Fenlon et al. 2000).

Fluoxitin, ein **selektiver Serotonin Wiederaufnahme Hemmer**, zeigte in einer Pilotstudie (Crossover Design, Fluoxitin 20 mg/Tag vs. Nifedipin 40mg/Tag) mit 27 Personen mit primärem Raynaud Syndrom und 27 Personen mit sekundärem

Raynaud Syndrom, dass es zu einer signifikanten Reduktion in Anzahl und Dauer der Attacken kam.

Erwähnenswert ist, dass die Wirkung des Medikaments am größten in den Gruppen der weiblichen Beteiligten und derer mit primären Raynaud Syndrom war.

Es kam bei der Studie auch zu keinen signifikanten Nebenwirkungen unter Fluoxitintherapie, was (gegenteilig zu anderen hier genannten Medikamenten) für eine gute Verträglichkeit der Therapie spricht (Coleiro, Marshall et al. 2001).

Ein weiterer Vorteil von Fluoxitin liegt darin begründet, dass bis zu 46% der Patientinnen und Patienten mit SRS/SSc an Depressionen leiden und damit auch hier medikamentös Abhilfe geleistet werden kann (Legendre, Allanore et al. 2005, Matsuura, Ohta et al. 2003).

Phosphodiesterase V Hemmer wie **Sildenafil** und **Vardenafil** erwiesen sich in 2 Studien ebenfalls als wirksame Präparate um Anzahl und Schwere von Attacken signifikant zu senken und es wurde auch gezeigt, dass die Therapie von den Betroffenen gut toleriert wird (Fries, Shariat et al. 2005, Caglayan, Huntgeburth et al. 2006).

Die 2013 publizierte Metaanalyse von Rousit Blaise et al. unterstreicht diese Ergebnisse. Man kam ebenfalls zu dem Schluss, dass Phosphodiesterase V Hemmer in der Behandlung des sekundären Raynaud Syndroms wirksam sind. Die Metaanalyse schloss 6 Studien mit insgesamt 244 Personen ein (Roustit, Blaise et al. 2013). Sowohl die Beschwerden, wie auch die Frequenz der Attacken konnten mit den untersuchten Substanzen Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil, gesenkt werden. Der Effekt der Therapie wird als moderat, jedoch signifikant beschrieben.

Da die Fallzahlen in den Studien gering sind, gilt es abzuwarten was nachfolgende Untersuchungen zeigen. Auch in Bezug auf die Langzeittherapie mit Phosphodiesterase V Hemmern bei Raynaud Syndrom gibt es zurzeit noch keine aussagekräftige Daten aber vielversprechende Fallberichte (Rosenkranz, Caglayan et al. 2004).

Der **Endothelinrezeptorantagonist Bosentan** zeigte seine Wirkung bei Patientinnen und Patienten mit SRS/SSc indem er das Neuauftreten von akralen Ulzerationen signifikant senkte.

In der gleichen Studie ließ sich jedoch kein Effekt auf ein schnelleres Abheilen von bestehenden Ulzera nachweisen. Der Effekt von Bosentan ist nur für die Prophylaxe von Ulcera im Rahmen von SRS/SSc bestätigt (Matucci-Cerinic, Denton et al. 2011).

Da es beim Raynaud Syndrom zu einem Ungleichgewicht zugunsten der Vasokonstriktion kommt, wäre der Einsatz eines potenten Vasodilatators wie **NO** nur logisch. Jedoch erwies sich der Einsatz von NO (lokal appliziert) als nur bedingt erfolgreich, da es unter Therapie häufig zu schweren Kopfschmerzen kam (Teh, Manning et al. 1995).

Es gibt noch einzelne, teils alte Studien über Substanzen (Aspirin, Pentoxiphyllin, Dipyridamol, Heparin) die die rheologischen Eigenschaften des Blutes modulieren und in das Gerinnungssystem eingreifen und auf Wirksamkeit bezüglich des Raynaud Syndrom untersucht worden sind. Hier sind die Fallzahlen jedoch zu gering und die Wirkung der Substanzen zu unklar oder mit nicht tolerablen Nebenwirkungen vergesellschaftet, sodass sie hier nicht näher erwähnt werden (Sunderkötter, Riemekasten 2006).

Die **Chirurgische Intervention** in Form von peripherer Sympathektomie stellt den letzten Ausweg bei therapieresistenten Beschwerden mit drohendem Verlust der betroffenen Gliedmaßen dar und wird auch nur äußerst selten angewandt, sodass auch hier keine aussagekräftige Datenlage vorliegt (Distler, Distler et al. 2006).

Bei ausgeprägten Läsionen (Ulzera, Nekrosen) können Debridements und (Teil-) Amputationen vonnöten sein.

1.7 Geschlechts-spezifische Unterschiede des Raynaud Syndroms

Bereits 1957, in der Studie von Gifford und Hines war auffallend, dass zum einen der Großteil (77% in der eben erwähnten Studie) der untersuchten Betroffenen mit Raynaud Syndrom weiblich waren und zum anderen, dass 78% eines Kollektivs von 425 Patientinnen bei Beginn der Beschwerden 39 Jahre alt waren oder jünger. Die durchschnittliche Dauer der Beschwerden betrug 17 Jahre und keine der Patientinnen, bei denen die Erkrankung vor dem 10. oder nach dem 55 Lebensjahr auftrat, wies Komplikationen beziehungsweise schwere Krankheitsverläufe auf (Gifford, Hines 1957).

Es spricht für den Einfluss weiblicher Geschlechtshormone, dass das Raynaud Syndrom die Tendenz besitzt, bei Frauen im gebärfähigen Alter zu beginnen und nach der Menopause abzuklingen (Hirschl 2004).

Viele Studien sehen einen Einfluss der weiblichen Hormone auf die periphere Durchblutung.

Die Arbeit von Cooke et al. zeigte, dass auch bei gesunden Personen (Altersspanne der teilnehmenden Personen: 22 – 38 Jahre) ein geschlechtlicher Unterschied im basalen Blutfluss der Hände nachweisbar ist und dieser bei Frauen fast um die Hälfte geringer ist. Ursächlich hierfür scheint laut den Autorinnen und Autoren ein konstant erhöhter Sympathikustonus zu sein. Ein fixierter/ struktureller Unterschied zwischen beiden Geschlechtern konnte ausgeschlossen werden (Cooke, Creager et al. 1990).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in einer anderen Studie. Die akrale Durchblutung einer Gruppe von jungen gesunden Frauen, war wesentlich geringer als jene der untersuchten, gesunden jungen Männer. Im Gegensatz hierzu war bei Frauen nach der Menopause kaum ein Unterschied zu der jungen männlichen Kontrollgruppe erkennbar. In der Studie zeigte sich auch, dass sich der basale Blutfluss bei den jungen weiblichen Patientinnen nur marginal von einer untersuchten Gruppe Betroffener mit Raynaud Syndrom unterschied (Bollinger, Schlumpf 1976).

Eine Studie bezüglich des Einflusses von Östrogen und Progesteron zeigte bei postmenopausalen Frauen mit reiner Östrogentherapie eine Assoziation mit dem Raynaud Syndrom, diese Assoziation war bei kombinierter Therapie (Östrogen/Progesteron) oder ohne hormonelle Therapie nicht nachweisbar. Dies unterstützt die Beobachtung aus experimentellen Studien, dass Östrogen eine vasokonstriktorisches Komponente besitzt (Fraenkel, Zhang Y FAU - Chaisson, C.E. et al. 0805).

Dies wurde auch in einer Studie an Hasen nachgewiesen. Es zeigte sich hier als Antwort auf Noradrenalin eine erhöhte, Endothel-vermittelte Vasokonstriktion unter dem Einfluss von Östrogen (Miller, Vanhoutte 1990).

Welchen Einfluss die weiblichen Hormone und deren zyklusabhängige Schwankungen auf die periphere Vasokonstriktion haben wurde ebenfalls untersucht. Eine Arbeit beschäftigte sich mit dem Einfluss von Alpha1- und Alpha2- Adrenorezeptor Agonisten, in Abhängigkeit vom Menstruationszyklus. Es konnte festgestellt werden, dass in der lutealen Phase, wenn Östrogenspiegel höher sind, die vasokonstriktorisches Antwort von Alpha1 Adrenorezeptoren, im Gegensatz zur folliculären Phase gesteigert ist. Bei den kaukasischen Teilnehmerinnen der Studie, zeigte sich in der folliculären Phase ein signifikant höheres Ansprechen auf Alpha2 Agonisten, bei den teilnehmenden afroamerikanischen Frauen ergab sich hier kein Unterschied (Freedman, Girgis 2000).

Diese und andere Arbeiten ließen Cooke und Marshall in ihrer Übersichtsarbeit 2005 zu dem Schluss kommen, dass der konstriktive Effekt des Östrogens auf die Vasoaktivität, durch einen tonischen Einfluss auf den Sympathikus, einen direkten Effekt auf die Antwort von Adrenorezeptoren und/ oder einer gesteigerten Antwort von Adrenorezeptoren auf Prostaglandine bedingt ist (Cooke, Marshall 2005).

Nicht nur im basalen Blutfluss der Arterien lässt sich ein geschlechtlicher Unterschied nachweisen, auch der Blutdruck ist bei gleichaltrigen Frauen im Vergleich zu Männern niedriger, dieser Unterschied kann jedoch nur bis zur Menopause beobachtet werden, Danach steigt der Blutdruck bei den untersuchten Frauen, teils sogar über den Wert des männlichen Kollektivs. Auch hier wird der Einfluss der Östrogene als Ursache diskutiert (Reckelhoff 2001).

Der Einfluss der Geschlechtshormone wird, unter anderem, auch als Faktor für das Entstehen von Kollagenosen diskutiert, Frauen sind hiervon ebenfalls häufiger betroffen, man betrachte sich nur exemplarisch die Verteilung zwischen den Geschlechtern bei Sklerodermie, diese liegt zwischen 3:1 bis 8:1 zu Ungunsten der Frauen (Coral-Alvarado, Pardo et al. 2009).

Ähnliches gilt für systemischen Lupus Erythematodes, Frauen sind häufiger betroffen, Östrogen als Auslöser wird diskutiert und weiters leiden Frauen mit SLE auch häufiger unter einem Raynaud Syndrom als die betroffenen Männer (Yacoub Wasef 2004).

2 Material und Methoden

Retrospektive Datenanalyse eines bestehenden Patientenkollektivs.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung erscheint eine prospektive Untersuchung im Rahmen einer Diplomarbeit nicht möglich.

Das untersuchte Kollektiv erfasst 392 Personen; alle für die Datenauswertung herangezogene Personen mit Raynaud Syndrom, sind/ waren Patientinnen und Patienten der klinischen Abteilung für Angiologie, der Universitätsklinik Graz. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten der Vaskulitisambulanz der Klinischen Abteilung für Angiologie, welche im Zeitraum 2006 bis 2013 aufgrund eines Raynaud Syndroms in ambulanter Behandlung standen. Die Daten wurden aus den Krankenakten der Patientinnen und Patienten erhoben. Fehlende Parameter wurden aus dem elektronischen Dokumentationssystem Medocs der Steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft KAGES ergänzt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt.

Es wurden klinische Parameter des Raynaud Syndroms, zeitliches Auftreten der Beschwerden, das kardiovaskuläre Risikoprofil, die bestehende Medikation sowie Symptome einer möglichen Organbeteiligung im Rahmen einer Kollagenose erhoben. Zusätzlich wurden Parameter der durchgeführten Untersuchungen (Kapillarmikroskopie, optische Pulsoszillographie, Dopplerdruckmessung und radiologische Diagnostik) erfasst.

2.1 Zielgrößen dieser Arbeit

Genderunterschiede-

- bei Dauer vom Beginn der Beschwerden bis zur Vorstellung in einer Spezialambulanz
- im kardiovaskulären Risikoprofil
- bezüglich Altersverteilung, Altersgipfel bei Beschwerdebeginn

Nebenzielgrößen:

- Altersspezifische Unterschiede (ausgewählter Punkte), innerhalb des Geschlechts
- Häufigkeit einer ursächlichen Grunderkrankung (Kollagenose, Thoracic outlet Phänomen)

2.2 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics Version 22. Es handelt sich dabei um eine deskriptive Statistik mit Angabe der Häufigkeiten einzelner Parameter. Sämtliche Häufigkeiten werden in Prozent der Gesamtzahl angegeben. Die Normalverteilung wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test erhoben. Die Angabe normalverteilter Werte erfolgt durch Mittelwert und Standardabweichung. Nichtparametrische Daten werden als Median und Interquartil-Verteilung (25. und 75. Perzentile) angegeben.

Mittelwerte einzelner Parameter zwischen Männern und Frauen wurden bei gegebener Normalverteilung mittels Student's t-Test berechnet. Im Falle nichtparametrischer Verteilung wurde das Mann-Whitney U-Testverfahren angewendet. Häufigkeitsunterschiede einzelner Parameter wurden mittels Chi Square Test ermittelt, wobei eine statistische Signifikanz bei einem p-Wert von $<0,05$ angenommen wurde. In einer Subgruppenanalyse wurden zusätzlich altersspezifische Unterschiede berechnet, wobei im Hinblick auf prä- und

postmenopausale Unterschiede bei Frauen das Alter von 50 Jahren als diskriminierender Faktor festgelegt wurde. Zum Abschluss der Datenanalyse wurden ausgewählte Punkte innerhalb des Geschlechts auf Altersunterschiede untersucht. Dies dient dazu den (in der Literatur beschriebenen) Einfluss der weiblichen Hormone besser beurteilen zu können.

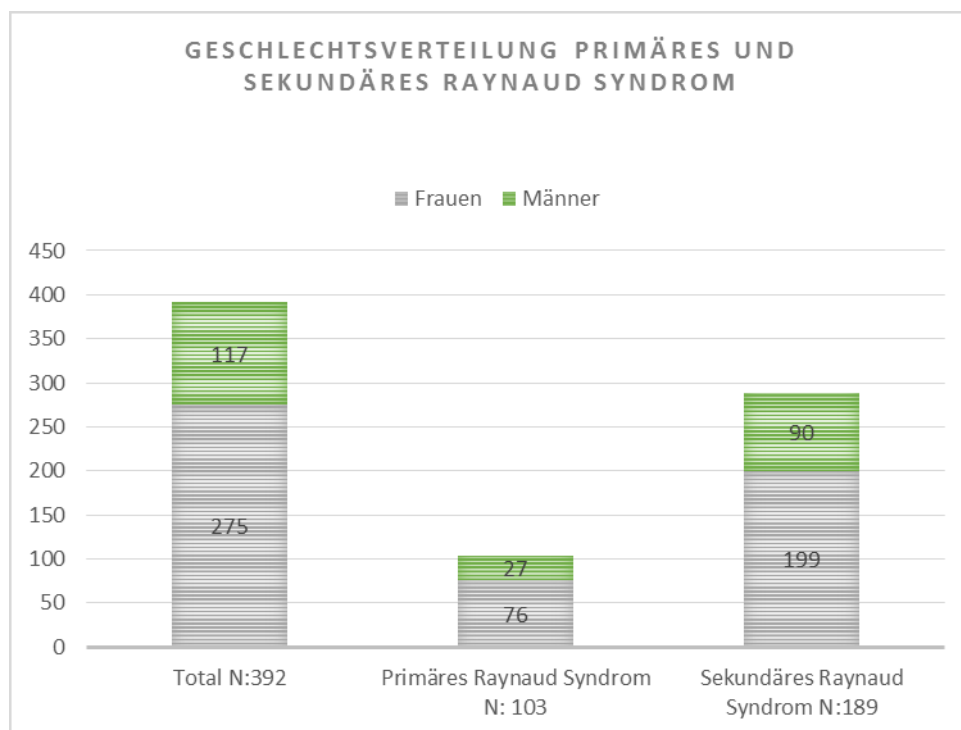
Alle Tabellen und Diagramme wurden mit Microsoft Word und Excel erstellt.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Gesamtes Kollektiv

Das untersuchte Kollektiv erfasst 392 Personen, davon 275 Frauen und 117 Männer. In Diagramm 1 erfolgt eine Übersicht der geschlechtlichen Verteilung auf die zwei Formen der Erkrankung.

Diagramm 1 Geschlechtsverteilung primäres und sekundäres Raynaud Syndrom



Das primäre Raynaud Syndrom beinhaltet wie schon weiter oben (Kap.1.2.1) erwähnt, dessen Sonderformen- Akrozyanose und Livedo reticularis.

Tabelle 4 und Tabelle 5 beinhalten die vor der Datenerfassung festgelegten Subgruppen des sekundären Raynaud Syndroms, die erhobenen Zahlen sowie die prozentuellen Verhältnisse.

Die Subgruppe „Andere Ursachen“ beinhaltet Grunderkrankungen (mit sekundärem Raynaud Syndrom) wie Vibrationstrauma, Thoracic outlet Syndrom, Medikamenteneinnahme, Verdacht auf Kollagenosen, degenerative Erkrankungen

des Bewegungsapparates sowie Formen unklarer Genese (siehe auch Kap.1.2.2).

<i>Tab. 4 Charakterisierung des gesamten Studienkollektivs</i>		
N:392	Total	%
Primäres RS	103	26,28%
Sekundäres RS	289	73,72%
<i>Subgruppen SRS:</i>		
Kollagenosen	93	23,72%
Andere Ursachen	176	44,90%

Unter den Betroffenen mit primären Raynaud Syndrom fanden sich zu 73,78% Frauen. Beim sekundären Raynaud Syndrom waren 68,86% der Erkrankten Frauen.

<i>Tab. 5 geschlechtliche Verteilung des Raynaud Syndroms*</i>						
N:392	Frauen	%Absolut	% Relativ	Männer	%Absolut	% Relativ
Primäres RS	76	19,39%	73,79%	27	6,89%	26,21%
Sekundäres RS	199	50,77%	68,86%	90	22,96%	31,14%
<i>Subgruppen SRS:</i>						
Kollagenosen	71	18,11%	76,34%	22	5,61%	23,66%
Andere Ursachen	128	32,65%	72,73%	68	17,35%	38,64%

**Die relativen Prozentangaben beziehen sich immer auf den Geschlechtsanteil der Gesamterkrankten in der horizontalen Zeile (73,79% der Betroffenen mit primären Raynaud Syndrom sind Frauen).*

Es wurde ermittelt, dass das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf die Art des Raynaud Syndroms hatte (p 0,348). Gleiches galt bei sekundärem Raynaud Syndrom mit der Unterteilung in Kollagenosen und „Andere Ursachen“ (p 0,058). Das Alter bei Beschwerdebeginn betrug bei Frauen 43,67±16,25 Jahre, bei Männern 46,29±16,59. Die Dauer der Beschwerden betrug 2,00 Jahre (0,58, 7,00) für Frauen und 2,00 Jahre (0,42, 6,00) für Männer.

Die gemessenen systolischen Blutdruckwerte sind beidseits, bei Männern signifikant höher. Die Messungen der peripheren Drücke an der A. Ulnaris und A. Radialis ergaben für Männer tendenziell einen höheren Mittelwert im Vergleich zu

Frauen, und der Unterschied war an der A. Ulnaris rechts signifikant. Die detaillierten Werte sind Tabelle 6 zu entnehmen.

<i>Tab. 6 Demographische Daten des untersuchten Kollektivs</i>			
	Weiblich	Männlich	Signifikanz; p-value
Alter bei 1. Vorstellung	43,67±16,25	46,29±16,59	0,144
Alter bei Beschwerdebeginn	38,59±16,80	41,64±18,33	0,120
Dauer Raynaud (Jahre)	2,00 (0,58, 7,00)	2,00 (0,42, 6,00)	0,768
Blutdruck rechts Systolisch Diastolisch	120 (110, 140) 80 (70, 80)	130 (120, 140) 80 (70, 80)	0,006 0,028
Blutdruck links Systolisch Diastolisch	120 (110, 140) 80 (70, 80)	130 (120, 140) 80 (70, 80)	0,020 0,179
A.Ulnaris Links Rechts	124,38 ±22,22 125,07 ±20,92	130,00 ±18,17 133,60 ±14,95	0,153 0,009
A.Radialis Links Rechts	125,94 ±21,22 126,05 ±20,14	129,72 ±18,90 129,98 ±23,71	0,320 0,320
BMI	22,22 (20,24/25,35)	24,02 (21,97/26,58)	<0,001

*Angabe der Werte bei Normalverteilung: Mittelwert ±Standardabweichung.
Wenn nicht normalverteilt: Median (25%, 75%)*

Bei 83,6% der Frauen traten die Beschwerden beidseitig auf, der Einfluss des Geschlechts auf ein ein- oder beidseitiges Auftreten war signifikant (p 0,004). Bei 32,4% der Patientinnen waren auch die unteren Extremitäten betroffen.

Kam es zu einer Attacke, so hatte diese bei 78,2% der Frauen (u.a.) eine ischämische Komponente, bei Männern waren es 76,9%. Unter einer zyanotischen Komponente litten 72,4% der Frauen und 57,3% der Männer des untersuchten Kollektivs.

Der Einfluss des Geschlechts war in Hinblick auf eine zyanotische Komponente bei Attacke signifikant (p 0,005). Gleiches galt für das Auftreten einer hyperämischen Komponente (p 0,004).

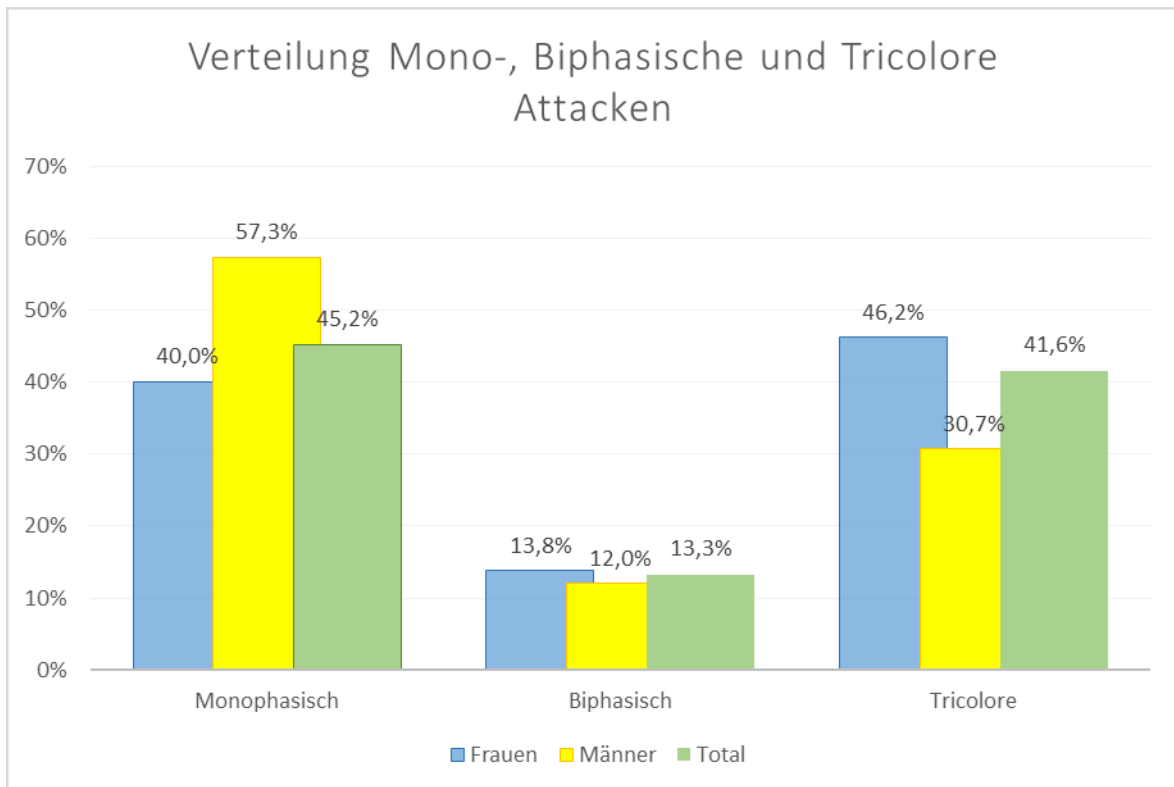
Tabelle 7 gibt einen detaillierten Überblick über die geschlechtlichen Verteilungsverhältnisse der klinischen Ausprägung des Raynaud Syndroms.

<i>Tab.7 klinische Ausprägungen des Raynaud Syndroms</i>			
	Weiblich (N / %)	Männlich	Signifikanz; p-value
Beschwerden beidseitig	230 / 83,6%	82/ 70,1%	0,004
Daumenbeteiligung	133 / 48,4%	48 / 41,0%	0,221
Beteiligung obere Extremitäten	266 / 96,7%	111 / 94,9%	0,556
Beteiligung untere Extremitäten	89 / 32,4%	29 / 24,8%	0,147
Weiß*	215 / 78,2%	90 / 76,9%	0,887
Blau*	199 / 72,4%	67 / 57,3%	0,005
Rot*	153 / 55,8%	46 / 39,3%	0,004

* Weiß: ischämische-, Blau: zyanotische-, Rot: hyperämische- Komponente bei Attacke.

Frauen litten am häufigsten unter Tricolore Attacken (N: 127 / 46,2% der gesamten Attacken bei Frauen) und Männer am häufigsten unter monophasischen Attacken (N: 67 / 57,3%). Der Einfluss des Geschlechts auf die Art der Attacken war signifikant (p 0,006). Insgesamt litten Raynaud Syndrom Betroffene am häufigsten unter monophasischen Attacken (N: 177 / 45,2%).

Diagramm 2 Verteilung Mono-, Biphasische und Tricolore Attacken



Von den 41 Patientinnen und Patienten mit Sicca Symptomatik waren 3 mit primärem Raynaud Syndrom diagnostiziert worden (2 Frauen, 1 Mann). Der geschlechtliche Einfluss auf das Auftreten einer Sicca Symptomatik war signifikant ($p < 0,001$).

56,6 % der Frauen mit Raynaud Syndrom rauchten, bei den Männern sind es 40,9%, der Unterschied zwischen den Geschlechtern war signifikant ($p = 0,006$).

Tab.8 Verteilung von Beschwerden, Ausprägungen und Einflussfaktoren bei Raynaud Syndrom

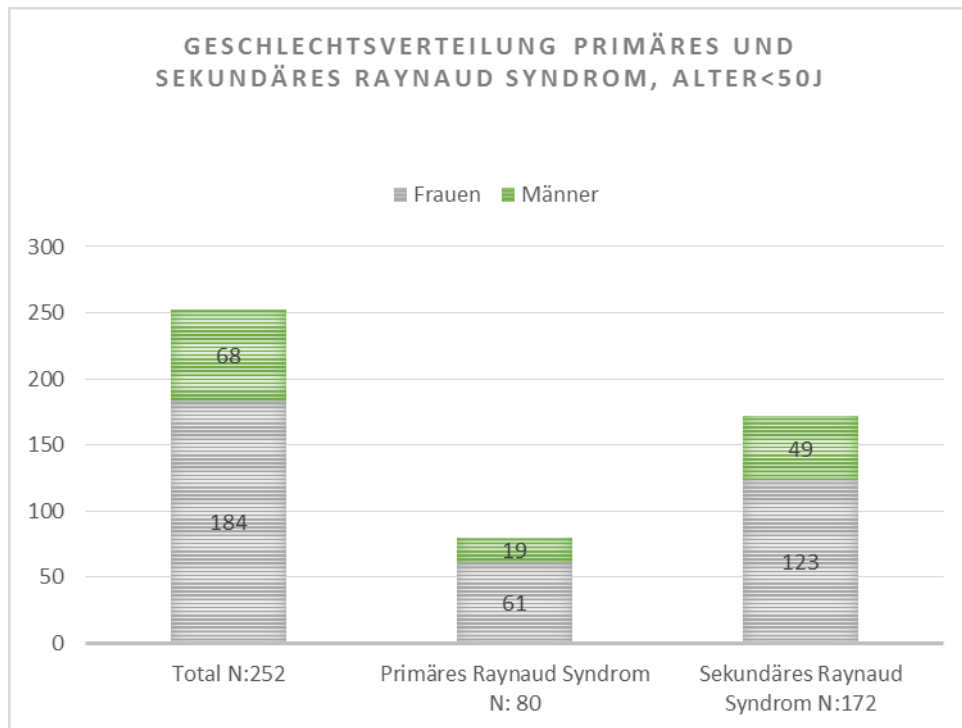
	Weiblich (N / %)	Männlich	Signifikanz; p-value
Sicca Symptomatik	39 / 14,2%	2 / 1,7%	<0,001
Gelenksbeschwerden	102 / 37,1%	34 / 29,1%	0,158
HWS Beschwerden	107 / 38,9%	39 / 33,3%	0,352
Rauchen	154 / 56,6%	47 / 40,9%	0,006
Hypertonus	52 / 19,1%	30 / 26,1%	0,162
Hyperlipidämie	11 / 4,0%	1 / 0,9%	NA*
Diabetes Mellitus	2 / 0,7%	4 / 3,5%	NA*

*NA: nicht anwendbar, da Mindestanzahl in 1 Zelle <5.

3.2 Kollektiv unter 50 Jahre

Von dem erfassten 392 Patientinnen und Patienten mit Raynaud Syndrom waren 252 bei Erstvorstellung unter 50 Jahre alt. In dieser Gruppe hielten Frauen einen Anteil von 73,02%.

Diagramm 3 Geschlechtsverteilung PRS und SRS, Alter <50 Jahre



Tab. 9 Verteilung des Raynaud Syndroms, Alter <50 Jahre

N:252	Total	%
Primäres RS	80	31,75%
Sekundäres RS	172	68,25%
<i>Subgruppen SRS:</i>		
Kollagenosen	51	20,24%
Andere Ursachen	121	48,02%

Die meisten Betroffenen unter 50 Jahren litten unter einem sekundären Raynaud Syndrom, von diesen SRS Erkrankten waren 71,51% weiblich. Der Einfluss des Geschlechts auf die Art des Raynaud Syndroms war jedoch nicht signifikant (p 0,430).

Für die Unterteilung bei sekundärem Raynaud Syndrom in Kollagenosen und anderen Ursachen gab es ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang in Bezug auf das Geschlecht (p 0,572).

Tabelle 10 beinhaltet einen Überblick über die geschlechtliche Verteilung bei den unterschiedlichen Formen des Raynaud Syndroms.

<i>Tab. 10 geschlechtliche Verteilung des Raynaud Syndroms, Alter <50 Jahre*</i>						
N:252	Frauen	%Absolut	% Relativ	Männer	%Absolut	% Relativ
Primäres RS	61	24,21%	76,25%	19	7,54%	23,75%
Sekundäres RS	123	48,81%	71,51%	49	19,44%	28,49%
<i>Subgruppen SRS:</i>						
Kollagenosen	38	15,08%	74,51%	13	5,16%	25,49%
Andere Ursachen	85	33,73%	70,25%	36	14,29%	29,75%

**Die relativen Prozentangaben beziehen sich immer auf den Geschlechtsanteil der Gesamterkrankten in der horizontalen Zeile.*

Das Alter bei Beschwerdebeginn betrug bei den unter 50 Jahre alten Frauen $30,30 \pm 11,67$, bei den Männern $35,18 \pm 10,38$. Die Dauer der Beschwerden (in Jahren) betrug 2,00 (0,53, 6,00) bei Frauen und 2,00 (0,29, 6,75) bei Männern.

Die gemessenen systolischen Blutdruckwerte waren beidseits, bei Männern signifikant erhöht. Auch die Mediane der diastolischen Werte waren bei Männern beidseits höher. Die Messungen der peripheren Drücke an der A. Ulnaris und A. Radialis, ergaben für Männer stets einen höheren Mittelwert im Vergleich zu den Frauen und der Unterschied war an der A. Ulnaris beidseits signifikant. Die detaillierten Werte sind Tabelle 11 zu entnehmen.

Tab. 11 Demographische Daten des Kollektivs <50Jahre*			
	Weiblich	Männlich	Signifikanz; p-value
Alter bei 1. Vorstellung	34,74±10,98	35,18±10,38	0,774
Alter bei Beschwerdebeginn	30,30±11,67	29,82±12,58	0,786
Dauer Raynaud (Jahre)	2,00 (0,53, 6,00)	2,00 (0,29, 6,75)	0,561
Blutdruck rechts Systolisch Diastolisch	120 (104, 130) 70 (70, 80)	125 (114, 135) 80 (70, 80)	0,005 0,203
Blutdruck links Systolisch Diastolisch	113 (101, 126) 70 (70, 80)	120 (110, 130) 80 (70, 80)	0,029 0,080
A. Ulnaris Links Rechts	117,84 ±18,954 117,69 ±18,27	130,00 ±18,17 130,34 ±14,201	0,047 0,002
A. Radialis Links Rechts	118,10 ±18,41 118,85 ±17,76	126,15 ±17,96 123,79 ±27,01	0,071 0,324
BMI	21,39 (19,61, 23,46)	23,52 (21,72, 26,39)	<0,001

Bei 82,1% der Frauen unter 50 Jahren traten die Beschwerden beidseitig auf, bei Männern lag der Anteil der beidseits Betroffenen bei 64,7%. Der Einfluss des Geschlechts auf ein ein- oder beidseitiges Auftreten war signifikant (p 0,006). Bei 32,1% der Patientinnen waren auch die untere Extremitäten betroffen.

Kam es zu einer Attacke, so hatte diese bei 76,6% der Frauen (u.a.) eine ischämische Komponente, bei Männern waren es 79,4%. Unter einer zyanotischen Komponente litten 73,4% der Frauen und 57,4% der Männer der Gruppe unter 50 Jahren. Der Einfluss des Geschlechts war in Hinblick auf eine zyanotische Komponente bei Attacke signifikant (p 0,022). Gleiches galt für das Auftreten einer hyperämischen Komponente (p 0,016), hiervon waren bei Raynaud Attacke 56,3% der Frauen und 38,2% der Männer unter 50 Jahren betroffen.

10,9% der unter 50 jährigen Frauen litten unter einer Sicca Symptomatik, bei den Männern waren 2,9% betroffen. Der Einfluss des Geschlechts auf das Auftreten einer Sicca Symptomatik war bei unter 50 Jahren alten Raynaud Betroffenen nicht signifikant (p 0,084).

Tabelle 12 und Tabelle 13 geben einen detaillierten Überblick über die geschlechtlichen Verteilungsverhältnisse.

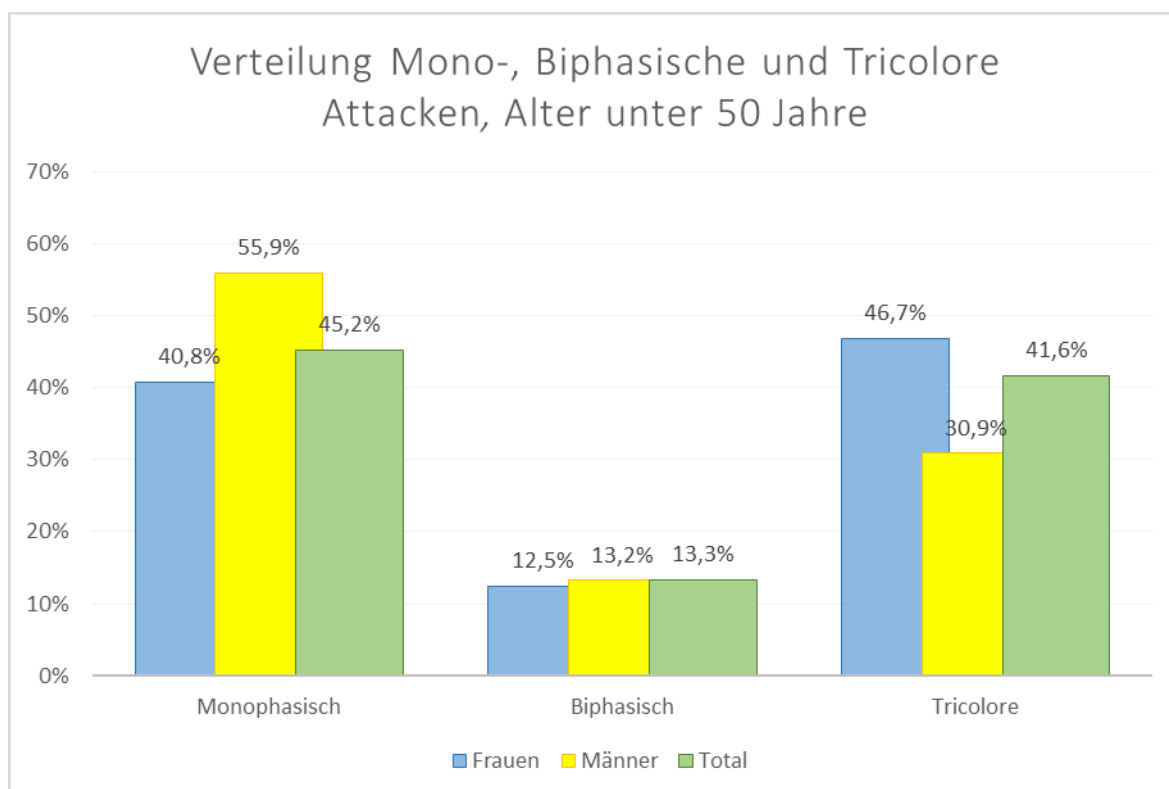
<i>Tab. 12 klinische Ausprägungen des Raynaud Syndroms, Alter <50 Jahre</i>			
	Weiblich (N / %)	Männlich	Signifikanz; p-value
Beschwerden beidseitig	151 / 82,1%	44 / 64,7%	0,006
Daumenbeteiligung	89 / 48,4%	29 / 42,6%	0,505
Beteiligung obere Extremitäten	179 / 97,3%	64 / 94,1%	NA**
Beteiligung untere Extremitäten	59 / 32,1%	16 / 23,5%	0,246
Weiß*	141 / 76,6%	54 / 79,4%	0,765
Blau*	135 / 73,4%	39 / 57,4%	0,022
Rot*	103 / 56,3%	26 / 38,2%	0,016

* Weiß: ischämische-, Blau: zyanotische-, Rot: hyperämische- Komponente bei Attacke.

**NA: nicht anwendbar, da Mindestanzahl in 1 Zelle <5.

Frauen unter 50 litten am häufigsten unter Tricolore Attacken (N: 86 / 46,7% der gesamten Attacken bei Frauen) und Männer am häufigsten unter monophasischen Attacken (N: 38 / 55,9%). Das Geschlecht hatte auf die Verteilung (Mono-, Biphasisch und Tricolore) der Attacken keinen signifikanten Einfluss (p 0,061).

Diagramm 4 Verteilung Mono-, Biphasische und Tricolore Attacken, Alter unter 50 Jahre



In der Gruppe der unter 50 jährigen gab es keine Personen mit Diabetes Mellitus. Von den Männern der Gruppe waren 59,7% Raucher, unter den Frauen fanden sich 48,9% Raucherinnen. Die Fallzahlen zu Hypertonus und Hyperlipidämie waren in der Gruppe zu gering um eine aussagekräftige Statistik zu erhalten.

Tab. 13 Verteilung von Beschwerden, Ausprägungen und Einflussfaktoren bei Raynaud Syndrom, Alter <50 Jahre

	Weiblich (N / %)	Männlich	Signifikanz; p-value
Sicca Symptomatik	20 / 10,9%	2 / 2,9%	0,084
Gelenksbeschwerden	53 / 28,8%	14 / 20,6%	0,250
HWS Beschwerden	61 / 33,2%	16 / 23,5%	0,188
Rauchen	89 / 48,9%	40 / 59,7%	0,171
Hypertonus	13 / 7,1%	5 / 7,5%	NA*
Hyperlipidämie	2 / 1,1%	1 / 1,5%	NA*
Diabetes Mellitus	0 / 0,0%	0 / 0,0%	NA*

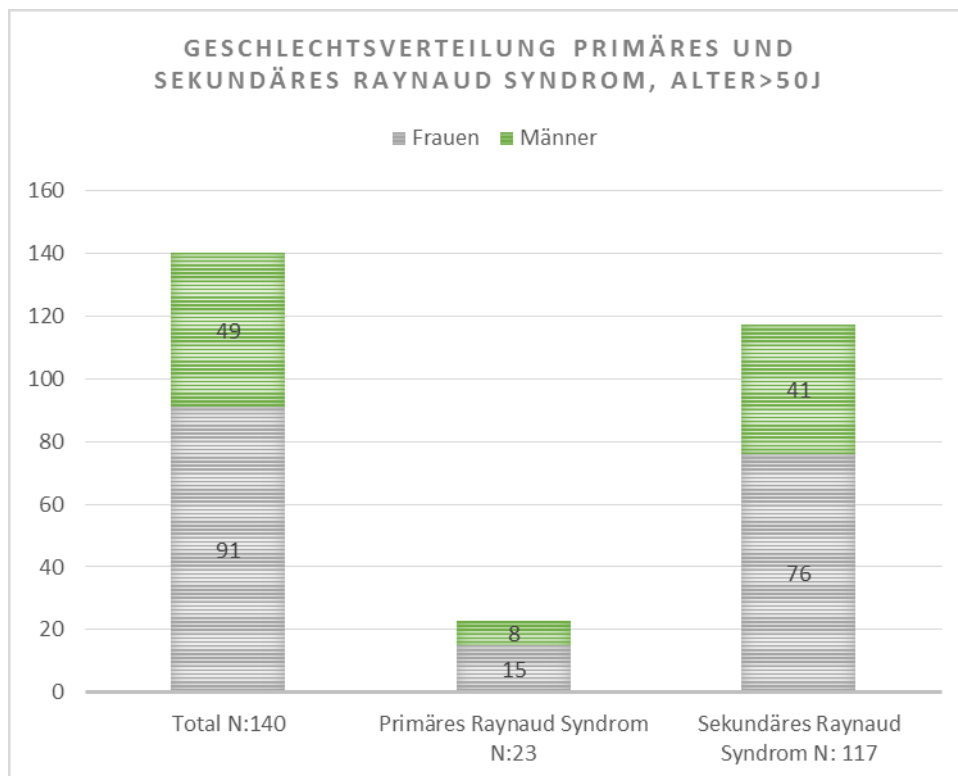
*NA: nicht anwendbar, da Mindestanzahl in 1 Zelle <5.

3.3 Kollektiv über 50 Jahre

140 Personen des gesamten Kollektivs waren über 50 Jahre alt und 65% davon waren Frauen.

16,48% der Frauen aus dieser Gruppe litten unter primärem Raynaud Syndrom, bei Männern lag der Anteil an PRS Betroffenen bei 16,33%.

Diagramm 5 Geschlechtsverteilung PRS und SRS, Alter >50 Jahre



Tab. 14 Verteilung des Raynaud Syndroms, Alter >50 Jahre*

N:252	Total	%
Primäres RS	23	16,43%
Sekundäres RS	117	83,57%
Subgruppen SRS:		
Kollagenosen	42	30,00%
Andere Ursachen	75	53,57%

Die Mehrheit der über 50 Jährigen litt an einem sekundären Raynaud Syndrom (83,57%). Von den 252 SRS Betroffenen litten 42 an einer Kollagenose und 75 Personen fielen in die Kategorie „andere Ursachen“ Dies war in der Gruppe über 50 Jahren auch die häufigste Diagnose mit 53,57%.

Zwischen Geschlecht und Art des Raynaud Syndroms gab es in dieser Gruppe keinen signifikanten Zusammenhang.

Tabelle 15 beinhaltet einen Überblick über die geschlechtliche Verteilung bei den unterschiedlichen Formen des Raynaud Syndroms.

<i>Tab. 15 geschlechtliche Verteilung des Raynaud Syndroms, Alter >50 Jahre*</i>						
N:252	Frauen	%Absolut	% Relativ	Männer	%Absolut	% Relativ
Primäres RS	15	10,71%	65,22%	8	5,71%	34,78%
Sekundäres RS	76	54,29%	64,96%	41	29,29%	35,04%
<i>Subgruppen SRS:</i>						
Kollagenosen	33	23,57%	78,57%	9	6,43%	21,43%
Andere Ursachen	43	30,71%	57,33%	32	22,86%	42,67%

**Die relativen Prozentangaben beziehen sich immer auf den Geschlechtsanteil der Gesamterkrankten in der horizontalen Zeile.*

Das Alter bei Beschwerdebeginn betrug bei den über 50 Jahre alten Frauen $55,28 \pm 12,60$ Jahre; bei den Männern $57,15 \pm 12,00$ Jahre. Die Dauer der Beschwerden (in Jahren) betrug 3,00 (0,50, 9,25) bei Frauen und 1,50 (0,50, 4,25) bei Männern.

Der Median der gemessenen systolischen Blutdruckwerte auf der rechten Seite bei Frauen, 140 (124, 153), überstieg den Wert der Männer, 130 (120, 140).

Die Messungen der peripheren Drücke an der A. Ulnaris und A. Radialis, ergaben für Frauen im Gegensatz zum jüngeren Kollektiv stets einen höheren Mittelwert im Vergleich zu der männlichen Gruppe über 50 Jähriger.

Weitere Werte sind Tabelle 16 zu entnehmen.

Tab. 16 Demographische Daten des Kollektivs >50Jahre			
	Weiblich	Männlich	Signifikanz; p-value
Alter bei 1. Vorstellung	61,67±8,28	61,71±9,85	0,971
Alter bei Beschwerdebeginn	55,28±12,60	57,15±12,00	0,404
Dauer Raynaud (Jahre)	3,00 (0,50, 9,25)	1,5 (0,50, 4,25)	0,252
Blutdruck rechts			
Systolisch	140 (130, 150)	140 (128, 150)	0,545
Diastolisch	80 (80, 80)	80 (80, 80)	0,912
Blutdruck links			
Systolisch	140 (124, 153)	130 (120, 140)	0,508
Diastolisch	80 (80, 80)	80 (70, 80)	0,382
A.Ulnaris			
Links	140,24 ±21,94	134,74 ±19,038	0,278
Rechts	141,04 ±17,26	138,10 ±15,12	0,653
A.Radialis			
Links	145,00 ±16,58	134,35 ±19,521	0,065
Rechts	141,67±15,86	138,52 ±14,95	0,601
BMI	23,86 (21,23 / 27,89)	25,04 (22,97 / 26,68)	0,286

Bei 86,8% der Frauen im Alter über 50 Jahren traten die Beschwerden beidseitig auf, bei Männern lag der Anteil der beidseits Betroffenen bei 77,6%. Der Einfluss des Geschlechts auf ein ein- oder beidseitiges Auftreten war nicht signifikant (p 0,241). Bei 33% der Patientinnen waren auch die untere Extremitäten betroffen.

Kam es zu einer Attacke, so hatte diese bei 81,3% der Frauen (u.a.) eine ischämische Komponente, bei Männern waren es 73,5%. Unter einer zyanotischen Komponente litten 70,3% der Frauen und 57,1% der Männer des untersuchten Kollektivs. Bei 54,9% der Frauen und 40,8% der Männer kam es (u.a.) zu einem Auftreten einer hyperämischen Komponente.

Keiner der Männer litt unter Sicca Symptomatik, die untersuchten Frauen der Gruppe über 50 Jahren waren zu 20,9% davon betroffen. Der Einfluss des Geschlechts war hier signifikant (p <0,001). Unter den Rauchenden der über 50 Jährigen war das Geschlecht ein signifikanter Einflussfaktor (p 0,005), 58,3% der Männer waren Raucher, bei den Frauen waren 32,2% Raucherinnen.

Tabelle 17 und Tabelle 18 geben einen detaillierten Überblick über die geschlechtlichen Verteilungsverhältnisse.

Tab. 17 klinische Ausprägungen des Raynaud Syndroms, Alter >50 Jahre

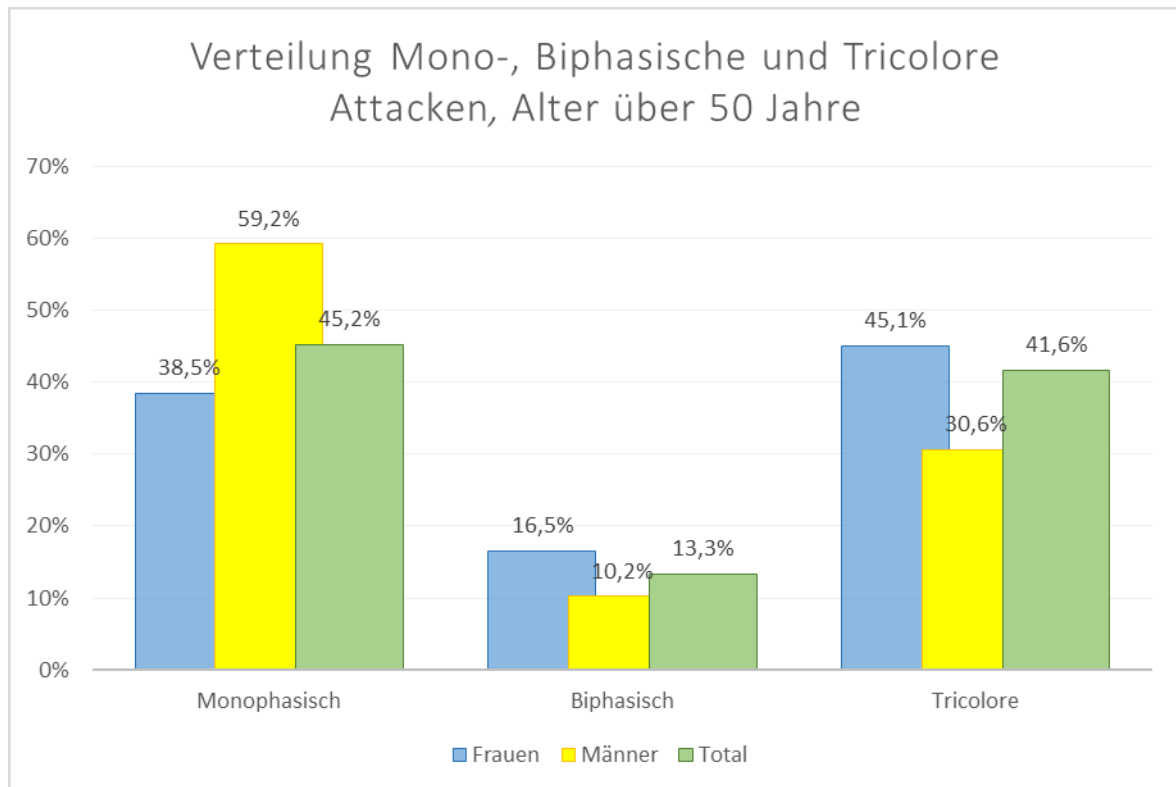
	Weiblich (N / %)	Männlich	Signifikanz; p-value
Beschwerden beidseitig	79 / 86,8%	38 / 77,6%	0,241
Daumenbeteiligung	44 / 48,4%	19 / 38,8%	0,364
Beteiligung obere Extremitäten	87 / 95,6%	47 / 95,9%	NA**
Beteiligung untere Extremitäten	30 / 33,0%	13 / 26,5%	0,475
Weiß*	74 / 81,3%	36 / 73,5%	0,388
Blau*	64 / 70,3%	28 / 57,1%	0,167
Rot*	50 / 54,9%	20 / 40,8%	0,156

* Weiß: ischämische-, Blau: zyanotische-, Rot: hyperämische- Komponente bei Attacke.

**NA: nicht anwendbar, da Mindestanzahl in 1 Zelle <5.

Am häufigsten traten in der Gruppe der über 50 Jährigen Monophasische Attacken auf. Frauen über 50 litten am häufigsten unter Tricolore Attacken (N: 41 / 45,1% der gesamten Attacken bei Frauen) und Männer am häufigsten unter monophasischen Attacken (N: 29 / 59,2%). Das Geschlecht hatte auf die Verteilung (Mono-, Biphasisch und Tricolore) der Attacken keinen signifikanten Einfluss (p 0,062).

Diagramm 6 Verteilung Mono-, Biphasische und Tricolore Attacken, Alter über 50 Jahre



Die Personen dieser Gruppe mit Sicca Symptomatik waren zu 100% Frauen. Diese 19 Frauen machten 20,9% des weiblichen Gruppenkollektivs aus. Der Einfluss des Geschlechts auf die Entwicklung einer Sicca Symptomatik war hier signifikant ($p < 0,001$). Das Geschlecht besaß in dieser Gruppe auch einen signifikanten Einfluss ($p = 0,005$) auf den Nikotinkonsum, 32,2% der Frauen und 58,3% der Männer über 50 Jahre rauchten.

Tab. 18 Verteilung von Beschwerden, Ausprägungen und Einflussfaktoren bei Raynaud Syndrom, Alter >50 Jahre

	Weiblich (N / %)	Männlich	Signifikanz; p-value
Sicca Symptomatik	19 / 20,9%	0 / 0,0%	<0,001
Gelenksbeschwerden	49 / 53,8%	20 / 40,8%	0,196
HWS Beschwerden	46 / 50,5%	23 / 46,9%	0,818
Rauchen	29 / 32,2%	28 / 58,3%	0,005
Hypertonus	39 / 43,3%	25 / 51,0%	0,490
Hyperlipidämie	9 / 10,0%	0 / 0,0%	NA*
Diabetes Mellitus	2 / 2,2%	4 / 8,3%	NA*

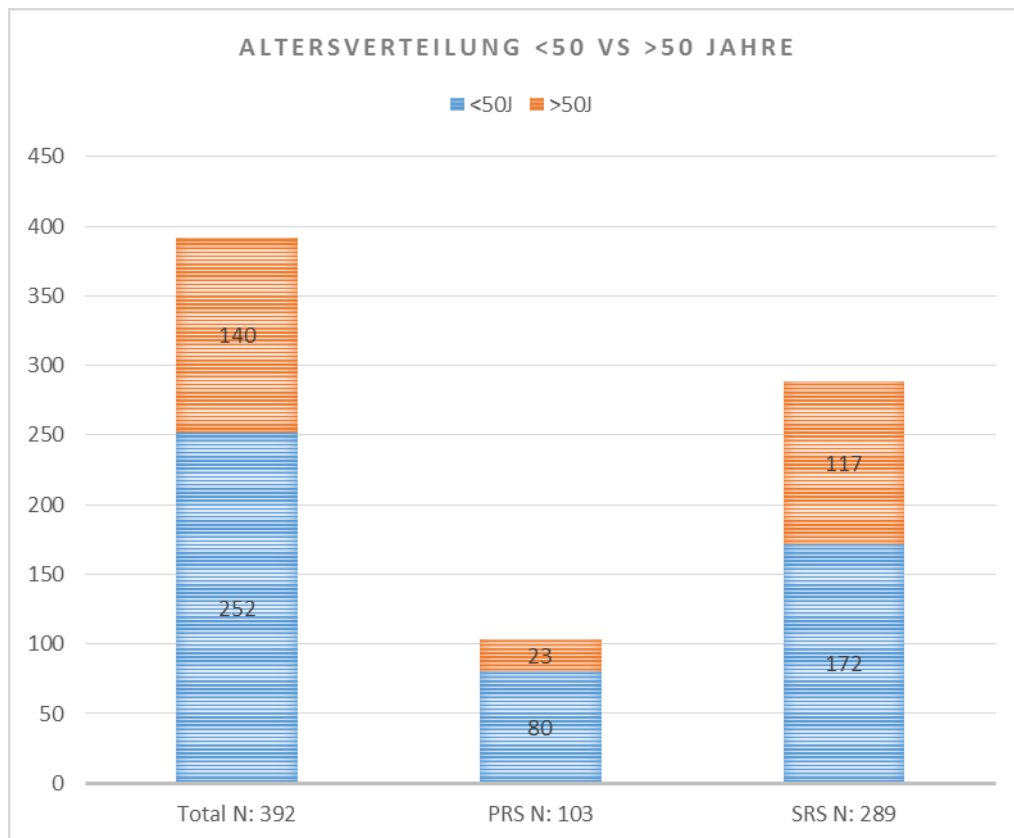
*NA: nicht anwendbar, da Mindestanzahl in 1 Zelle <5.

3.4 <50 Jahre versus >50 Jahre

Als letzter Punkt der statistischen Erhebung wurde noch der Einfluss des Alters auf das Raynaud Syndrom untersucht.

Die Trennung erfolgte, wie schon in den vorangegangenen zwei Kapiteln, in die Gruppen „unter 50 Jahre“ und „über 50 Jahre“ bei Erstvorstellung, diese wurden nun unabhängig vom Geschlecht untersucht und am Ende des Kapitels wurden ausgewählte Messpunkte auch nach Geschlecht und Alter verglichen, unter anderem auch um bei Frauen zwischen prä- und postmenopausalen (angenommene theoretische Menopause: 50 Jahre) Veränderungen zu suchen.

Diagramm 7 Altersverteilung <50 Jahre vs >50 Jahre bei PRS und SRS



Der Mehrheit des untersuchten Kollektivs war unter 50 Jahre alt (N:252).

77,67% der unter primären Raynaud Syndrom Leidenden waren unter 50 Jahre bei Erstvorstellung, bei SRS waren es 59,52%. Der Einfluss des Alters auf die Art des Raynaud Syndroms war signifikant ($p < 0,001$).

Für die Unterteilung bei SRS in Kollagenosen und andere Ursachen spielte das Alter keine signifikante Rolle ($p 0,264$).

<i>Tab. 19 Altersverteilung des Raynaud Syndroms, <50J vs. >50J*</i>						
<50J N:252 >50J N:140	<50J	%Absolut	% Relativ	>50J	%Absolut	% Relativ
Primäres RS	80	20,41%	31,75%	23	5,87%	16,43%
Sekundäres RS	172	43,88%	68,25%	117	29,85%	83,57%
<i>Subgruppen SRS:</i>						
Kollagenosen	51	13,01%	20,24%	42	10,71%	30,00%
Andere Ursachen	121	30,87%	48,02%	75	19,13%	53,57%

**Die relativen Prozentangaben beziehen sich immer auf den Geschlechtsanteil der Gesamterkrankten in der horizontalen Zeile.*

Die statistische Auswertung ergab für sämtliche gemessenen Blutdruckwerte (Mediane und Mittelwerte), distal wie peripher, signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen. Die erhobenen Werte der über 50 jährigen lagen stets über denen, der jüngeren Vergleichsgruppe.

Tab. 20 Demographische Daten des Kollektivs <50 vs >50Jahre			
	<50 Jahre	>50 Jahre	Signifikanz; p-value
Alter bei 1. Vorstellung	34,86±10,80	61,68±8,83	<0,001
Alter bei Beschwerdebeginn	30,17±11,90	55,95±12,38	<0,001
Dauer Raynaud (Jahre)	2,00 (0,50, 6,00)	2,00 (0,50, 8,00)	0,190
Blutdruck rechts Systolisch Diastolisch	120 (110, 130) 80 (70, 80)	140 (130, 150) 80 (80, 80)	<0,001 <0,001
Blutdruck links Systolisch Diastolisch	120 (110, 130) 78 (70, 80)	140 (127, 150) 80 (80, 80)	<0,001 <0,001
A.Ulnaris Links Rechts	120,90 ±18,70 122,22 ±17,90	137,63 ±20,54 139,67 ±16,81	<0,001 <0,001
A.Radialis Links Rechts	120,82 ±18,54 120,62 ±21,50	139,8 ±18,64 140,20 ±15,35	<0,001 <0,001
BMI	22,10 (20,38 / 24,85)	24,03 (21,97 / 27,34)	<0,001

Bei 77,4% der unter 50 Jährigen traten die Beschwerden beidseitig auf. Bei 29,8% dieser Gruppe waren auch die unteren Extremitäten betroffen.

Kam es zu einer Raynaud Attacke, so hatte diese bei 77,4% der Personen unter 50 Jahren (u.a.) eine ischämische Komponente, bei über 50 Jahre Alten waren es 78,6%. Unter einer zyanotischen Komponente litten 69% der unter 50 jährigen (<50J) und 65,7% der Personen über 50 Jahre (>50J) im untersuchten Kollektiv. Zu hyperämischer Beteiligung unter Raynaud Attacke kam es bei 51,4% der <50J und 50% der >50J Personen.

Gelenksbeschwerden, HWS Beschwerden sowie Hypertonus traten in der Gruppe der über 50 Jahre alten Personen signifikant häufiger auf (jeweils p <0,001).

Tabelle 20 und 21 geben einen detaillierten Überblick über die altersspezifischen Verteilungsverhältnisse.

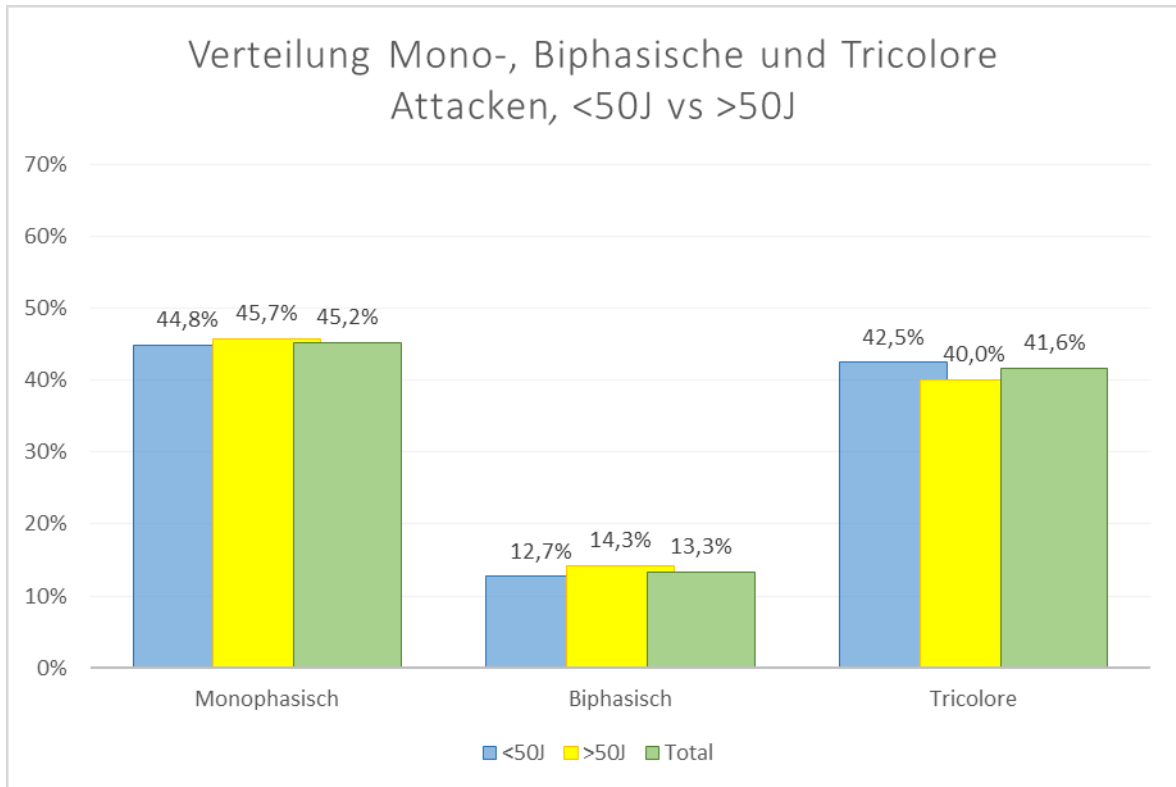
Tab. 21 klinische Ausprägungen des Raynaud Syndroms, Alter <50 vs >50 Jahre

	Unter 50J (N / %)	Über 50J	Signifikanz; p-value
Geschlecht			
Weiblich	184 / 73,0%	91 / 65,0	0,112
Männlich	68 / 27,0%	49 / 35,0	
Beschwerden beidseitig	195 / 77,4%	117 / 83,6%	0,185
Daumenbeteiligung	118 / 46,8%	63 / 45,0%	0,809
Beteiligung obere Extremitäten	243 / 96,4%	134 / 95,7%	0,937
Beteiligung untere Extremitäten	75 / 29,8%	44 / 33,4%	0,731
Weiß*	195 / 77,4%	110 / 78,6%	0,885
Blau*	174 / 69,0%	92 / 65,7%	0,573
Rot*	129 / 51,4%	70 / 50,0%	0,874

* Weiß: ischämische-, Blau: zyanotische-, Rot: hyperämische- Komponente bei Attacke.

In beiden Gruppen kam es am Häufigsten zu monophasischen Attacken, es konnte kein signifikanter Einfluss des Alters auf die Art der Attacken nachgewiesen werden (p 0,853).

Diagramm 8 Verteilung Mono-, Biphasische und Tricolore Attacken, <50J vs. >50J



Die Signifikanz der Werte für Gelenks- und HWS- Beschwerden, sowie Hypertonus werden hier nicht näher beschrieben (eine Erläuterung findet sich in Kap. 4).

Tab. 22 Verteilung von Beschwerden, Ausprägungen und Einflussfaktoren bei Raynaud Syndrom, Alter <50 vs >50 Jahre

	Unter 50J (N / %)	Über 50J	Signifikanz; p-value
Sicca Symptomatik	22 / 8,7%	19 / 13,6%	0,184
Gelenksbeschwerden	67 / 26,6%	69 / 49,3%	<0,001
HWS Beschwerden	77 / 30,6%	69 / 49,3%	<0,001
Rauchen	129 / 51,8%	57 / 41,3%	0,061
Hypertonus	18 / 7,2%	64 / 46,4%	<0,001
Hyperlipidämie	3 / 1,2%	9 / 6,5%	NA*
Diabetes Mellitus	0 / 0,0%	6 / 4,3%	NA*

*NA: nicht anwendbar, da Mindestanzahl in 1 Zelle <5.

Die Beziehung zwischen Alter und Geschlecht wurde für ausgewählte Punkte ebenfalls erhoben (die detaillierten Werte sind den Kapiteln 3.2 und 3.3 zu entnehmen, hier erfolgt abschließend ein Auszug der als relevant erachteten Werte).

Verglich man die Frauen nach dem Alter (<50J vs. >50J), so ergab sich ein signifikanter Einfluss des Alters für:

- Die gemessenen Mittelwerte der Aa. Ulnares und Aa. Radiales beidseits (p <0,001)
- Die Mediane der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte, beidseits (p < 0,001)
- Die Art des diagnostizierten Raynaud Syndroms (PRS, sekundär bei Kollagenose oder anderer Art) mit einem p- Value von 0,002

Bei Männern ergaben sich im Vergleich zu den Frauen folgende statistische Aussagen in Bezug auf das Alter (<50J vs. >50J):

- Bezogen auf das Alter konnte bei den systolischen Blutdruckwerten (beidseits), nicht jedoch bei den diastolischen Werten) ein signifikanter Unterschied erhoben werden.
- Die Art des Raynaud Syndroms wurde bei Männern vom Alter nicht signifikant beeinflusst (p 0,871)

Das Alter war weder bei Frauen noch bei Männern ein signifikanter Einfluss auf die Art der Attacken (mono-, biphasische, tricolore).

4 Diskussion

Ziel der Arbeit war es geschlechts-spezifische Unterschiede zwischen Patientinnen und Patienten mit Raynaud Syndrom herauszuarbeiten.

Fachliteratur und Lehrbücher beschreiben stets eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts bei Raynaud Syndrom. Auch in dieser Arbeit konnte diese Geschlechtsgewichtung zu Ungunsten der Frauen festgestellt werden, unter den 392 untersuchten Personen waren 275 Frauen (70,13%) und 117 Männer (29,85%).

Am häufigsten litten die Untersuchten Personen unter einem sekundären Raynaud Syndrom (73,72%).

Da das untersuchte Kollektiv aus Raynaud Syndrom Patientinnen und Patienten der Univ. Klinik Graz besteht, ist davon auszugehen, dass hier die Gewichtung zwischen PRS und SRS zugunsten der, mit mehr Beschwerden assoziierten, sekundären Form geht. Es ist zu erwarten, dass viele PRS Betroffene nicht an einer Spezialambulanz, aufgrund des geringeren Beschwerdedrucks, vorstellig werden. Dies gilt es bei der Begutachtung und Beurteilung der Verteilungsverhältnisse zwischen den beiden Formen der Erkrankung, nicht nur in dieser Arbeit sondern auch bei Studium der Fachliteratur, zu berücksichtigen.

Bei der primären wie auch bei der sekundären Form der Erkrankung waren Frauen stets in der Mehrzahl (PRS: 73,78%, SRS: 68,86%), wobei das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf die Art des Raynaud Syndroms hatte.

Die Gruppe der Frauen mit sekundärem Raynaud Syndrom stellte die größte Gruppe der Betroffenen dar (N: 199, 50,77%).

Auch bei der Unterteilung nach Alter zeigte sich, dass Frauen in den einzelnen Gruppen mehrheitlich vertreten waren.

Weder im gesamten Kollektiv, noch in den nach Alter getrennten Gruppen, ließ sich ein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf Dauer der Beschwerden, Alter bei Vorstellung oder Alter bei Beschwerdebeginn feststellen.

Auffallend waren jedoch die Ergebnisse der Blutdruckwerte, gemessen wurde an den Oberarmen und distal an den Aa. Ulnares und Aa. Radiales.

Im Gesamtkollektiv waren die medianen, systolischen Werte der Männer signifikant höher, als die der Frauen. Gleiches gilt für die Gruppe unter 50 Jahren. Diese Beobachtung traf in der Gruppe der Person über 50 Jahren nicht mehr zu. Der Einfluss des Geschlechts war in dieser Gruppe nicht mehr signifikant. Hier glichen sich die gemessenen Werte an, und die Blutdruckwerte der Frauen überstieg in manchen Fällen sogar jene der Männer. Die distal gemessenen Werte (Aa. Ulnares und Radiales) überstiegen in dieser Gruppe sogar stets die der Männer. Diese Anpassung der Blutdruckwerte mit dem Alter wird auch in der Literatur beschrieben. Als Ursache hierfür wird der Einfluss der weiblichen Geschlechtshormone diskutiert. Unter Berücksichtigung, des in dieser Arbeit angenommenen (theoretischen) menopausalen Trennpunkts von 50 Jahren, kann gesagt werden, dass bei den untersuchten prämenopausalen Frauen sämtliche statistisch ermittelte Blutdruckwerte deutlich unter jenen Werten der postmenopausalen Frauen liegen und für diese Werte der Einfluss des Alters signifikant war. Bei Männern war dieser Effekt für einzelne Parameter ebenfalls signifikant, jedoch insgesamt nicht so ausgeprägt wie bei Frauen.

Wie schon erwähnt hatte das Geschlecht, auf das gesamte Kollektiv bezogen, keinen Einfluss auf die Art des Raynaud Syndroms (PRS oder SRS), jedoch zeigte sich bei gezielter Betrachtung des weiblichen Kollektivs, dass (im Gegensatz zu den untersuchten Männern) das Alter bei den Frauen ein signifikanter Einflussfaktor auf die Art des Raynaud Syndroms war ($p < 0,002$).

Betrachtet man die Art der Raynaud Attacken (mono-, biphasische und Tricolore Attacken) so hatte das Alter bei getrennter Betrachtung der Geschlechter keinen signifikanten Einfluss. Jedoch war das Geschlecht, auf das gesamte Kollektiv bezogen, ein signifikanter Einflussfaktor ($p < 0,006$) auf die Art der Attacken. Frauen litten am häufigsten unter Tricolore Attacken (46,2%) und Männer am häufigsten unter monophasischen Attacken (57,3%). Auch in den nach Alter getrennten Gruppen litten Frauen am häufigsten an Tricolore Attacken und Männer an monophasischen Attacken, der Einfluss des Geschlechts war jedoch innerhalb der Gruppen nicht signifikant.

Welche Komponenten (Ischämie, Zyanose und Hyperämie) Teil der Attacken waren, war zuweilen signifikant vom Geschlecht, jedoch nicht vom Alter abhängig. Auf das gesamte Kollektiv bezogen hatte das Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf eine zyanotische Beteiligung, wie auch auf eine hyperämische Komponente.

Eine ischämische Beteiligung trat bei beiden Geschlechtern am häufigsten auf (78,2% der Frauen und 76,9% der Männer). Gleiches galt für die Gruppe unter 50 Jahren. Bei den über 50 Jährigen gab es bezogen auf das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss mehr auf die Art der Komponenten bei Attacke. Auch in dieser Gruppe stellte die Ischämie die häufigste Komponente (81,3% der Frauen und 73,5% der Männer) dar.

Nicht ganz unerwartet hatte das Alter einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Gelenks- und HWS Beschwerden, den BMI, sowie dem Auftreten von Hypertonie. Es wurde verzichtet darauf näher einzugehen, da davon ausgegangen werden kann, dass dies normale, altersabhängige (patho-) physiologische Entwicklungen sind.

Zwischen den Geschlechtern bestand ein signifikanter Unterschied bezüglich ein- oder beidseitiger Beteiligung ($p < 0,004$). Frauen litten zu 83,6% an einem beidseitig auftretenden Raynaud Syndrom, unter den Männern fanden sich 29,9%, deren Erkrankung sich nur einseitig äußerte. Fast immer war die obere Extremität (mit-) betroffen (bei 96,7% der Frauen und 94,9% der Männer), ein Befall der (u.a.) unteren Extremitäten fand sich bei 32,4% der Frauen und 24,8% der Männer.

In der Gruppe der unter 50 Jährigen war der geschlechtliche Einfluss ebenfalls signifikant ($p < 0,006$). Hier litten 82,1% der Frauen unter beidseitigen Befall und Männer zu 35,3% unter einem einseitigen Raynaud Syndrom.

In der Gruppe über 50 Jahre war diesbezüglich kein Unterschied bezogen auf die Geschlechtsverteilung nachweisbar. Das Alter hatte auch keinen signifikanten Einfluss auf das ein- oder beidseitige Auftreten der Beschwerden.

Der Einfluss des Geschlechts (gesamtes Kollektiv) bezogen auf Nikotinkonsum war signifikant ($p < 0,006$). 56,6% der Frauen und 40,9% der Männer rauchten. Bei den über 50 Jährigen war das Geschlecht ebenfalls signifikanter Einflussfaktor, hier rauchten 32,2% der Frauen und 58,3% der Männer.

Bei 41 Personen wurde eine Sicca Symptomatik festgestellt, darunter befanden sich 39 Frauen, der Faktor Geschlecht war hier signifikant ($p < 0,001$).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass junge Frauen mit Raynaud Syndrom deutlich niedrigere Blutdruckwerte als gleichaltrige Männer mit Raynaud Syndrom aufwiesen, dies glich sich mit höherem Alter aus. Die Geschlechter unterschieden sich auch in der Art der Attacken, Frauen zeigten häufiger Tricolore Attacken, während Männer häufiger unter monophasischen Attacken litten.

Speziell die gefundenen geschlechtlichen Unterschiede der Blutdruckwerte und deren Altersdynamik unterstützen den, in der Literatur diskutierten bzw. vermuteten Einfluss der weiblichen Geschlechtshormone.

Da im Rahmen dieser Arbeit das tatsächliche Alter der Frauen bei Menopause nicht erhoben wurde und mit 50 Jahren angenommen wurde, sind die Ergebnisse nur hinweisend und nicht beweisend. Es war aber auffallend, dass das Alter bei Frauen gesamtheitlich einen größeren Einfluss auf die Blutdruckwerte hatte, als bei Männern.

Es ergibt sich die Frage, ob die niedrigen Blutdruckwerte bei Frauen ein prädisponierender Faktor für das Raynaud Syndrom sind, wobei auch ältere Frauen, mit höheren Werten, nicht vor der Erkrankung gefeit sind.

Bei Frauen lag ein signifikanter Einfluss des Alters auf die Art des Raynaud Syndroms vor, welcher bei Männern nicht zu beobachten war. Es zeigte sich, dass das primäre Raynaud Syndrom gehäuft junge Frauen mit Neigung zu niedrigen arteriellen Blutdruckwerten betraf und ältere Patientinnen unabhängig vom arteriellen Blutdruck häufiger unter sekundären Formen des Raynaud Syndroms litten.

5 Literatur

ANGELIS, R., SALAFFI, F. and GRASSI, W., 2006. Raynaud's phenomenon: prevalence in an Italian population sample. *Clinical rheumatology*, **25**(4), pp. 506-510.

BOLLINGER, A. and SCHLUMPF, M., 1976. Finger blood flow in healthy subjects of different age and sex and in patients with primary Raynaud's disease. *Acta chirurgica Scandinavica. Supplementum*, **465**, pp. 42-47.

BRAND, F.N., LARSON, M.G., KANNEL, W.B. and MCGUIRK, J.M., 1997. The occurrence of Raynaud's phenomenon in a general population: the Framingham Study. *Vascular medicine (London, England)*, **2**(4), pp. 296-301.

BUNKER, C.B., DOWD, P.M., TERENCE, G., SPRINGALL, D.R. and POLAK, J.M., 1990. Deficiency of calcitonin gene-related peptide in Raynaud's phenomenon. *The Lancet*, **336**(8730), pp. 1530-1533.

BUNKER, C.B., REAVLEY, C., DOWD, P.M. and O'SHAUGHNESSY, D.J., 1993. Calcitonin gene-related peptide in treatment of severe peripheral vascular insufficiency in Raynaud's phenomenon. *The Lancet; Originally published as Volume 2, Issue 8863*, **342**(8863), pp. 80-83.

CAGLAYAN, E., HUNTGEBURTH, M., KARASCH, T., WEIHRAUCH, J., HUNZELMANN, N., KRIEG, T., ERDMANN, E. and ROSENKRANZ, S., 2006. Phosphodiesterase type 5 inhibition is a novel therapeutic option in Raynaud disease. *Archives of Internal Medicine*, **166**(2), pp. 231-233.

CASPARY, L. and CREUTZIG, A., 2006. Raynaud-Phänomen - Aktuelle Diagnostik und Therapie. *Dtsch med Wochenschr*, **131**(21), pp. 1223-1227.

CIVITA, L., PITARO, N., ROSSI, M., GIUGGIOLI, D., GAMBINI, I., CINI, G., PASERO, G. and FERRI, C., 1997. Amlodipine in the Treatment of Raynaud's Phenomenon. *Clinical Drug Investigation*, **13**(1), pp. 126-131.

COLEIRO, B., MARSHALL, S.E., DENTON, C.P., HOWELL, K., BLANN, A., WELSH, K.I. and BLACK, C.M., 2001. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology (Oxford, England)*, **40**(9), pp. 1038-1043.

COOKE, J.P., CREAGER, M.A., OSMUNDSON, P.J. and SHEPHERD, J.T., 1990. Sex differences in control of cutaneous blood flow. *Circulation*, **82**(5), pp. 1607-1615.

COOKE, J.P. and MARSHALL, J.M., 2005. Mechanisms of Raynaud's disease. *Vascular Medicine*, **10**(4), pp. 293-307.

CORAL-ALVARADO, P., PARDO, A.L., CASTANO-RODRIGUEZ, N., ROJAS-VILLARRAGA, A. and ANAYA, J.M., 2009. Systemic sclerosis: a world wide global analysis. *Clinical rheumatology*, **28**(7), pp. 757-765.

CUTOLO, M., SULLI, A., SECCHI, M.E. and PIZZORNI, C., 2006. Capillaroscopy and rheumatic diseases: state of the art. *Zeitschrift für Rheumatologie*, **65**(4), pp. 290-296.

CUTOLO, M., SULLI, A., PIZZORNI, C. and ACCARDO, S., 2000. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol*, **27**(1), pp. 155-160.

DISTLER, J.H.W., 2008. Primäres und sekundäres Raynaud-Phänomen. *Zeitschrift für Rheumatologie*, **67**(3), pp. 211-219.

DISTLER, M., DISTLER, J., CIUREA, A., KYBURZ, D., MÜLLER-LADNER, U., REICH, K. and DISTLER, O., 2006. Evidenzbasierte Therapie des Raynaud-Syndroms. *Zeitschrift für Rheumatologie*, **65**(4), pp. 285-289.

DZIADZIO, M., DENTON, C.P., SMITH, R., HOWELL, K., BLANN, A., BOWERS, E. and BLACK, C.M., 1999. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: Clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*, **42**(12), pp. 2646-2655.

FRAENKEL, L., ZHANG Y FAU - CHAISSON,,C.E., FAU, C.C., FAU, E.S., FAU, W.P. and FELSON, D.T., 0805. *The association of estrogen replacement therapy and the Raynaud phenomenon in postmenopausal women.*

FREEDMAN, R.R. and GIRGIS, R., 2000. Effects of menstrual cycle and race on peripheral vascular alpha-adrenergic responsiveness. *Hypertension*, **35**(3), pp. 795-799.

FREEDMAN, R.R. and MAYES, M.D., 1996. Familial aggregation of primary Raynaud's disease. *Arthritis and Rheumatism*, **39**(7), pp. 1189-1191.

FRIES, R., SHARIAT, K., VON WILMOWSKY, H. and BOHM, M., 2005. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation*, **112**(19), pp. 2980-2985.

GIFFORD, R.W.,Jr and HINES, E.A.,Jr, 1957. Raynaud's disease among women and girls. *Circulation*, **16**(6), pp. 1012-1021.

HEIDRICH, H., 2008. Definition und Terminologie von Raynaud-Syndromen. *Dtsch med Wochenschr*, **133**(34), pp. 1742-1744.

HEIDRICH, H., HELMIS, J. and FAHRIG, C., 2008. Clinical characteristics of primary, secondary, and suspected secondary Raynaud's syndrome and diagnostic transition in the long-term follow-up. A retrospective study in 900 patients. *Vasa*, **S73**, pp. 3-25.

HIRSCHL, M., 2004. Das Raynaud-Phänomen. *Journal für Kardiologie, Austrian Journal of Cardiology*, (3), pp. 90-99.

HIRSCHL, M., HIRSCHL, K., LENZ, M., KATZENSCHLAGER, R., HUTTER, H.P. and KUNDI, M., 2006. Transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon identified by diagnosis of an associated disease: results of ten years of prospective surveillance. *Arthritis and Rheumatism*, **54**(6), pp. 1974-1981.

HORN, F., 2009. Das Blut, 30.3.8 Die Endothelzellen. In: THIEME, ed, *Biochemie des Menschen*. 4. Auflage edn. pp. 524-525.

KAISER, H., 2011. Maurice Raynaud (1834-1881) und das nach ihm benannte Syndrom. *Zeitschrift für Rheumatologie*, **70**(7), pp. 620-624.

KALLENBERG, C.G., WOUDA, A.A., MEEMS, L. and WESSELING, H., 1991. Once daily felodipine in patients with primary Raynaud's phenomenon. *European journal of clinical pharmacology*, **40**(3), pp. 313-315.

KATADA, Y. and TANAKA, T., 2012. Lingual Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med*, **366**(7), pp. e12.

KLEIN-WEIGEL, P., 2012. Raynaud-Syndrom: Neue Erkenntnisse und Entwicklungen. *Dtsch med Wochenschr*, **137**(13), pp. 622-624.

LEGENDRE, C., ALLANORE, Y., FERRAND, I. and KAHAN, A., 2005. Evaluation of depression and anxiety in patients with systemic sclerosis. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*, **72**(5), pp. 408-411.

MARICQ, H.R., CARPENTIER, P.H., WEINRICH, M.C., KEIL, J.E., PALESCH, Y., BIRO, C., VIONNET-FUASSET, M., JIGUET, M. and VALTER, I., 1997. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison. *The Journal of rheumatology*, **24**(5), pp. 879-889.

MARICQ, H., CARPENTIER, P., WEINRICH, M., KEIL, J., FRANCO, A., DROUET, P., PONAȘOT, O. and MAINES, M., 1993. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: Charleston, SC, USA, vs Tarentaise, Savoie, France. *J Rheumatol*, **20**(1), pp. 70-76.

MATSUURA, E., OHTA, A., KANEGAE, F., HARUDA, Y., USHIYAMA, O., KOARADA, S., TOGASHI, R., TADA, Y., SUZUKI, N. and NAGASAWA, K., 2003. Frequency and analysis of factors closely associated with the development of depressive symptoms in patients with scleroderma. *The Journal of rheumatology*, **30**(8), pp. 1782-1787.

MATUCCI-CERINIC, M., DENTON, C.P., FURST, D.E., MAYES, M.D., HSU, V.M., CARPENTIER, P., WIGLEY, F.M., BLACK, C.M., FESSLER, B.J., MERKEL, P.A., POPE, J.E., SWEISS, N.J., DOYLE, M.K., HELLMICH, B., MEDSGER, T.A., Jr, MORGANTI, A., KRAMER, F., KORN, J.H. and SEIBOLD, J.R., 2011. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the

RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **70**(1), pp. 32-38.

MEYRICK, T., RADEMAKER, M., GRIMES, S.M., MACKAY, A., KOVACS, I.B., COOK, E.D., BOWCOCK, S.M. and KIRBY, J.D.T., 1987. Nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis. *British Journal of Dermatology*, **117**(2), pp. 237-241.

MILLER, V.M. and VANHOUTTE, P.M., 1990. 17 beta-Estradiol augments endothelium-dependent contractions to arachidonic acid in rabbit aorta. *The American Journal of Physiology*, **258**(6 Pt 2), pp. R1502-7.

POPE, J., FENLON, D., THOMPSON, A., SHEA, B., FURST, D., WELLS, G. and SILMAN, A., 2000. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, **(2)**(2), pp. CD000953.

POPE, J., FENLON, D., THOMPSON, A., SHEA, B., FURST, D., WELLS, G. and SILMAN, A., 2000. Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, **(2)**(2), pp. CD000956.

RADEMAKER, M., COOKE, E.D., ALMOND, N.E., BEACHAM, J.A., SMITH, R.E., MANT, T.G. and KIRBY, J.D., 1989. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomised study. *BMJ (Clinical research ed.)*, **298**(6673), pp. 561-564.

RAJAGOPALAN, S., PFENNINGER, D., KEHRER, C., CHAKRABARTI, A., SOMERS, E., PAVLIC, R., MUKHERJEE, D., BROOK, R., D'ALECY, L.G. and KAPLAN, M.J., 2003. Increased asymmetric dimethylarginine and endothelin 1 levels in secondary Raynaud's phenomenon: implications for vascular dysfunction and progression of disease. *Arthritis and Rheumatism*, **48**(7), pp. 1992-2000.

RECKELHOFF, J.F., 2001. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension*, **37**(5), pp. 1199-1208.

ROSENKRANZ, S., CAGLAYAN, E., DIET, F., KARASCH, T., WEIHRAUCH, J., WASSERMANN, K. and ERDMANN, E., 2004. Langzeiteffekte von Sildenafil bei Sklerodermie-assoziiierter pulmonaler Hypertonie und Raynaud-Syndrom. *Dtsch med Wochenschr*, **129**(33), pp. 1736-1740.

ROUSTIT, M., BLAISE, S., ALLANORE, Y., CARPENTIER, P.H., CAGLAYAN, E. and CRACOWSKI, J.L., 2013. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **72**(10), pp. 1696-1699.

SILMAN, A., HOLLIGAN, S., BRENNAN, P. and MADDISON, P., 1990. Prevalence of symptoms of Raynaud's phenomenon in general practice. *BMJ (Clinical research ed.)*, **301**(6752), pp. 590-592.

SPENCER-GREEN, G., ALTER, D. and WELCH, H.G., 1997. Test performance in systemic sclerosis: anti-centromere and anti-Scl-70 antibodies. *The American Journal of Medicine*, **103**(3), pp. 242-248.

STAMMLER, F., LAWALL, H. and DIEHM, C., 2003. Anfallsartige Brustwarzenschmerzen bei einer schwangeren Patientin. *Dtsch med Wochenschr*, **128**(36), pp. 1825-1828.

STRATTON, R., SHIWEN, X., MARTINI, G., HOLMES, A., LEASK, A., HABERBERGER, T., MARTIN, G.R., BLACK, C.M. and ABRAHAM, D., 2001. Iloprost suppresses connective tissue growth factor production in fibroblasts and in the skin of scleroderma patients. *The Journal of clinical investigation*, **108**(2), pp. 241-250.

STURGILL, M.G. and SEIBOLD, J.R., 1998. Rational use of calcium-channel antagonists in Raynaud's phenomenon. *Current opinion in rheumatology*, **10**(6), pp. 584-588.

SUNDERKÖTTER, C. and RIEMEKASTEN, G., 2006. Raynaud-Phänomen in der Dermatologie. *Der Hautarzt*, **57**(10), pp. 927-942.

TEH, L.S., MANNING, J., MOORE, T., TULLY, M.P., O'REILLY, D. and JAYSON, M.I., 1995. Sustained-release transdermal glyceryl trinitrate patches as a treatment for primary and secondary Raynaud's phenomenon. *British journal of rheumatology*, **34**(7), pp. 636-641.

THOMPSON, A.E. and POPE, J.E., 2005. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*, **44**(2), pp. 145-150.

THOMPSON, A.E., SHEA, B., WELCH, V., FENLON, D. and POPE, J.E., 2001. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*, **44**(8), pp. 1841-1847.

VAN DEN HOOGEN, F., KHANNA, D., FRANSEN, J., JOHNSON, S.R., BARON, M., TYNDALL, A., MATUCCI-CERINIC, M., NADEN, R.P., MEDSGER, T.A., Jr, CARREIRA, P.E., RIEMEKASTEN, G., CLEMENTS, P.J., DENTON, C.P., DISTLER, O., ALLANORE, Y., FURST, D.E., GABRIELLI, A., MAYES, M.D., VAN LAAR, J.M., SEIBOLD, J.R., CZIRJAK, L., STEEN, V.D., INANC, M., KOWAL-BIELECKA, O., MULLER-LADNER, U., VALENTINI, G., VEALE, D.J., VONK, M.C., WALKER, U.A., CHUNG, L., COLLIER, D.H., ELLEN CSUKA, M., FESSLER, B.J., GUIDUCCI, S., HERRICK, A., HSU, V.M., JIMENEZ, S., KAHALEH, B., MERKEL, P.A., SIERAKOWSKI, S., SILVER, R.M., SIMMS, R.W., VARGA, J. and POPE, J.E., 2013. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **72**(11), pp. 1747-1755.

VOULGARI, P.V., ALAMANOS, Y., PAPAIZISI, D., CHRISTOU, K., PAPANIKOLAOU, C. and DROSOS, A.A., 2000. Prevalence of Raynaud's

phenomenon in a healthy Greek population. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **59**(3), pp. 206-210.

WIGLEY, F.M., KORN, J.H., CSUKA, M.E., MEDSGER, T.A., Jr, ROTHFIELD, N.F., ELLMAN, M., MARTIN, R., COLLIER, D.H., WEINSTEIN, A., FURST, D.E., JIMENEZ, S.A., MAYES, M.D., MERKEL, P.A., GRUBER, B., KAUFMAN, L., VARGA, J., BELL, P., KERN, J., MARROTT, P., WHITE, B., SIMMS, R.W., PHILLIPS, A.C. and SEIBOLD, J.R., 1998. Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Arthritis and Rheumatism*, **41**(4), pp. 670-677.

WIGLEY, F.M., SEIBOLD, J.R., WISE, R.A., MCCLOSKEY, D.A. and DOLE, W.P., 1992. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*, **19**(9), pp. 1407-1414.

WIGLEY, F.M., 2002. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med*, **347**(13), pp. 1001-1008.

YACOUB WASEF, S.Z., 2004. Gender differences in systemic lupus erythematosus. *Gender Medicine*, **1**(1), pp. 12-17.