

**DIPLOMARBEIT**

**Welchen Stellenwert hat die  
Gefäßdiagnostik in der Abklärung von  
Patienten mit Raynaud Syndrom**

eingereicht von  
**Peter SEDAGHAT**

zur Erlangung des akademischen Grades  
**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der  
**Medizinischen Universität Graz**  
ausgeführt an der  
**Klinischen Abteilung für Angiologie  
Universitätsklinik für Innere Medizin**

unter der Anleitung von  
**Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Marianne Brodmann  
Univ.-Ass. Dr. med. univ. Franz Hafner**

## **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.*

**Graz, Februar 2015**

***Peter Sedaghat eh.***

---

## **DANKSAGUNG**

---

Ich danke meiner Betreuerin Prof. Dr. Marianne Brodmann für die problemlose und unkomplizierte Betreuung, die ich für diese Arbeit erfahren durfte. Weiters danke ich besonders Co-Betreuer Priv. Doz. Dr. Franz Hafner für seine geduldige und menschliche Hilfestellung beim Verfassen derselben, sein ständig offenes Ohr und Gabe von stets unschätzbaren Ratschlägen.

Weiters danke ich meiner Familie, die mich die Jahre über begleitet, motiviert und mit Freude gesegnet haben. Ich danke euch von Herzen für eure Existenz.

---

## ZUSAMMENFASSUNG

---

**Einleitung:** Mit einer geographisch variierenden Prävalenz von 3-16% ist das Raynaud-Syndrom ein relativ häufiges Krankheitsbild. Es zeichnet sich durch eine temporäre Fehlfunktion des Gefäßtonus aus, die in einer phasenhaften Verfärbung der Akren der Extremitäten resultiert. Klassischerweise kommt es dabei zum sogenannten Tricolore-Phänomen. Dieses zeigt sich durch eine initiale Abblassung, gefolgt von einer zyanotischen Verfärbung und schließlich einer reaktiven Hyperämie mit starker Rötung der Extremitäten. Unterschieden werden das primäre und das sekundäre Raynaud-Syndrom. Wenngleich sich diese beiden Entitäten in ihrer Ausprägung ähneln, gibt es dennoch starke Unterschiede. Das primäre Raynaud-Syndrom steht für sich alleine ohne mit einer anderen Erkrankung assoziiert zu sein, und seine genaue Ursache ist nach wie vor ungeklärt. Das sekundäre Raynaud-Syndrom tritt in Folge einer Grunderkrankung auf, die meist dem Formenkreis der Kollagenosen zuzurechnen ist. Bei dieser sekundären Form sind oftmals morphologische Veränderungen der entsprechenden Region nachweisbar und das Raynaud-Syndrom kann hier oftmals Jahre vor dem Auftreten weiterer Symptome auf eine zugrundeliegende Pathologie hinweisen. Eine weitere Ursache für ein sekundäres Raynaud-Syndrom könnte eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) der oberen Extremitäten sein, die im Gegensatz zu einer pAVK der unteren Extremitäten wesentlich seltener ist. Hierzu liegen nach wie vor keine Studien vor. Das Ziel dieser Arbeit war es einen möglichen Zusammenhang zwischen einer durch Dopplerdruckmessung diagnostizierten pAVK und dem Auftreten eines Raynaud-Syndroms zu finden.

**Material und Methoden:** Anhand einer retrospektiven Datenanalyse eines Kollektivs von 250 Personen mit diagnostiziertem Raynaud-Syndrom wurden entsprechende klinische und vaskuläre Parameter erhoben.

Die notwendigen Daten wurden aus den Krankenakten der Vaskulitisambulanz der Klinischen Abteilung für Angiologie erhoben. Erhobene Parameter schlossen neben den im Rahmen der Erstuntersuchung ermittelten Dopplerdruckwerten die zeitlichen Umstände des Auftretens, die Ausprägung des Raynaud Syndroms, kardiovaskuläre Risikofaktoren, strukturelle Veränderungen in den betroffenen Arealen und die Begleitmedikation ein. Im Rahmen der statistischen Auswertung wurden mögliche Unterschiede zwischen Geschlechtern, Dopplerdruckwerten und im speziellen Teil

zwischen Personen mit primärem und jenen mit sekundären Raynaud-Syndrom diverser Ursache untersucht.

**Ergebnisse:** Von den 250 untersuchten Patientinnen und Patienten wurden aufgrund fehlender Daten zu Dopplerdruckwerten letztendlich 170 Personen in die statistische Analyse miteinbezogen. Von diesem Patientenkollektiv litten 87 Patienten (51,2%) an einem primären Raynaud-Syndrom. Erwartungsgemäß belief sich die Geschlechteraufteilung auf einen höheren Frauenanteil und beinhaltete 57 (65,5%) weibliche und 30 (34,5%) männliche Personen. Das sekundäre Raynaud-Syndrom teilte sich auf 18 Frauen (87,5%) sowie 3 Männer (14,3%) auf.

Es konnte eine signifikant höhere Anzahl ( $p=0.037$ ) von klassisch dreiphasigen Attacken bei Frauen, als bei Männern festgestellt werden, 42 Frauen im Gegensatz zu 11 Männern waren hier betroffen.

Männer wiesen im Vergleich zu weiblichen Raynaud-Patienten höhere Dopplerdruckwerte der A. radialis und ulnaris auf. Im Vergleich von Personen mit primärem Raynaud-Syndrom und jenen die an einem sekundären Raynaud-Syndrom litten, konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede betreffend der Druckwerte festgestellt werden. Dies verhielt sich ebenso beim Vergleich von primärem Raynaud-Syndrom und jenen, bei denen eine andere Ursache als eine Kollagenose zu Grunde lag.

**Schlussfolgerung:** Die Ergebnisse bestätigen eine erhöhte Anzahl von Raynaud-Patienten beim weiblichen Geschlecht und einen dergleichen heftigeren Verlauf bei diesen im Vergleich zu männlichen Patienten. Obgleich es einzelne Unterschiede betreffend der Dopplerdruckwerte gab, waren diese aber in keiner Weise diagnostisch signifikant zur Differenzierung des Raynaud Syndroms. Eine pAVK der oberen Extremitäten war bei keinem der Raynaud Patienten vorliegend. Somit kann die Wichtigkeit dieser Gefäßdiagnostik in diesem Patientenkollektiv als eher gering eingestuft werden -und bringt keine neuen Erkenntnisse über eine möglich unerkannte Ursache des primären Raynaud-Syndroms.

---

## ABSTRACT

---

**Introduction:** Raynaud's Syndrome is a relatively common pathological entity with a geographically varying prevalence from 3 to 16%. It is characterized by temporary dysregulation of vascular tone, showing itself in 3 different phases of acral discoloration. The classical picture is dominated by initial pallor, followed by a cyanotic component and finally resulting in reactive red phase or hyperaemia. There are two types of Raynaud's syndrome which have to be distinguished carefully: a primary form without an underlying disease and a secondary form, as an accompanying symptom of an underlying disease, most commonly deriving from the collagenoses. Peripheral artery occlusive disease (PAOD) of the upper extremities, which is a lot less frequent than a PAOD of the lower extremities, is discussed as a further possible cause of secondary Raynaud's syndrome. The aim of this thesis was to evaluate a possible relationship between PAOD being diagnosed with Doppler's blood pressure measurement and Raynaud's Syndrome.

**Materials and Methods:** On the basis of retrospective data-analysis counting a cohort of 250 patients who suffered from Raynaud's Syndrome certain parameters have been collected.

The cohort consisted of patients with previously diagnosed Raynaud's Syndrome, who were treated at the outpatient clinic for vasculitis disorders of the Division of Angiology of the Medical University Graz. The following parameters were collected from the patients' records: Doppler blood pressure measurements, temporal circumstances of the disease's occurrence, cardiovascular risk factors, specific signs of the disease, structural changes of the affected arteries and concomitant medication. Possible gender-specific differences, blood pressure values and more specifically differences between persons who suffered from primary Raynaud's Syndrome compared to those with the secondary form have been determined.

**Results:** Of the 250 patients included, 170 were eligible for statistical analysis. Eighty subjects were excluded due to missing blood pressure values. Eighty-seven subjects were suffering from primary Raynaud's Syndrome (51,2%). Of those, 57 (65,5%) were female and 30 patients (34,5%) were male. Concerning the different phases of discoloration, there were significantly more women affected by the classical three-phase discoloration than male patients (42 female and 11 male). The cyanotic phases were also significantly more often observed in women.

Regarding differences in Doppler blood pressure values, male subjects had higher ulnar and radial arterial pressure values, this trend was statistically not significant.

We were not able to prove a difference of blood pressure values between patients suffering from primary Raynaud's syndrome compared to those with a secondary form of this disease. This was also the case with those patients who suffered, as opposed to patients with primary form, from other secondary reasons of Raynaud's Syndrome than collagenoses.

**Conclusion:** The results of this paper confirm a higher rate of Raynaud's Syndrome in female patients and also higher severity during the attacks compared to male patients. Even though there were slight differences in Doppler blood pressure values, no further significance could be observed. Thus primary Raynaud's Syndrome was not associated with upper extremities PAOD and therefore the diagnostical method of measuring the arterial blood pressure on the forearm in the evaluation of Raynaud's Syndrome seems questionable.

---

# INHALTSVERZEICHNIS

---

|   |          |
|---|----------|
| DANKSAGUNG.....   | III      |
| ZUSAMMENFASSUNG.....  | IV       |
| ABSTRACT.....   | VI       |
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....  | X        |
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....  | XI       |
| TABELLENVERZEICHNIS.....  | XII      |
| <b>I ALLGEMEINES.....</b>   | <b>1</b> |
| 1 RAYNAUD - SYNDROM.....  | 1        |
| 1.1 Primäres Raynaud-Syndrom.....   | 3        |
| 1.2 Sekundäres Raynaud-Phänomen.....  | 4        |
| 2 ANATOMIE DER GEFÄßE.....  | 6        |
| 3 PATHOPHYSIOLOGIE DES RAYNAUD-SYNDROMS.....                                  | 8        |
| 3.1 Intrinsische Faktoren für den Gefäßtonus.....                             | 10       |
| 3.2 Extrinsische Faktoren für den Gefäßtonus.....                             | 11       |
| 4 URSACHEN.....   | 12       |
| 4.1 Arteriosklerose.....  | 13       |
| 4.2 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK).....                      | 14       |
| 4.3 Thoracic Outlet Syndrom (TOS, neurovaskuläres Schultergürtelsyndrom)..... | 16       |
| 4.4 Sklerodermie.....   | 17       |
| 5 DIAGNOSTIK.....   | 19       |
| 5.1 Primäres versus sekundäres Raynaud Syndrom.....                           | 19       |
| 5.2 Akrale Oszillographie.....  | 20       |
| 5.3 Kapillarmikroskopie und Bestimmung der ANA.....                           | 20       |
| 6 THERAPIE.....   | 22       |
| 6.1 Medikamentöse Therapie.....   | 22       |
| 6.1.1 Kalziumantagonisten.....  | 22       |
| 6.1.2 Prostazyklinanaloga.....  | 23       |
| 6.1.3 Angiotensin-II-Rezeptor-1 Antagonisten, SSRI.....                       | 24       |
| 6.1.4 Sildenafil.....   | 24       |
| 6.1.5 Bosentan.....   | 25       |
| 6.1.6 Weitere medikamentöse Therapien.....                                    | 25       |
| 6.2 Chirurgische Therapieoptionen.....  | 25       |
| 6.3 Supportive Maßnahmen.....   | 25       |

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| 6.4        | Nichtmedikamentöse Therapieansätze .....                             | 26        |
| 6.5        | Experimentelle Ansatzpunkte und Möglichkeiten für die Therapie ..... | 26        |
| <b>II</b>  | <b>ZIELSETZUNG</b> .....   | <b>28</b> |
| <b>III</b> | <b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....                                   | <b>29</b> |
| <b>IV</b>  | <b>ERGEBNISSE</b> .....  | <b>33</b> |
| 1          | DATEN IN ZUSAMMENHANG MIT MÖGLICHER PAVK .....                       | 39        |
| <b>V</b>   | <b>DISKUSSION</b> .....  | <b>44</b> |
| 1          | GESCHLECHTSSPEZIFISCHE UNTERSCHIEDE .....                            | 46        |
| 2          | STELLENWERT DER GEFÄßDIAGNOSTIK .....                                | 46        |
| 3          | SCHLUSSFOLGERUNG .....   | 49        |
| <b>VI</b>  | <b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....                                    | <b>50</b> |

---

## **ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

---

**ANA:** Antinukleäre Antikörper

**BMI:** Body-Mass-Index

**PA:** Prostazyklinanaloga

**PAOD:** Peripheral arterial occlusion disease

**pAVK:** Periphere arterielle Verschlusskrankheit

**ROCK:** Rho-associated protein-kinase

**RP:** Raynaud-Phänomen

**RS:** Raynaud-Syndrom

**Ssc:** Systemische Sklerodermie

**TP:** Tricolore-Phänomen

---

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

---

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Fingerkuppenulzera (15).....   | 5  |
| Abbildung 2: Tricolore-Phänomen (2).....  | 6  |
| Abbildung 3: Anatomie der Gefäße (17) .....   | 8  |
| Abbildung 4: Gegenüberstellung: vaskokonstriktorische vs. vasodilatatorische<br>Effektoren (6)..... | 9  |
| Abbildung 5: Verteilung der Pathologien im Datenkollektiv .....                                     | 35 |
| Abbildung 6: Mono, bi- und triphasische Verteilung von akralen Verfärbungen .....                   | 36 |

---

## TABELLENVERZEICHNIS

---

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| Tabelle 1:  | Prävalenz des Raynaud-Syndroms bei rheumatischen Erkrankungen.....  | 4  |
| Tabelle 2:  | Übersicht der Ursachen des Raynaud - Syndroms (29).....   | 12 |
| Tabelle 3:  | Stadien der pAVK nach Fontaine .....  | 15 |
| Tabelle 4:  | Charakteristika des primären und sekundären RP (5) .....  | 21 |
| Tabelle 5:  | Deskriptive Statistik bezogen auf das Geschlecht (Prozentangaben bezogen auf Verteilung innerhalb des Geschlechts, nichtparametrische Rechnung: Angabe des Medians sowie 25. und 75. Perzentile)) .....                                     | 34 |
| Tabelle 6:  | Verteilung einer Feststellung eines vorliegenden Sicca-Syndroms, dem Auftreten von Nekrosen an den Akren, Beschwerden der Halswirbelsäule.....  | 37 |
| Tabelle 7:  | Abhängigkeit akraler Oszillationen in Bezug auf unterschiedliche thermale Manöver, Vergleich zwischen weiblichen und männlichen Patienten .....   | 38 |
| Tabelle 8:  | Vergleich von Dopplerdruckwerten bezogen auf das Geschlecht (Angabe des Medians sowie der 25. und 75. Perzentile).....  | 39 |
| Tabelle 9:  | Vergleich der Dopplerdruckwerte zwischen Personen mit primärem Raynaud-Syndrom und jenen die ein sekundäres Raynaud-Syndrom im Rahmen einer Kollagenose (nichtparametrische Rechnung: Angabe des Medians sowie 25. und 75. Perzentile)..... | 40 |
| Tabelle 10: | Vergleich der Dopplerdruckwerte zwischen Personen mit primärem Raynaud-Syndrom und Personen mit anderer Ursache für die Symptome (nichtparametrische Rechnung: Angabe des Medians sowie 25. und 75. Perzentile).....                        | 41 |

---

# I ALLGEMEINES

---

---

## 1 RAYNAUD - SYNDROM

---

1862 vermerkte der französische Arzt Maurice Raynaud (1834-1881) bei einigen seiner Patienten eine sonderbare farbliche Veränderung der Extremitäten, die ihm bis dato neu war und die seine Neugier weckte. Dieses Phänomen war gekennzeichnet von einer zwar kurzzeitigen, jedoch deutlich auffälligen Ischämie der Finger, die auftrat nachdem sie in variierenden Zeitspannen kalten Temperaturen ausgesetzt waren. Raynaud schrieb dies zum damaligen Zeitpunkt einer erhöhten Reaktion des Zentralnervensystems auf externe Reize zu, in diesem Fall Kälte oder deren Anwendung. Er vermerkte in seinen Aufzeichnungen dazu: „Dieser Zustand, den ich kaum eine Krankheit nennen würde, ist eine lokale Synkope in ihrer simpelsten Form (1)“.

Heute besteht eine etwas weitreichendere Definition. Als Raynaud-Syndrom wird das Auftreten von reversiblen Spasmen kleiner Arteriolen und Arterien in episodisch wiederkehrenden Abständen bezeichnet, in deren Folge eine Abblassung ganzer Finger bzw. Zehen oder einzelner Glieder derselben resultiert. Schwerere Verläufe sind gekennzeichnet von einer daraufhin folgenden Zyanose mit entsprechender bläulich-livider Verfärbung. In weiterer Folge kommt es zu einer vermehrten Durchblutung der entsprechenden Partien, die sich in einem erythematösen Hautkolorit zeigt, welches aus einer reaktiven Hyperämie resultiert. Zusammengefasst bezeichnet man diese farblichen Veränderungen auch als das Tricolore-Phänomen (2).

Normalerweise endet die typische Raynaud-Attacke mit einem raschen Rückfluss des Blutes in den Finger. In über 80% der Patienten mit RS, die einen Internisten aufsuchen, ist der Umstand der, dass hier eine gesteigerte Antwort auf externe Kältereize stattfindet. Jedoch kann die Raynaud-Symptomatik auch das erste Anzeichen einer kritischen Ischämie einer oder mehrerer Finger oder Zehen darstellen. Abhängig von der Schwere dieses vaskulären Insults und der Größe des betroffenen Gefäßes, kann eine Ulzeration, eine Nekrose des tieferliegenden Gewebes mit Gangrän bis hin zur Amputation einzelner Finger oder Zehen daraus resultieren (2).

Es gibt stark variierende Unterschiede im Auftreten des Raynaud-Syndroms, betrachtet man unterschiedliche regionale klimatisch bedingte Verteilungen.

Laut Umfragen bei unterschiedlichen ethnischen Gruppen z.B. liegt die Prävalenz des Raynaud-Syndroms bei etwa 3-5 % (3,4).

Untersucht man jedoch das RS bezogen auf die Region Nord- und Zentraleuropa beläuft sich die Prävalenz des Raynaud-Syndroms auf 13% bei Männern und 20% bei Frauen (5).

In Charleston, South Carolina, beispielsweise, liegt diese bloß zwischen 4 % bei Männern und 6 % bei Frauen. Die Mehrzahl der Personen mit diagnostiziertem RS, die in den wärmeren Orten beheimatet waren, gab an, ursprünglich in kälteren Klimazonen aufgewachsen zu sein (6).

Die Frequenz und die Schwere der Anfälle werden ebenso von der täglichen Umgebungstemperatur beeinflusst, mit einer klaren Verschlimmerung im Winter (7).

Dies zeigt, dass Kälte in der Ursache des RS eine führende Rolle übernimmt.

Neben diesem Umstand als wichtigstem Auslöser des RS wurden in Studien weitere prädisponierende Faktoren extrahiert. So konnten das weibliche Geschlecht, die Verwendung von vibrierenden Werkzeugen, ein niedriger BMI und ein häufiger Aufenthalt im Freien zu den wichtigen ätiologischen Faktoren gezählt werden. Auch koronare Herzkrankheit und geringere Schulbildung bei Männern, was mit höherer Wahrscheinlichkeit der Aussetzung entsprechend gefährdender Arbeiten mit sich bringt, beeinflussen, so wie auch die Familienanamnese, die Prävalenz des RS (7).

In der sogenannten Framingham-Studie wurde anhand von über 4000 Probanden die Prävalenz des RS bei Männern mit 8,1 % und bei Frauen mit 9,6 % erhoben. Hier konnten neben den eben beschriebenen prädisponierenden Faktoren wie der koronaren Herzerkrankung noch jene der arteriellen Hypotonie, des Nikotinabusus und eines Diabetes mellitus festgestellt werden (8).

Eine randomisierte Studie aus Estland kam zu ähnlichen Ergebnissen, hier zeigte sich eine Prävalenz zwischen 8 und 13 % bei Männern und zwischen 8 und 11 % bei Frauen. Als prädisponierende Faktoren wurden eine positive Familienanamnese, Nikotinabusus, ein niedriger BMI und frühere Erfrierungen gefunden (9).

Weit höheres Vorkommen eines RP fand sich in Berufsgruppen, die einem höheren Risiko durch entsprechende Arbeiten ausgesetzt waren. Dies beinhaltet etwa Arbeit mit vibrierenden Werkzeugen (ca. 15 %), Bauarbeiten (20 %), Tätigkeiten in der Forstwirtschaft (40 %), Arbeiten in Erzbergwerken (50 %) sowie Arbeiten mit Pressluftschlämmern (53 %) oder Anklöpmmaschinen (50–74 %) (10–12).

Im Allgemeinen betrachtet ist der grobe Mechanismus hinter dem RS, dass beim RS die vasokonstriktorische Funktion der Gefäßwand verstärkt zu Ungunsten der Vasodilatation in Erscheinung tritt. Es werden beim Raynaud-Syndrom zwei Arten unterschieden, das primäre und das sekundäre Raynaud-Syndrom. Die Verläufe und die Schwere dieser Reaktion fallen bei den beiden Arten des Raynaud-Syndroms unterschiedlich aus. Auch wenn sie unter dem gleichen Namen laufen, können sich diese beiden pathologischen Entitäten in ihrer definitiven Ausprägung beträchtlich unterscheiden. Während das primäre Raynaud-Symptom ein recht häufiges Auftreten hat, ist das sekundäre Raynaud-Syndrom zwar seltener, bietet jedoch in 90% eine wegweisende Funktion als Initialsymptom, um vor allem eine Sklerodermie zu diagnostizieren (5).

## **1.1 Primäres Raynaud-Syndrom**

Der Begriff des primären Raynaud-Syndroms kommt dann in Verwendung, wenn dieses Phänomen für sich allein, i.e. in keinem Zusammenhang mit einer anderen zugrundeliegenden Krankheit steht bzw. auch keiner Medikamenteneinnahme folgt, somit auch keine Ursache für den Vasospasmus gefunden werden kann. Typischerweise treten die Anfälle bei Patienten mit primärem Raynaud-Phänomen symmetrisch an den Extremitäten auf, das typische Altersspektrum findet sich zwischen dem 15. und dem 30. Lebensjahr. Als Hauptauslöser für dieses Phänomen mit seinen durch das Tricolore-Phänomen bedingten optisch impressiven Anfällen sind klassischerweise Kälte und Stress. Bezogen auf die geschlechtliche Aufteilung sind hier Frauen im Gegensatz zu den Männern häufiger betroffen, ebenso scheint eine familiäre Disposition das Auftreten zu begünstigen (13).

Jedoch kommt es durchaus häufig zu einer spontanen Remission: Eine Beobachtungsstudie aus dem Jahr 2005 mit 128 Personen, davon 78 Frauen und 50 Männer, mit einem Durchschnittsalter von etwas über 50 Jahren beschrieb, dass innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 7 Jahren bei je 64% der Männer und Frauen eine Remission auftrat, in 80% der Probanden vollständig (14).

Diese Ergebnisse passen gut mit der klinischen Erfahrung zusammen, nämlich dass mit fortschreitendem Alter die Symptomatik an Vehemenz häufig abnimmt, beziehungsweise es auch häufig zu einer absoluten Remission kommen kann.

Was morphologische Störungen bzw. das Auftreten trophischer Hautläsionen betrifft, wie beispielsweise Ulzera der Fingerkuppen, so sind diese beim primären RS im Gegensatz

zum sekundären RS nicht typisch. Ebenso können sich in der Nagelfalzkapillarmikroskopie, einer der diagnostischen Methoden zur Abklärung eines Raynaud-Phänomens, von der später noch die Rede sein wird, keine pathologischen Abweichungen erkennen lassen. Das laborchemische Ausbleiben von Entzündungszeichen und ein fehlender Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANA) spricht zusätzlich für ein primäres Raynaud-Syndrom (5,13).

## 1.2 Sekundäres Raynaud-Phänomen

Von einem sekundären Raynaud-Phänomen spricht man, wenn die vasospastischen Attacken im Rahmen einer Grunderkrankung auftreten bzw. sich eine zugrunde liegende Ursache identifizieren lässt. Die meist assoziierten Erkrankungen und Ursachen, die im Anschluss noch genau beschrieben werden sollen, sind Erkrankungen aus dem Formenkreis der Kollagenosen.

Wie häufig ein sekundäres Raynaud-Syndrom bei verschiedenen rheumatischen Erkrankungen vorliegt zeigt Tabelle 1:

**Tabelle 1: Prävalenz des Raynaud-Syndroms bei rheumatischen Erkrankungen**

| <b>Erkrankung</b>                       | <b>Prävalenz</b> |
|---|------------------|
| <b>Systemische Sklerose</b>             | >90%             |
| <b>Mischkollagenose</b>                 | >90%             |
| <b>Undifferenzierte Kollagenose</b>     | Etwa 50%         |
| <b>Systemischer Lupus erythematodes</b> | 21–44%           |
| <b>Polymyositis/Dermatomyositis</b>     | 10–29%           |
| <b>Rheumatoide Arthritis</b>            | Bis zu 17%       |
| <b>Sjögren-Syndrom</b>                  | 13,00%           |

Nimmt man als Beispiel die Systemische Sklerose (SSc), so findet sich in über 90% der Fälle eine Raynaud-Symptomatik, die sich sehr oft als eines der ersten Symptome dieser

Erkrankung darstellen kann. Bei dieser Form des RS kann es infolge der Schäden an Wänden der akralen Gefäße zu trophischen Störungen, d.h. zu Fingerkuppenulzera kommen, bedingt durch die verminderte Gefäßdurchblutung auf längere Zeit.



**Abbildung 1: Fingerkuppenulzera (15)**

Weitere Ursachen eines sekundären RP sind verschiedene Gefäßerkrankungen, hämatologische Erkrankungen, die mit erhöhter Viskosität einhergehen, vaskuläre Schädigungen, wiederholte mechanische Traumata und die Einnahme von Medikamenten (z.B.: Interferon, Ergotamine, Cisplatin, Vinblastin), die im Zusammenhang mit dem Auftreten eines RS stehen (5,13).

Bevor es zur definitiven Diagnose eines RS kommt, müssen auch hier differenzialdiagnostische Maßnahmen und Überlegungen getroffen werden. Solcherlei Differenzialdiagnosen zum RS können etwa sein: Kälte-induzierte Abblassung, akute embolische Geschehen, paroxysmale Hämatome der Finger oder die sehr selten auftretende Erythromelalgie, eine Erkrankung die zu einer schmerzhaften Rötung und Schwellung distaler Extremitäten führt, ausgelöst durch Wärmeexposition (5).

Beim RS wurde, wie bereits kurz erwähnt, festgestellt, dass die vasodilatatorischen im Gegensatz zu den vasokonstriktorischen Mechanismen der Endothelzellen und der Gefäßmuskeln in der Unterzahl sind. Somit führt dies zu einer vermehrten Kompression des Gefäßlumens, welches in der geschilderten Symptomatik und in puncto Lifestylelimitierung häufig mit großem Unbehagen für den Erkrankten resultiert. Beim

sekundären Raynaud-Phänomen können sich im Laufe der Zeit noch morphologische Alterationen der Gefäßwand zeigen, die zu einer zusätzlichen Einengung des Gefäßlumens und damit noch größeren Belastung für die Betroffenen führen. Damit diese und auch mögliche schwere Komplikationen eingedämmt bzw. vermieden werden können, ist es unabdingbar hier auf eine rasche Diagnose und gezielte Behandlung zu setzen. Mediatoren wie das Endothelin oder bestimmte Prostaglandine wurden in der Behandlung bisher bereits erfolgreich eingesetzt, jedoch ist ihre Rolle bei der therapeutischen Anwendung zum primären Raynaud-Syndrom unklar (5).



**Abbildung 2: Tricolore-Phänomen (2)**

---

## **2 ANATOMIE DER GEFÄßE**

---

Um zu verstehen, welche Pathomechanismen beim RS und auch bei der pAVK vor sich gehen, ist es hilfreich, sich den allgemeinen Aufbau und die Funktion von Gefäßen noch einmal vor Augen zu führen.

Der allgemeine Wandbau von Gefäßen, ungeachtet ob aus dem arteriellen oder venösen System, ist grundsätzlich derselbe. Je nach Gefäßart und den spezifischen Organen und Geweben, gibt es Anpassungen der Gefäße an die verschiedenen Herausforderungen. Der grundsätzliche Aufbau ist folgender:

- **Tunica intima oder Intima:** Diese stellt die innerste Schichte eines Gefäßes dar, die sich zusammensetzt aus einem Endothel und einer dünnen Membran von

bindegewebigen Fasern, das man Stratum subendotheliale nennt. Wenn es sich bei dem Gefäßtyp um Arterien handelt, so verdichtet sich die letztgenannte an ihrer Media-Grenze zur Membrana elastica interna. Bei Kapillaren findet man die Intima als alleinig vorhandene Schicht.

- **Tunica media oder Media:** Der Aufbau der Media setzt sich primär zusammen aus hauptsächlich spiralig gewundenen glatten Muskelzellen, die in ihren Zwischenräumen Strukturproteine wie Elastin, Kollagen und Proteoglykane eingelagert haben. Die Media erfüllt die Funktion der Druck- und Tonusregulation und spielt somit eine erhebliche Rolle bei der Anpassung an den Druck des Blutes, seine Geschwindigkeit und Flussrichtung. Weitere Möglichkeiten für diese Regulation des Gefäßtonus ist die den Muskelzellen eigene myogene Reaktion auf sich verändernde Druckverhältnisse, der sogenannte Bayliss-Effekt, sowie auch metabolische und endotheliale Faktoren und Hormone. Bei Arterien vom muskulären Typ bildet sich eine Membrana elastica externa aus, die die Grenze zur Tunica externa bildet.

- **Tunica externa oder Adventitia:** Diese äußerste Schicht eines Gefäßes ist aufgebaut aus einem lockeren Bindegewebe und beinhaltet noch als weiteren wichtigen Baustein kollagene und elastische Fasern, die untereinander Netze ausbilden. Sie muss im Bedarfsfall, wie bei pulsatorischen Unterschieden des Blutvolumens, dem erhöhten Druck nachgeben und sich somit an ihn anpassen können. Durch die Tunica externa wird ebenso ein Kontakt bzw. eine Einbettung in die Umgebung erreicht, in manchen Gebieten wie um die Vena cava inferior können Bindegewebszüge in diese hineinragen, um eine ständige Offenheit des Gefäßes zu gewährleisten (16).

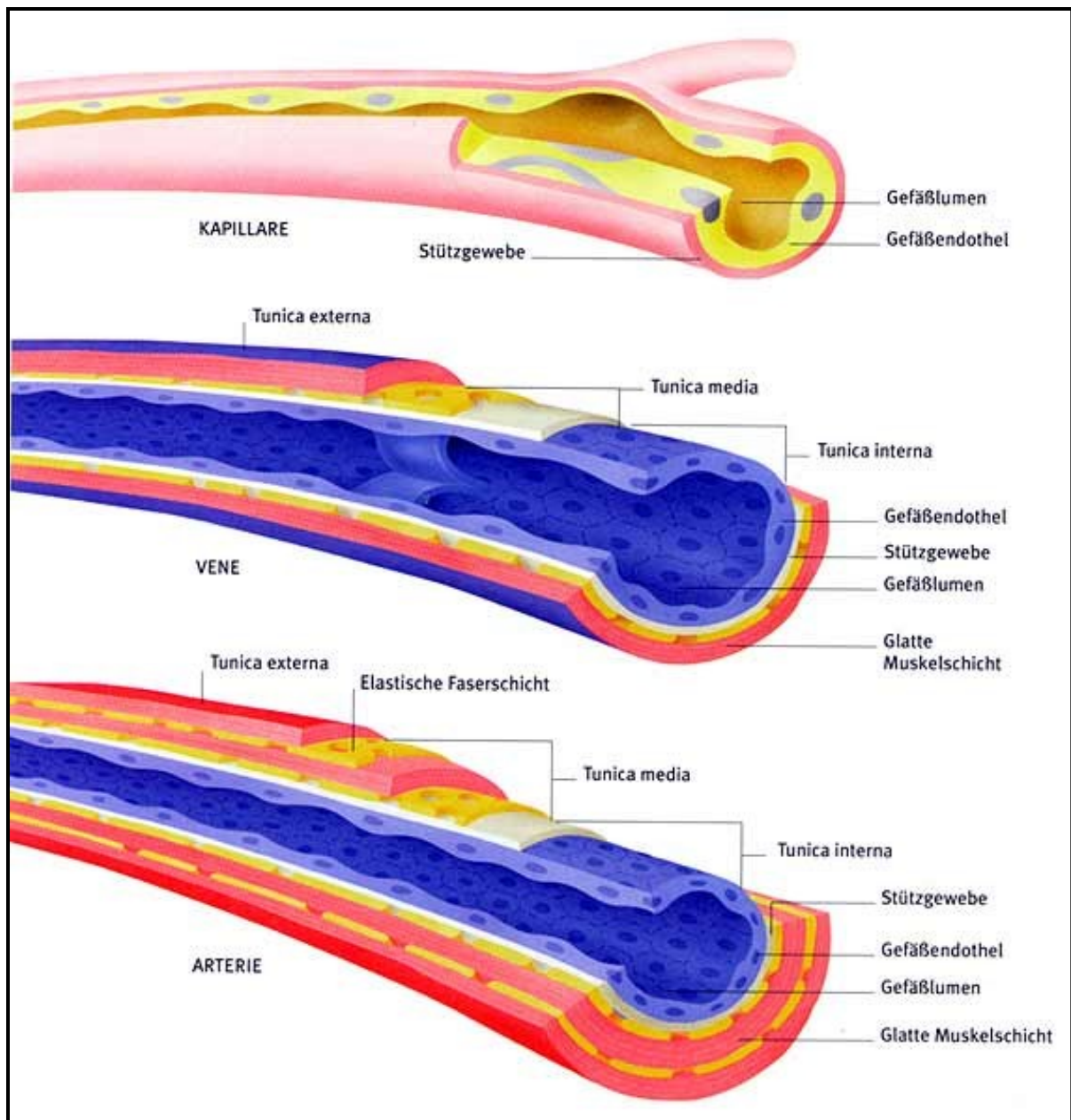


Abbildung 3: Anatomie der Gefäße (17)

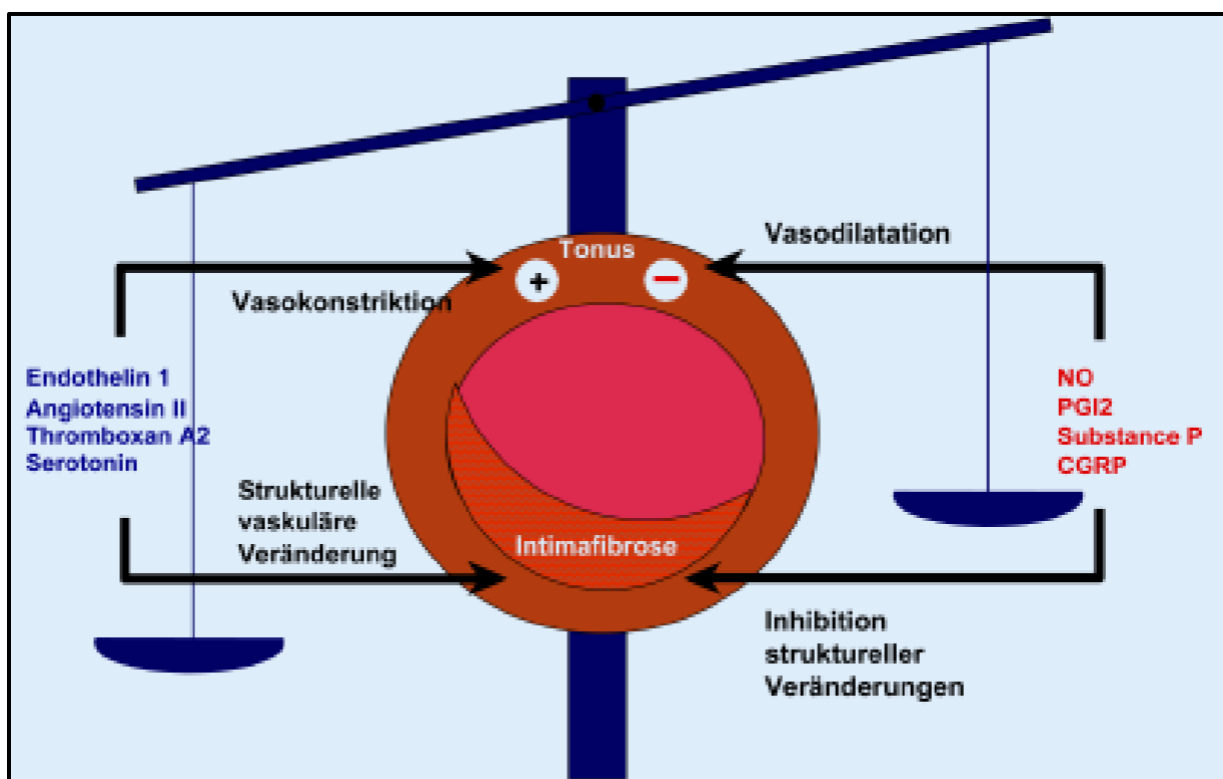
### 3 PATHOPHYSIOLOGIE DES RAYNAUD-SYNDROMS

Wie schon vorher beschrieben, gibt es klare Unterscheidungen beim primären und sekundären Raynaud-Phänomen. Das klassische Bild eines Raynaud-Syndroms, ungeachtet ob es primär oder sekundär vorhanden ist, ist ein Spasmus der kleinen Arteriolen und der Arteriae Digitales, ein Symptom das primär an den Händen auftritt, ebenso aber auch an den Füßen vorkommen kann. Dennoch gibt es hier in Bezug auf die

Ursache eine Unterscheidung zwischen dem primären, das sonst keine pathologische Begleitsymptomatik mit sich bringt, und dem sekundären, heftigeren Verlauf (5).

Während es beim primären Verlauf in erster Linie lediglich zu funktionellen Störungen im Bereich der Gefäße kommt, zeigt sich der sekundäre Verlauf in seiner Intensität mit weitaus schwerwiegenden strukturellen Alterationen der kleinen Arterien und der Aa. Digitales(5).

Bei den Alterationen handelt es sich um nachgewiesene Faktoren wie etwa eine morphologische Veränderung der Innervation der Blutgefäße, glatter Gefäßmuskel- und Endothelzellen sowie intravaskulärer Faktoren (13).



**Abbildung 4: Gegenüberstellung: vaskokonstriktorische vs. vasodilatatorische Effektoren (6)**

Es gibt hier scheinbar Abnormitäten auf mehreren Ebenen. Zu erwähnen sind hierbei intrinsische Faktoren, somit jene, die direkt mit in der Gefäßwand lokalisierten Strukturen (Endothel, Gefäßmuskulatur) in Zusammenhang stehen, als auch die von außen steuernden und regulierenden extrinsischen Faktoren. Hierzu zählt die neurale Regulation sowohl im vegetativen als auch im sensorischen Bereich. Weiters zu erwähnen sind lösliche Mediatoren die in der Blutbahn zirkulieren und jene, die durch oxidativen Stress und Plättchenaktivierung entstehen (13,18).

### 3.1 Intrinsische Faktoren für den Gefäßtonus

In jenem Bereich, in dem sich die Pathophysiologie des Raynaud-Syndroms primär abspielt, nämlich dem akralen Gebiet, findet auch die wichtige Funktion der Thermoregulation statt, die schnell auf eine Änderung der äußeren Umstände reagiert, wie in diesem Fall die Temperatur. Was das primäre und das sekundäre RS gemeinsam haben, ist eine unerwartet starke und/oder spastische Kontraktion der Arterien und Arteriolen, die eintritt sobald es zu einer mehr oder minder starken Kälteexposition kommt (5).

Der Gefäßtonus eines Menschen erfährt eine Regulation seiner selbst durch eine komplexe Interaktion seiner Strukturen, die sich zwischen dem Endothel, der Tunica muscularis und den vegetativen und sensorischen Nerven abspielen. Dieses Zusammenspiel ist nach wie vor noch nicht restlos erforscht und erfordert weitere Studien.

Pathophysiologisch und therapeutisch ist hier die Rolle der  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren interessant. Es ist nunmehr bekannt, dass beim Zutage treten vermehrter Kälteexposition die  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren als Vermittler vasokonstriktorischer Signale für die glatte Gefäßmuskulatur in den digitalen Arterien und Arteriolen fungieren (19).

Experimente, bei denen der Blutfluss in den Schwanzarterien von Mäusen gemessen wurde, konnten zeigen, dass den  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren als Vermittler bei der Vasokonstriktion in Folge von Kältereizung eine bedeutsame Rolle zuzuschreiben ist (20).

Dies lässt sich auch durch die Tatsache bestätigen, dass eine positive Reaktion auf  $\alpha_2$ -adrenerge Rezeptor-Agonisten seitens der Patienten mit erhöhter Vasokonstriktion festgestellt worden ist (5).

Besonders zu beobachten ist eine vermehrte Aktivität bei der Systemischen Sklerose wo sie mit anderen endothelialen Funktionsstörungen zusammen auftritt oder ihnen sogar vorausgehen kann (21).

Der Mechanismus dahinter ist, dass es bei einer Kälteexposition zu einer Translokation von  $\alpha_2c$ -Adrenorezeptoren kommt. Während sie sich in ihrer inaktiven Form im Golgi-Apparat der Zelle gespeichert befinden, wandern sie nun vermehrt in die Zellmembran, wonach die Empfindlichkeit gegenüber vasokonstriktorisches Signalen erhöht wird. Um diese Translokation zu bewerkstelligen kommen, therapeutisch ebenfalls relevant, die Rho-assoziierten Proteinkinasen (ROCK, Rho-associated protein kinase) ins Spiel. Die Rho-Kinase ist Teil der GTP-asen die auch Rac und Cdc42 beinhalten. Sie spielt eine vorherrschende Rolle bei der Umstrukturierung von Bestandteilen des Cytoskeletts auf

verschiedenen Wegen. Weiters modulieren sie die Bewegung der Mikrotubuli und die Zellpolarität (22).

Durch eine Hemmung der ROCK-Kinasen kam es in präklinischen Studien bei Kälteinduktion zu keiner Translokation der  $\alpha_2c$ -Adrenorezeptoren, was in einer Hemmung der Vasokonstriktion resultierte (13,23).

Die sogenannte Protein-Tyrosin-Kinase (PTK) bringt ebenso eine vermehrte Aktivität der Translokation hervor, was gezielt in die Therapie einfließen könnte. Die Funktionsweise dieser Kinase kann unterbunden werden, beispielsweise durch Einsatz von Genistein, einem Phytoöstrogen aus der Gruppe der Isoflavanoide, welches als ein Inhibitor der Protein-Tyrosin-Kinase erkannt wurde. Jedoch ist hier noch weitere Forschung notwendig, da der genaue Zusammenhang zwischen dem Syndrom und der Kinase noch nicht genau bekannt ist (24,25).

### **3.2 Extrinsische Faktoren für den Gefäßtonus**

Eine Differenzierung zwischen intrinsischen und extrinsischen Faktoren die den Gefäßtonus betreffen, ist nicht immer leicht zu treffen. Denn viele der löslichen Mediatoren mit verengender oder erweiternder Wirkung für das Gefäß werden ebenso von endothelialen Zellen selbst produziert. Es finden gegenseitige Interaktionen, die sich in einem gegenseitigen Abhängigkeitsverhältnis zueinander befinden, zwischen den Mediatoren und ihren entsprechenden Rezeptoren statt. Hier sei als Beispiel das Endothelin im Zusammenspiel mit NO genannt, die sich gegenseitig in einem Feedback-Mechanismus hemmen (26).

Endothelin, das für eine Vasokonstriktion verantwortlich ist, wird über 2 (ETA, ETB) auf glatten Muskelzellen lokalisierten Rezeptoren und Übertragungswegen vermittelt.

Personen bei denen ein Raynaud-Syndrom diagnostiziert wurde, wiesen in einer Studie eine herabgesetzte Zahl derer Nervenfasern auf, die das CGRP oder mit vollen Namen Calcitonin-Gen-Related-Protein beinhalten, das für eine Gefäßerweiterung zuständig ist. Somit wurde auch dieser Faktor als Baustein des komplexen Zusammenhangs der gefäßaktiven Substanzen extrahiert (27).

Das genannte NO sowie Prostazyklin, welche über cAMP sowie das cGMP (beide von Phosphodiesterasen abgebaut) intrazellulär transferiert werden, bewerkstelligen im Gefäß eine Vasodilatation und ihre Analoga werden therapeutisch wegen ihrer offensichtlichen

Wirkung bereits seit längerer Zeit eingesetzt. Es konnte bisweilen jedoch noch nicht geklärt werden, ob eine primäre Störung auf Ebene dieser Effektoren existent ist (28).

Zusätzlich zu genannten Faktoren kommen weiters noch das bekannte Serotonin wie auch das ACE zum Tragen. Auch wenn diese ebenso therapeutischen Einsatz erfahren, so scheint es auch hier keine Störung ihrer Funktion beim RS zu geben (18).

Schlussendlich sollen noch andere Faktoren, mit dem das RS in Zusammenhang steht, kurz erwähnt werden. Dies sind zum einen Dysfunktionen in der Gefäßbildung und in der Gerinnungskaskade, Aktivierung von Thrombozyten und eine erhöhte Viskosität des Bluts sowie Probleme des Blutflusses selbst mit verminderter Formbarkeit der Erythrozyten, die beim sekundären RS häufiger anzutreffen sind (18).

---

## 4 URSACHEN

---

Für das Raynaud-Syndrom wurden bereits zu Beginn diverse Ätiologien und mögliche Risikofaktoren kurz angesprochen, auf die wichtigsten soll hier nun im Detail eingegangen werden. Tabelle 2 gibt zu Beginn einen Überblick über bisher extrahierte Ursachen.

**Tabelle 2: Übersicht der Ursachen des Raynaud - Syndroms (29)**

| <b>Vaskuläre Ursachen</b>                 | <b>Extravaskuläre Ursachen</b>     |
|---|------------------------------------|
| <b>Periphere art. Verschlusskrankheit</b> | <b>Neurologische Erkrankungen</b>  |
| <b>Kollagenosen:</b>                      | <b>Multiple Sklerose</b>           |
| ➤ <b>Periarteriitis nodosa</b>            | <b>Hämatologische Erkrankungen</b> |
| ➤ <b>Lupus erythematoses</b>              | <b>Intoxikationen</b>              |
| ➤ <b>Wegener-Granulomatose</b>            | <b>Medikamente</b>                 |
| ➤ <b>Progressive Sklerodermie</b>         | <b>Paraneoplasien</b>              |
| ➤ <b>CREST-Syndrom</b>                    | <b>Poliomyelitis</b>               |
| ➤ <b>Sharp-Syndrom</b>                    | <b>Schultergürtelsyndrome</b>      |
| ➤ <b>Dermatomyositis</b>                  | <b>Wirbelsäulenerkrankungen</b>    |
| <b>Dupuytren-Kontraktur</b>               |                                    |

## 4.1 Arteriosklerose

Die Arteriosklerose wird als Überbegriff für eine Reihe von degenerativen Veränderungen der Gefäßwand verwendet. Sie gilt als die häufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern im Erwachsenenalter. Als wichtigste Form gilt hier die Atherosklerose, die die größeren Arterien in Mitleidenschaft zieht. Die meisten Gefäßverschlüsse gehen auf diese Pathologie zurück. Zu erwähnen sind hier die pAVK in 90%, die KHK in mehr als 95% und zerebrale Durchblutungsstörungen in 70% (30).

### **Hauptrisikofaktoren für die Atherosklerose sind**

- Nikotinabusus: Durch Rauchen herrscht eine 2-4 mal höhere Wahrscheinlichkeit eines Gefäßverschlusses als bei Nichtrauchern vor.
- Alter, Geschlecht und genetische Disposition gelten als die größten nicht zu beeinflussenden Faktoren.
- Diabetes mellitus: Die Wahrscheinlichkeit vaskulärer Komplikationen und einer sich daraus entwickelnden pAVK wird bei Diabetikern als 2,6-fach höher eingestuft als bei Nicht-Diabetikern.
- Hypertonie: Bei Männern mit arterieller Hypertonie ist die Wahrscheinlichkeit eines Gefäßverschlusses um das 2,5fache erhöht, beim weiblichen Geschlecht kommt es gar zu einem 4fach erhöhten Risiko eine pAVK zu erleiden.
- Hyper- und Dyslipoproteinämien
- zusätzliche Risikofaktoren sind: Hyperfibrinogenämie, erhöhte Blutviskosität durch Entgleisung des Hämatokritwertes und eine Hypertriglyzeridämie.

Weiters finden sich neben diesen klassischen Risikofaktoren noch zusätzliche Umstände, die eine krankhafte Veränderung der Gefäßwand mit sich bringen. Extrahiert werden konnten hier das C-reaktive Protein sowie Zytokine.

Pathophysiologisch kommt es hier zu einer sich von einem Initialherd ausbreitenden Strukturveränderung der Tunica Intima durch eine Plaquebildung. Diese wird ausgelöst

durch eine Lipidablagerung in den wandständigen Makrophagen. In weiterer Folge kommt es zu einer Verhärtung der Gefäßwand, die in einem Elastizitätsverlust und einer Lumeneinengung resultiert (30).

Neben den degenerativen Gefäßerkrankungen gibt es noch weitere, und auch dies ist für das Raynaud-Syndrom relevant, durch Entzündung bedingte Veränderungen, hier seien erwähnt die Thrombangiitis obliterans und diverse Arten von Vaskulitiden.

## **4.2 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)**

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit oder kurz pAVK ist die häufigste pathologische Veränderung der Gefäßwand und entspringt meistens aus einer generalisierten Atherosklerose, somit findet man bei solchen Patienten zumeist ebenfalls Veränderungen an den Cerebralarterien und/oder den Koronararterien vor. Bei Männern kommt diese Pathologie am häufigsten unter dem 55. Lebensjahr vor, bei Frauen etwa ein Jahrzehnt später. Nur zu 10% betrifft die pAVK die obere Extremität, am öftesten findet man sie an der unteren Extremität mit einer Rate von 90%, wo häufig beide Extremitäten betroffen sind. Es können auch eines oder mehrere Gefäße betroffen sein (Ein-oder Mehretagenerkrankung).

Die pAVK wird der besseren Beurteilbarkeit wegen nach den sogenannten Stadien nach Fontaine eingeteilt. In Tabelle 3 werden diese beschrieben.

Je nach Lokalisation der Engstelle und dem Stadium nach Fontaine kann es zu mehr oder weniger ausgeprägter Symptomatik kommen, wobei in drei Viertel der Fälle keine subjektive Symptomatik wahrnehmbar ist. Dies kann sich bemerkbar machen als Gefühl der Kälte und von Schwäche der betroffenen Gliedmaßen. Kommt es zu bei einer schon fortgeschrittenen Stenose zu ischämisch bedingten Myalgien, so spricht man von einer Claudicatio intermittens. Sie zeichnet sich durch den Drang des Betroffenen aus, bei Strecken über bestimmte Distanzen aufgrund der Schmerzen in der unteren Extremität Gehpausen einlegen zu müssen, in weiterer Folge kommt es zu einem wahrnehmbaren unterbrochenen Hinken der Person.

Im Falle einer weiteren Progression der Gefäßläsion bis hin zum Gefäßverschluss, welcher auch durch keine Kollateralgefäße mehr kompensiert werden kann, können Ruheschmerzen bis zu Nekrosen der Endstrombahn auftreten (30).

**Tabelle 3: Stadien der pAVK nach Fontaine**

| <b>Stadien der pAVK nach Fontaine</b> |   |
|---------------------------------------|---|
| <b>I</b>                              | <b>keine Beschwerden</b>  |
| <b>II</b>                             | <b>Belastungsschmerzen in der distal der Stenose gelegenen Muskulatur</b> |
| <b>IIa</b>                            | <b>schmerzfremde Wegstrecke &gt;200m</b>                                  |
| <b>IIb</b>                            | <b>schmerzhafte Wegstrecke &lt;200m</b>                                   |
| <b>III</b>                            | <b>Ruheschmerz</b>  |
| <b>IV</b>                             | <b>Ischämische Nekrose</b>  |

### **Häufigkeit nach Lokalisation:**

Wie vorher erwähnt finden sich etwa 90% der Gefäßstenosen an der unteren Extremität. Unterteilen kann man noch bestimmte Typen je nachdem wo die Engstelle auftritt:

- Oberschenkeltyp (in etwa 50% der Fälle) mit dem häufigsten Vorkommen in der Arteria femoralis superficialis.
- In 35% herrscht der Beckentyp vor, somit eine Stenose bzw. ein Verschluss der Iliakalarterien.
- In 14% ist findet man einen Unterschenkel- oder peripheren Typ vor, der vor allem bei Diabetes, entzündlichen Gefäßerkrankungen und wiederkehrenden Embolien typisch ist.
- In 1% ist die Bifurkation der Aorta abdominalis betroffen, wo meist symmetrische Schmerzen im Bereich der Gluteal- und inneren Beckenmuskulatur angegeben werden, außerdem kann hier bei Männern oft eine Impotentia coeundi als Co-Pathologie vorhanden sein.

Auch wenn die pAVK in den meisten Fällen im Bereich der unteren Extremitäten lokalisiert ist, so gibt es wie vorher erwähnt in 10% der Fälle ein Auftreten im Bereich der oberen Extremitäten. Auch hier gilt es verschiedene Lokalisationen zu berücksichtigen, denn durch das häufigere Auftreten der Raynaud-Symptomatik in den oberen Extremitäten müssen diese als mögliche Ätiologie ebenso in Betracht gezogen werden.

- Digitaler Typ: Hier sind, wie der Name bereits verlautet, die Finger besonders betroffen. Mit 70% der Stenosen der oberen Extremität nehmen sie hier die führende Rolle ein. Besondere Risikofaktoren, die sich mit dem des Raynaud-Syndroms überschneiden, sind hier Arbeiten mit vibrierenden Werkzeugen, wie beispielsweise Sägen oder Pressluftschlämmern. Durch die so verursachten Mikrotraumata können hier atherosklerotische Veränderungen provoziert werden. Auch durch Entzündungen wie im Rahmen einer Thrombangiitis obliterans oder der Sklerodermie, Pathologien die ebenso zu einem sekundären RS führen, können derartige Sklerosierungen digitaler Gefäße ausgelöst werden.
- Schultertyp: Existiert ein Verschluss der Arterien im Bereich der Schulter, wie dies in 28% der Fälle einer pAVK der oberen Extremitäten vorkommt, so können hier wenig bis gar keine Beschwerden vorhanden sein. Vor allem bei schwerer Belastung, hier sei besonders das Arbeiten mit den Armen über dem Kopf erwähnt, kommt es zu einer raschen Ermüdbarkeit des betroffenen Arms, einer sogenannten Dysprexia intermittens. Zusätzlich können, ähnlich zur Claudicatio intermittens der Beine, belastungsabhängige Schmerzen der Armmuskulatur auftreten.
- Aortenbogensyndrom: Dies ist eine mit 1-2% selten vorkommende Stenosierung der supraaortalen Gefäße, die aus dem Truncus brachiocephalicus hervorgehen. Auch hier zeigen sich die Symptome besonders nach dem Arbeiten über dem Kopf (30).

### **4.3 Thoracic Outlet Syndrom (TOS, neurovaskuläres Schultergürtelsyndrom)**

Das 1956 erstmals bezeichnete Thoracic Outlet Syndrom (TOS) bezeichnet eine Kompression von Nerven, Arterien und Venen, die in einem Gefäßnervenbündel zusammengefasst sind, in der Schulterenge, also dort wo die betroffenen Areale normalerweise ungehindert passieren können sollten (31).

Es gibt 3 anatomische Engen, die dieses Gefäßnervenbündel passieren muss. Hier findet man im Falle eines TOS an einer oder mehrerer dieser Engen eine Kompression vaskulärer oder nervaler Strukturen. Ausgelöst wird diese Kompression meist von einer kongenitalen Anomalie, beispielsweise einer rudimentären Halsrippe, Exostosen der Clavicula oder von fibromuskulären Strukturen wie einer muskulären Hypertrophie,

abnormalen Bandansätzen oder -verdickungen oder einer Fehlinsertion des M. Scalenus anterior (30).

Das TOS ist bekannt als eine der, wenn auch nicht sehr häufigen, Ursachen für das Auftreten eines Raynaud-Syndroms, als auch von neurologischen Symptomen, welche die obere Extremität betreffen. Betroffen sind vor allem Erwachsene um das 20-50. Lebensjahr, wobei Frauen hier den größeren Anteil ausmachen (30).

Es wird dem TOS nachgesagt, das meistunterschätze und auch am häufigsten übersehene oder fehldiagnostizierte periphere Nervenkompressionssyndrom zu sein, das aufgrund seiner Seltenheit oft auch von erfahrenen Klinikern übersehen wird (32).

Es konnte nachgewiesen werden, dass die Kompression des Plexus brachialis, der V. subclavia oder der A. subclavia durch eine innere oder äußere Verletzung einer oder mehrerer dieser neurovaskulären Strukturen zu einer empfindlichen und komplexen Symptomatik führen kann.

Es gibt 3 beschriebene Arten des TOS, die definiert werden nach der primären Struktur, die während ihres Durchtritts durch den engen cervikoaxillären Kanal eine Kompression erleidet (33).

Beim häufigsten Typ oder auch neurogenem TOS kommt es zu einer Kompression der Nervenwurzeln des Plexus brachialis, der das Dreieck zwischen dem Musculus scalenus anterior und medius sowie der ersten Rippe durchläuft. Bezeichnet wird diese Durchtrittspforte als Skalenuslücke (31).

Die zweite Variante ist eine Einengung des Nervengefäßbündels beim Durchtritt durch den Kostoklavikularspalt. Dieser befindet sich zwischen Clavicula und der ersten Rippe. Hier sind mehrere Arten der Kompression möglich und alle drei Anteile des Bündels können betroffen sein (34).

Zuletzt existiert noch die Variante die sich im Korakopectoralraum abspielt. Hier kommt es beim Durchgang zwischen der Thoraxwand und der Sehne des Musculus pectoralis minor, der von der dritten bis fünften Rippe entspringt und am Proc. coracoideus scapulae ansetzt, zu einer Einengung des Gefäßnervenbündels (34).

## **4.4 Sklerodermie**

Von den Kollagenosen ist die Sklerodermie am häufigsten mit dem Raynaud-Syndrom assoziiert. Die Sklerodermie ist eine immunologisch bedingte Systemerkrankung welche

durch eine vaskuläre Pathologie, Inflammation und Fibrosierung gekennzeichnet ist. In ihrem Mittelpunkt steht das Zusammenspiel einer ausgeprägten Fibrosierung, die weit über das physiologische Niveau hinausgeht sowie daraus resultierenden pathologischen Veränderungen in den Gefäßen und Autoantikörpern gegen verschiedene zelluläre Bestandteile. Es werden mehrere klinische Manifestationen der Sklerodermie unterschieden. Neben der limitierten Form, welche eine Frühform noch ohne kutane Manifestation darstellt, werden die limitierte kutane (lc SSc) und die systemische oder diffuse kutane (dc SSc) Form der Sklerodermie unterschieden. Im Rahmen der Sklerodermie beginnt die Haut anfangs ödematöse Veränderungen zu zeigen, die sich in weiterer Folge zu einem straffen und verhärteten Hautbild wandelt. Diese Fibrose ist im Rahmen der limitiert kutanen Form vorwiegend auf die Hände und das Gesicht beschränkt, bei der diffus kutanen Form geht diese Fibrosierung auch proximal der Handgelenke auf die Arme und zusätzlich auf den Stammbereich über. Das Raynaud-Syndrom im Sinne einer sekundären Form kann, wie anfangs erläutert, oft als Initialsymptom für eine folgende Sklerodermie gesehen werden. In vielen Fällen vergehen vom Erstauftreten der Raynaud Symptomatik Jahre bis sich fibrotische Zeichen der Sklerodermie zeigen. Eine pulmonale Hypertension wird sehr häufig beobachtet, ebenso Antikörper gegen Zentromere, die in 50-90% der Patienten nachgewiesen werden, vor allem bei Betroffenen mit limitiert kutaner Form der Sklerodermie, diese wurde früher auch als CREST-Syndrom bezeichnet. Das Akronym CREST wird häufig in Zusammenhang mit der Sklerodermie verwendet (Calcinosis cutis, Raynaud Phänomen, ösophageale Dysfunktion, Sklerodaktylie und Teleangiektasen). Verglichen zur diffus kutanen Form der Sklerodermie ist dieser Symptomenkomplex mit einem milderem Verlauf und weniger Organkomplikationen vergesellschaftet.

Die diffus kutane Verlaufsform der Sklerodermie ist eine rasch voranschreitende Erkrankung, welche einen großflächigen Befall der Haut zeigen kann und in weiterer Folge sämtliche inneren Organe in Mitleidenschaft ziehen kann. Es besteht auch ein Hinweis auf Co-Existenz von anderen Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis wie systemischem Lupus Erythematoses, rheumatoider Arthritis, Polymyositis, oder dem Sjögren Syndrom, was man als ein Overlap Syndrom bezeichnet. Die Sklerodermie kann zu schwerer Dysfunktion und Versagen von beinahe jedem inneren Organ führen. Besonders und am häufigsten betroffen sind die Nieren, die Lunge, welche häufig als die primäre Todesursache gelten, das Herz und der Ösophagus, wobei letzterer die häufigste

viszerale Beteiligung ausmacht. Die Mechanismen, die dieser Beteiligung unterliegen sind nach wie vor ungeklärt (30,35).

---

## **5 DIAGNOSTIK**

---

Berichte über eine gesteigerte Kälteempfindlichkeit sind sehr häufig in der Normalbevölkerung. In einer gemeinschaftsbasierten Umfrage von etwa 7000 Personen, bejahten fast 12% dass ihre Fingerspitzen oder Zehen ungewöhnlich empfindlich auf Kälte reagieren (36).

Kühle Haut und eine nicht abgegrenzte Fleckenbildung der Haut von Finger, Händen und Gliedmaßen werden als eine normale Reaktion auf Kälteexposition angesehen. Das Raynaud-Phänomen sollte von der Akrozyanose abgegrenzt werden, ein Umstand, der von kontinuierlicher Zyanose der Hände und Füße, geprägt ist und durch Kälte aggraviert wird. Um die Diagnose Raynaud-Phänomen stellen zu können, muss ein Patient eine anamnestisch bereits vorausgegangene Empfindlichkeit auf Kälte zu berichten haben und weist bei kalten Temperaturen episodisch wiederkehrende Blässe oder Zyanose der distalen Regionen der Finger auf (36).

Laborbasierte Techniken, um eine digitale Messung des kutanen Blutflusses nach einer Kälteepisode durchzuführen, werden dazu verwendet werden um Personen mit einer einfachen Empfindlichkeit auf Kälte von Raynaud-Patienten unterscheiden zu können. Das Durchführen dieses Provokationstest ist jedoch nicht zwingend erforderlich um eine definitive Diagnose zu stellen (37,38).

### **5.1 Primäres versus sekundäres Raynaud Syndrom**

Die diagnostischen Kriterien für das primäre RS sind symmetrische Anfälle, das Fehlen einer Gewebsnekrose, einer Ulzeration oder eines Gangräs. Das Fehlen einer zweiten Ursache auf der Basis der Anamnese betroffener Patienten und einer körperlichen Untersuchung. Zusätzlich können bei primärem RS keine Pathologien der Nagelfalzkapillaren erhoben werden, antinukleäre Antikörper (ANA) liegen nicht vor, zudem können keine Entzündungsparameter festgestellt werden (39).

Die Untersuchung der Nagelfalzkapillaren erfolgt nach Aufbringen eines Grad B-Immersionöls auf die Haut des Patienten im Bereich des Nagelfalzes. Dieser Bereich wird mit einem stereoskopischen Auflicht-Mikroskop oder handgehaltenem Ophthalmoskop

auf Veränderungen bzw. Abnormitäten der Nagelfalzkapillaren untersucht. Normale Kapillaren erscheinen als regelmäßige Haarnadelschleifen. Typische Pathologien der Nagelfalzkapillaren im Rahmen einer Sklerodermie stellen Ausweitungen dieser Kapillaren bis hin zu sogenannten Megakapillaren, Kapillarthrombosen, Kapillarblutungen und der Verlust der Kapillardichte dar (2).

## **5.2 Akrale Oszillographie**

Die akrale Oszillographie erfasst die für die Raynaud-Symptomatik typische hyperreagible Vasokonstriktion. Mittels dieser Untersuchungsmethode, die sich auch der Photoplethysmographie bedienen kann, werden durch Erfassung der digitalen Pulskurven, vor und nach einem Kaltwassertest und der Gabe eines Nitro-Präparates gemessen. Dadurch kann das Vorliegen einer vasospastischen Diathese oder Gefäßverengungen, die im Rahmen einer Systemischen Sklerose aufgetreten sind, objektiviert werden. Nachdem eine Gewöhnung seitens des Patienten an die Raumtemperatur eingetreten ist, erfolgt unter standardisierten Bedingungen die Messung (5).

## **5.3 Kapillarmikroskopie und Bestimmung der ANA**

In der Abklärung eines Raynaud Syndroms sind die Kapillarmikroskopie und die Bestimmung antinukleärer Antikörper (ANA) wichtige Instrumente zur Differenzierung zwischen einem primären Raynaud Syndrom und einer sekundären Form im Rahmen von Kollagenosen.

Wenn beide Untersuchungen unauffällig sind und die in Tab. 3 genannten ersten 6 Punkte nicht zutreffen, dann ist ein sekundäres RS mit Entstehung einer Sklerodermie unwahrscheinlich.

In der Kapillarmikroskopie können morphologische Abweichungen an den Gefäßen des Nagelfalzes erfasst werden, was bei der Differenzierung zu einem sekundären Raynaud-Syndroms im Rahmen einer systemischen Sklerose angesichts bestimmter Veränderung schon einen ersten Anhaltspunkt geben kann.

Um den Verlauf der Therapie dokumentieren und beurteilen zu können ist es hilfreich, wenn Patienten ein Tagebuch führen und die Häufigkeit, die Umstände bei Auftreten des Anfalls oder den individuellen Verlauf unter Therapie eingetragen werden. Dies ermöglicht eine noch präzisere Einschätzung der vorliegenden Symptomatik. Tabelle 4

gibt nun einen Überblick über die wichtigsten Unterschiede zwischen primärem Raynaud Syndrom und sekundärem Raynaud Syndrom (5).

**Tabelle 4: Charakteristika des primären und sekundären RP (5)**

| <b>Charakteristika</b>   | <b>Primäres RP</b>  | <b>Sekundäres RP</b> |
|--|---------------------|----------------------|
| <b>Alter bei Beginn</b>  | <b>&lt;30 Jahre</b> | <b>&gt;30 Jahre</b>  |
| <b>Schmerzen</b>   | <b>Moderat</b>      | <b>Stärker</b>       |
| <b>Ulzera</b>  | <b>Nein</b>         | <b>Ja</b>            |
| <b>Autoantikörper (ANA)</b>  | <b>Nein</b>         | <b>Ja</b>            |
| <b>Bestimmte Veränderungen der Nagelfalzkapillaren (z.B.: vergrößerte, torquierte oder fehlende Kapillaren in der Kapillarmikroskopie)</b>   | <b>Nein</b>         | <b>Ja</b>            |
| <b>Rheumatische Erkrankung (v. a. SSc, Lupus erythematodes, Dermatomyositis)</b>   | <b>Nein</b>         | <b>Ja</b>            |
| <b>Auslösende Medikamente (Ergotamine, Interferon-<math>\alpha</math> und -<math>\beta</math>, Vinblastin, Cisplatin, Carboplatin, Bleomycin; möglicherweise Serotoninagonisten (z. B. Sumatriptin))</b> | <b>Nein</b>         | <b>Ja</b>            |
| <b>Kryoproteine, Paraproteine</b>  | <b>Nein</b>         | <b>Ja</b>            |
| <b>Physikalische mechanische Traumata (Vibration, Erfrierung)</b>  | <b>Nein</b>         | <b>Ja</b>            |
| <b>Wiederholte Traumata der großen Armgefäße („Thoracic-outlet-Syndrom“; Gebrauch von Krücken)</b>   | <b>Nein</b>         | <b>Ja</b>            |
| <b>Endokrine Erkrankung (Carcinoid-Syndrom, Phäochromozytom, Hypothyreose)</b>   | <b>Nein</b>         | <b>Ja</b>            |
| <b>Infektionen (Parvovirus B19)</b>  | <b>Nein</b>         | <b>Ja</b>            |

---

## 6 THERAPIE

---

Es wurde eine große Palette an Therapieoptionen zur Behandlung des RS angelegt, sowohl klinisch bestätigte als auch experimentelle Ansätze. Ein Problem vieler dieser Optionen ist der Mangel an Evidenz. Berücksichtigt werden sollte auch die durchaus ernst zu nehmende Ansprechrate auf Placebos als Arzneien, die in kontrollierten Studien immerhin 40% betrug, bezogen auf die Häufigkeit des Auftretens und das Ausmaß der Raynaud-Symptomatik (40).

### 6.1 Medikamentöse Therapie

Bei der medikamentösen und momentan am häufigsten angewandten Therapie des RS kommen zwei Therapieoptionen besonders zur Geltung. Das sind einerseits die Kalziumantagonisten und zum zweiten Prostazyklinanaloga. Bei letzteren herrscht momentan die beste Evidenz vor, dies insbesondere bei der intravenösen Gabe von Iloprost.

#### 6.1.1 Kalziumantagonisten

Bei dieser Form der Therapie konnte anhand zweier durchgeführter Meta-Analysen eine durchaus positive Auswirkung auf Häufigkeit sowie Schwere der Anfälle in Rahmen beider Formen des RS dargelegt werden. Hierbei muss jedoch erwähnt werden, dass hier nur gering abweichende Unterschiede im Gegensatz zur Behandlung mit Placebos erzielt werden konnten. Man fand eine Reduktion der Anfälle pro Woche im Ausmaß von 2,8–5% bzw. 4,2% und eine Abnahme der Vehemenz um 33 bzw. 35% (41,42).

Auch war das individuelle Ansprechen sehr unterschiedlich innerhalb des Probanden-Kollektivs (43).

Kalziumantagonisten wirken primär über eine Vasodilatation in der Peripherie, womit ihr relativ gutes Ansprechen beim RS erklärt wird. Es werden bevorzugt Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ herangezogen, da hier der peripher vasodilatative Effekt zum Tragen kommt und gleichzeitig eine geringere und nicht beachtenswerte kardiodepressive Wirkung einsetzt.

Hier soll bevorzugt über Nifedipin gesprochen werden, da hierfür die beste klinische Erprobung existiert. Die herangezogene Dosierung für Nifedipin wurde in den bekannten

Studien auf 10–20 mg festgesetzt mit 3-mal täglicher Einnahmefrequenz. Bei Felodipin bzw. Amlodipin in einer Dosierung von jeweils 10 mg/Tag als Einzelgabe, da bei diesen eine längere Halbwertszeit besteht, konnte in vereinzelt Studien ein komparativer Effekt beobachtet werden (44–46).

Somit werden derzeit vorzugsweise diese 3 Präparate aus der Gruppe der Kalziumantagonisten (Amlodipin, Felodipin und Nifedipin) für eine medikamentöse Behandlung des Raynaud Syndroms eingesetzt.

### **6.1.2 Prostazyklinanaloga**

Prostazyklinanaloga (PA) haben in ihrem Wirkprofil eine gefäßerweiternde und anti-proliferative Funktion. Zusätzlich weisen sie eine Hemmung der Thrombozytenaggregation auf. Sie werden vor allem bei pulmonal arterieller Hypertonie, Thrombangiitis obliterans und fortgeschrittenem Raynaud-Syndrom eingesetzt.

Bei letzterem hat sich in letzter Zeit die Verwendung immer mehr etabliert, vor allem bei der Behandlung eines sekundären RS im Rahmen einer Sklerodermie mit Auftreten von Fingerkuppenulzera.

Hierzu hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Iloprost, einen der Vertreter der synthetischen Prostazyklinanaloga, als kontinuierliche Infusion über mehrere Stunden zu verabreichen (47–49).

Eine weniger beachtliche Wirkung wurde bei der oralen Verabreichung von Iloprost beobachtet, dies galt ebenso für die beiden anderen Vertreter der Prostazyklinanaloga Cicaprost und Belaprost, die keinen weitreichenden Effekt in der Behandlung des RS zeigen konnten (50,51).

Bei einer Meta-Analyse aus der Cochrane Library wurden die Ergebnisse von 220 Patienten mit Sklerodermie untersucht. Diesen wurde intravenös Iloprost verabreicht, woraufhin sich eine signifikante Besserung im Beschwerdebild bezogen auf Häufigkeit sowie Vehemenz des Raynaud Phänomens einstellte. Dieser Effekt hielt bis zu 9 Wochen an. Dies führte zusätzlich zu einer verbesserten Heilung von Fingerkuppenulzerationen (52,53).

Darüber hinaus wurden Studien über eine mögliche positive Beeinflussung der Sklerodermie durch Anwendung von Iloprost durchgeführt. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde üblicherweise über 6-8 Stunden pro Tag eine Dosierung von 0,5-2

ng/kg KG/min appliziert, dies entspricht einer Tagesdosis von etwa 10-20 µg, jedoch unterscheiden sich hier die verschiedenen Studien in ihrem Dosierungsschema. Die Dauer der Anwendung bewegte sich zwischen 3–21 Tagen für den einzelnen Zyklus (54,55).

Zum abschließenden Vergleich der beiden Substanzen Iloprost und Nifedipin führte man eine doppelverblindete Studie mit Patienten mit Sklerodermie durch. In dieser Studie wies das intravenös verabreichte Iloprost einen besseren Effekt auf, dies vor allem auch dem Umstand wegen, dass bei der Behandlung mit Nifedipin gravierende Nebenwirkungen auftreten können. Generell weist Nifedipin insgesamt ein weniger positives Wirkprofil auf (56).

### **6.1.3 Angiotensin-II-Rezeptor-1Antagonisten, SSRI**

Neuere Therapieoptionen könnten sich im Kreise der AT-1-Antagonisten auf tun. In einer 52 Probanden umfassenden Studie konnte immerhin ein besserer Effekt bezüglich der Häufigkeit der Raynaud-Attacken von Losartan im Vergleich zu Nifedipin festgestellt werden (57).

In einer Vergleichsstudie von 40 mg Nifedipin/Tag und 20 mg Fluoxetin/Tag konnte bei Fluoxetin erstens ein eindeutiger Rückgang der Dauer und Häufigkeit der Vasokonstriktion bei Patienten mit primärem und sekundären RS beobachtet werden und zeigte zusätzlich insgesamt ein größeres Wirkungspotential. Dieses war hier interessanterweise beim primären Raynaud-Syndrom als höher einzustufen (5).

### **6.1.4 Sildenafil**

Sildenafil ist ein Phosphodiesterase-V-Hemmer und führt über eben jene Hemmung der Phosphodiesterase V zu einer Vasodilatation in der Peripherie. In einer doppelverblindeten placebokontrollierten Studie mit 16 Probanden mit sekundärem RS konnte eine Abnahme von Häufigkeit und Vehemenz des Raynaud Syndroms gezeigt werden sowie ein Anstieg der Blutströmungsgeschwindigkeit in den Kapillaren (57).

In einer offenen, nichtkontrollierten Studie mit Vardenafil, einem weiteren Vertreter aus der Reihe der Phosphodiesterase-V-Hemmer, konnte an 40 Probanden mit beiden Formen des RS eine deutliche Besserung des arteriellen Blutflusses der Finger sowie eine Reduktion der Frequenz und Schwere der Raynaud-Attacken aufgezeigt werden (58).

### **6.1.5 Bosentan**

In einer weiteren randomisierten, prospektiven und placebokontrollierten Studie zur Untersuchung von Bosentan, einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, zeigte sich eine Wirksamkeit in der Vorbeugung von Fingerkuppenulzera bei Ssc-Patienten, besonders bei Personen mit erhöhtem Risiko, die multiple Ulzera aufwiesen (59). Bezüglich dem Einsatz von Bosentan zur Behandlung eines nicht Sklerodermie-assoziierten Raynaud Syndroms existieren jedoch nur vereinzelte Berichte (60).

### **6.1.6 Weitere medikamentöse Therapien**

Für Therapien mit ACE-Hemmern, Acetylsalicylsäure, niedermolekularem Heparin, Pentoxifyllin und Ginkgo Biloba-Präparaten kann durch das Fehlen von größer angelegten Studien kein Beleg für eine eindeutige klinische Wirksamkeit erbracht werden, obgleich es Studien hierzu gibt, die jedoch des Öfteren ohne Kontrollgruppen durchgeführt wurden (61–65).

Auch für Prazosin kann hier keine eindeutige Evidenz abgegeben werden. Es ließ sich zwar in einer Meta-Analyse der Cochrane-Library zweier randomisierter placebokontrollierter Crossover-Studien mit 40 Probanden eine geringe Wirkung beim RS im Rahmen einer Ssc nachweisen, es wird jedoch durch häufig angetroffene Nebenwirkungen auch für Prazosin keine eindeutige Empfehlung ausgesprochen (66).

## **6.2 Chirurgische Therapieoptionen**

Die Ultima Ratio beim Raynaud-Syndrom liegt noch in dem Versuch, chirurgisch zu intervenieren. Dies kommt bei medikamentös therapierefraktären Patientinnen und Patienten zum Tragen. Verfahren hierzu sind die proximale zervikale oder eine periphere digitale Sympathektomie, wenn eine akut kritische Ischämie vorherrscht. Die Erfahrung mit dieser Art von Therapie ist jedoch stark eingeschränkt, vor allem im Bezug auf Langzeiteffekte (67,68).

## **6.3 Supportive Maßnahmen**

Für die Prophylaxe von auftretenden kältegetriggerten Gefäßspasmen wird Betroffenen ein konsequenter Kälteschutz des gesamten Körpers empfohlen, da hier eine Fortleitung von Kälte stattfindet und somit nicht nur einzelne Extremitäten zu schützen sind. Spezielle

Kältemaßnahmen für die betroffene Extremität sind etwa speziell isolierende oder heizbare Handschuhe bzw. Sohlen oder so genannte „Taschenwärmer (69)“.

Es konnte gezeigt werden, dass Nikotin den Gefäßdurchfluss mindert, somit wird speziell Patientinnen und Patienten mit sekundärem Raynaud-Phänomen ein Verzicht auf Nikotin nahegelegt. Bestimmte sympathomimetische Substanzen wie Pseudoephedrin sollen ebenso aufgrund ihrer vasokonstriktorisches Wirkung möglichst nicht eingenommen werden (70).

## **6.4 Nichtmedikamentöse Therapieansätze**

Für Therapieoptionen jenseits der Schulmedizin gibt es eine Bandbreite von alternativmedizinischen Wegen, die in Studien untersucht worden sind. Beispiele hierfür sind die Anwendung von autogenem Training (71), Akupunktur (72), Ozontherapie (73) oder Biofeedback (74). Diese Studien wurden bisher allerdings noch nicht als ausreichend belegbar angesehen und liefern zum Teil widersprüchliche Ergebnisse, sodass ihnen noch keine ausreichende evidenzbasierte Empfehlung ausgesprochen wird.

Am Schluss zu erwähnen sei noch als alternative Möglichkeit die sogenannte Low-Level-Laser-Therapie. Es wurde hierzu eine Wiener Studie mit 40 Patienten die während der Wintermonate mit Soft-Laser behandelt wurden, durchgeführt. Es konnte hier im Gegensatz zur Placebo-Gruppe eine signifikante Abnahme in der Intensität der Raynaud-Attacken festgestellt werden. Sowohl die klinischen als auch die thermographischen Parameter erfuhren nach 3 und 6 Monaten eine markante Besserung (75).

Hier sind jedoch noch weitere Studien erforderlich um das tatsächliche Outcome der Low-Level-Laser-Therapie beurteilen zu können.

## **6.5 Experimentelle Ansatzpunkte und Möglichkeiten für die Therapie**

1) Blockierung der  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren: 2 Studien konnten bisher zeigen, dass eine selektive Hemmung der  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren für die Betroffenen eine deutliche Verbesserung bewirken konnte. Es wurde bereits die nichtselektive Hemmung derselben Kinasen angestrebt, der Erfolg konnte hierbei jedoch als dürftig eingestuft werden (43).

2) Eine weitere Möglichkeit besteht in einer Hemmung der Rho-Kinasen und den Weg ihrer Signalübertragung: Mittels des Einsatzes des in Japan als Vasokonstriktor

zugelassenen Inhibitors Fasudil konnte die Translokation der Rezeptoren aufgehalten werden. In weiterer Folge wurde die Fähigkeit zu Vasokonstriktion ebenso unterbrochen (3).

3) Hemmung der PTK und der erhöhten vaskularen Reaktivität durch Genistein (experimentell) (13,19).

---

## II ZIELSETZUNG

---

Diese Arbeit hat es sich zum Ziel gemacht, ein bestehendes Datenkollektiv von Patientinnen und Patienten, die an der Vaskulitisambulanz der Klinischen Abteilung für Angiologie der Medizinischen Universität Graz vorstellig wurden, auf mögliche signifikante Unterschiede in Ausprägung ihrer Raynaud- oder Raynaud-ähnlichen Symptomatik zu untersuchen. Es soll ermittelt werden, ob Personen mit primärem und sekundärem Raynaud-Syndrom signifikante Unterschiede in gemessenen Dopplerdruckwerten aufweisen. Nachdem eine pAVK der Armarterien, welche insgesamt sehr selten vorliegt, in einigen Werken als mögliche Ursache eines sekundären Raynaud Syndroms diskutiert wurde, soll nun das Kollektiv hinsichtlich möglicher Unterschiede des Dopplerdruckes an den oberen Extremitäten untersucht werden. Mögliche Unterschiede zwischen primärem RS und sekundären Formen sollen erfasst werden. Zusätzlich sollen noch geschlechts-spezifische Unterschiede im Gesamtkollektiv erhoben werden.

---

### III MATERIAL UND METHODEN

---

In dieser Arbeit wurden aus einem Gesamtkollektiv von 641 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten 250 in die für diese Arbeit zu untersuchende Datensammlung miteinbezogen. Es handelte sich hierbei um eine retrospektive Analyse. In dieses Kollektiv fielen Personen, welche sich an der Vaskulitisambulanz der Klinischen Abteilung für Angiologie wegen dem Verdacht auf Raynaud-Syndrom in Abklärung bzw. Behandlung befanden. Das Einschlusskriterium erfasste die Diagnose eines Raynaud-Syndroms unabhängig von dessen Ätiologie. Die Daten wurden retrospektiv aus den Krankenakten der PatientInnen erhoben. Fehlende Parameter wurden durch das elektronische Dokumentationssystem der Steirischen Krankenanstaltengesellschaft Open Medocs ergänzt.

Es wurden bei allen Personen im Rahmen der Abklärung des Raynaud-Syndroms eine ausführliche Anamnese sowie spezifische vaskuläre Untersuchungen durchgeführt. Die Anamnese dieser Patientinnen und Patienten beinhaltet umfasste eine genaue Schilderung der beschriebenen Symptomatik sowie die jeweiligen Umstände des Auftretens der Symptomatik, die Dauer und Ausprägung der Raynaud-Symptomatik, sowie eine Familienanamnese zur Ermittlung einer eventuellen familiären Häufung. Darüber hinaus wurde bei allen Patientinnen und Patienten bei Verdacht auf Raynaud-Syndrom eine Kapillarmikroskopie durchgeführt, eine optische Pulsoszillographie, im Bedarfsfall eine radiologische Bildgebung, sowie eine beidseitige Dopplerdruckmessung veranlasst. Die optische Pulsoszillographie dient der Erfassung der akralen Durchblutung bei Raumtemperatur, die dann gefolgt wurde von einer Kälteprovokation der beteiligten Extremitäten. Hierzu wurden jene für eine bestimmte Zeitspanne in ein Kaltwasserbecken getaucht und die akrale Perfusion nach dieser Kälteprovokation bestimmt. Anschließend erfolgte eine Wärmeprovokation zur Abklärung einer fixierten, d.h. nicht reversiblen, akralen Minderperfusion. Komplettiert wurde die Untersuchung durch eine Erfassung des kardiovaskulären Risikoprofils (BMI, Nikotinabusus, Dopplerdruckmessung) und Erfragung der Begleitmedikation der Patientinnen und Patienten.

Bei Verdacht auf ein vorliegendes Thoracic-Outlet-Syndrom wurde mittels speziellen Provokationsstellungen (Scalenuslückentest, Pectoralislückentest, Costoclavicularartest) das Vorliegen eines solchen wiederum mittels optischer Pulsoszillographie untersucht.

Folgende Parameter wurden im Rahmen der retrospektiven Datenauswertung aus den Krankenakten erhoben:

- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Datum der Erstvorstellung in der Vaskulitisambulanz
- Dauer des Bestehens der Raynaud-Symptomatik in Monaten
- Betroffene Seite
- Befall des Daumens
- Befall von oberen und/oder unteren Extremitäten
- Claudicatio intermittens
- Tricolore – Phänomen
- Sicca-Symptomatik
- Sonnenempfindlichkeit
- orale Aphten
- Gelenksbeschwerden und deren Lokalisation
- akrale Nekrosen und Dauer der Symptomatik bis zum Auftreten von Nekrosen
- Refluxsymptomatik
- HWS-Beschwerden
- Parameter der Kapillarmikroskopie: Mikroblutungen, Megakapillaren, Reduzierte Dichte und Ssc-Pattern (early, active, late)
- Oszillographie bei Raumtemperatur (unauffällig, reduzierte akrale Perfusion, kritische Minderperfusion) und unter Wärmeprovokation
- Oszillographie der Finger unter Thoracic Outlet-Provokation (Skalenuslückentest, Costoclavikulartest, Pectoralislückentest)
- HWS-Röntgen durchgeführt
- Halsrippe bestätigt

- Medikation (Acetylsalicylsäure, Statine, orale Antikoagulantien, niedermolekulare Heparine, ACE-Hemmer, Betablocker, Ca-Antagonisten, AT-II-Antagonisten, Endothelinrezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-V Hemmer, Antidepressiva und Schilddrüsenhormon-Substitution)
- Depressio
- Hashimoto – Thyreoiditis
- andere Schilddrüsenenerkrankungen
- Vorliegen einer Neoplasie und Beschreibung jener

Zur Erarbeitung des wissenschaftlichen Hintergrundes wurde bestehende Fachliteratur verwendet, sowie Online-Recherchen mit Hilfe der medizinischen Datenbank PubMed durchgeführt. Als Suchparameter wurden „Raynaud’s Syndrome“, „Raynaud’s Phenomenon“, „peripheral arterial disease“, „sclerodermia“, „systemic sclerosis“ und „acrocyanosis“ verwendet.

Die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigte die retrospektive Studie im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit.

### **Statistische Analyse**

Die statistische Auswertung wurde mit der Statistik- und Analyse-Software IBM SPSS Statistic in der Version 21 durchgeführt. Es wurde hierbei eine deskriptive Statistik angelegt und die Häufigkeit diverser Parameter angegeben. Mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests konnte die Normalverteilung erhoben werden. Die Darstellung normalverteilter Werte erfolgt durch Mittelwert und Standardabweichung. Nichtparametrische Daten werden als Median und der 25. sowie 75. Perzentile angegeben. Sämtliche angeführte Häufigkeiten werden ebenso in Prozent der gesamten zu untersuchenden Zahl angeführt.

Die Häufigkeit binärer Daten wird als deskriptive Statistik angegeben. Vergleiche der Mittelwerte einzelner Parameter im Vergleich zwischen Patientinnen und Patienten mit primärem Raynaud-Syndrom und anderer Ursache der Symptomatik wurden, im Falle einer Normalverteilung, mittels des Student’s t-Test berechnet. Bei Fehlen einer Normalverteilung wurde im Rahmen eines nichtparametrischen Analyseverfahrens der Mann-Whitney U-Test angewendet.

Im darauf folgenden Schritt wurden anhand des Einsatzes von Chi-Square Tests die Häufigkeiten der einzelnen vaskulären Parameter bei Patientinnen und Patienten mit Vorliegen oder Fehlen des Raynaud-Syndroms untersucht. Für die Angabe einer möglichen statistischen Signifikanz wurde ein p-Wert von 0,05 angenommen.

---

## IV ERGEBNISSE

---

Von den insgesamt 641 untersuchten Personen (446 Frauen und 195 Männer) wurden für diese Arbeit die Parameter von 250 Patientinnen und Patienten genau erhoben, die übrigen Parameter konnten aus einer bestehenden Datenbank ergänzt werden. Nachdem die Hauptfragestellung die Wertigkeit einer Dopplerdruckmessung der Unterarmarterien beinhaltete, wurden alle Patienten mit einem oder mehreren fehlenden Parametern dieser Dopplerdruckwerte von der statistischen Analyse ausgeschlossen. Nach diesem Ausschlussverfahren blieben 170 Personen mit Raynaud Syndrom für eine weitere Analyse übrig. Das ausgewertete Kollektiv von 170 Raynaud Patientinnen und Patienten setzte sich aus 109 Frauen und 61 Männern zusammen.

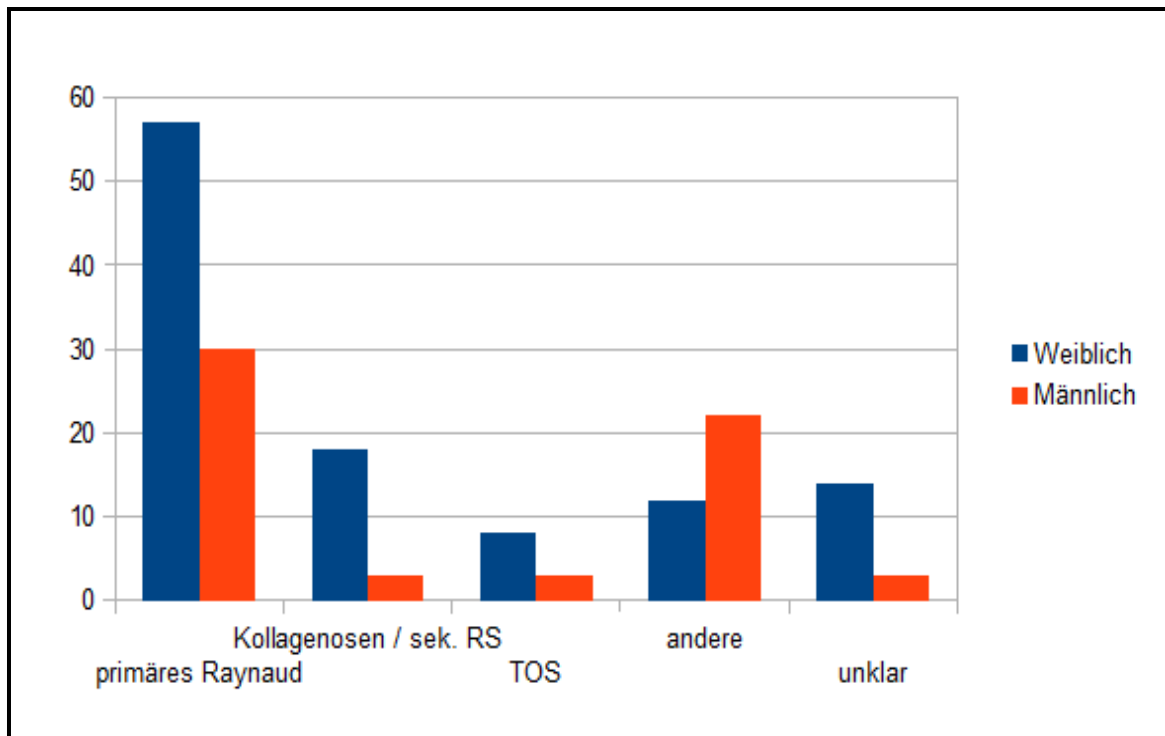
Von den 170 Betroffenen konnte das Bestehen eines primären Raynaud-Syndroms bei 87 Patienten (51,2%) erhoben werden, dies betraf 57 weibliche und 30 männliche Personen (65,5% weiblich, 34,4% männlich). In 21 Fällen (12,4%) konnte eine Kollagenose als Ursache eines sekundären Raynaud Syndroms erhoben werden. Von diesen 21 Fällen waren 18 weiblich (85,7%) und 3 männlich (14,3%). Es fand sich bei 11 Personen, 8 Frauen und 3 Männern, ein diagnostiziertes Thoracic Outlet Syndrom. In 17 Fällen (10%) bestand zwar der Verdacht auf eine ursächliche Erkrankung, diese konnte jedoch noch nicht sicher näher klassifiziert werden. Andere Ursachen für eine Raynaud-Symptomatik konnten bei 34 Personen (20%) ausgemacht werden. Hier vorherrschend waren mit 17 Fällen (50%) Traumata, die in weiterer Folge ein RS auslösten. Andere Ursachen waren nach Angaben ihrer Häufigkeit in absteigender Reihenfolge Erfrierungen (12%), Karpaltunnelsyndrome (9%), paraneoplastische Ursachen (6%) sowie Thrombangiitis obliterans, Digitalarterienobstruktionen, Hashimoto-Thyreoiditis, embolische und myeloproliferative Geschehen sowie Morbus Crohn (jeweils 2,9%).

In der unten befindlichen Tabelle 5 werden allgemeine Parameter zur Beschreibung des Kollektivs dargelegt, die auch das kardiovaskuläre Risikoprofil sowie die Begleitmedikation der Personen mit einschließt, diese Daten wurden bezogen auf das Geschlecht betrachtet.

**Tabelle 5: Deskriptive Statistik bezogen auf das Geschlecht (Prozentangaben bezogen auf Verteilung innerhalb des Geschlechts, nichtparametrische Rechnung: Angabe des Medians sowie 25. und 75. Perzentile))**

|                               | Weiblich<br>n=109 (64,1%) | Männlich<br>n=61 (35,9%) | Signifikanz |
|-------------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------|
| <i>Alter</i>                  | 43,11 ± 14,75             | 49,39 ± 17,12            | p = 0,319   |
| <i>Größe</i>                  | 166 (162/172)             | 175 (172/178)            | p = 0,031   |
| <i>Gewicht</i>                | 60,5 (54/60,50)           | 75 (65/83,50)            | p = 0,703   |
| <i>BMI</i>                    | 21,45 (19,94/24,77)       | 23,34 (21,64/25,19)      | p = 0,750   |
| <i>Dauer Raynaud (Monate)</i> | 24 (8/78)                 | 42, 50 (12/120)          | p = 0,438   |
| <i>Nikotin</i>                | 50 (29,4%)                | 34 (20%)                 | p = 0,263   |
| <i>Hypertonus</i>             | 20 (11,8%)                | 16 (9,4%)                | p = 0,245   |
| <i>ASS</i>                    | 12 (12%)                  | 22 (38,6%)               | p < 0,001   |
| <i>Statin</i>                 | 7 (6,9%)                  | 9 (15,8%)                | p = 0,100   |
| <i>Marcoumar</i>              | 6 (5,9%)                  | 5 (8,6%)                 | p = 0,531   |
| <i>Lovenox</i>                | 8 (7,3%)                  | 3 (4,9%)                 | p = 0,748   |
| <i>ACE-Hemmer</i>             | 11 (10,9%)                | 8 (13,8%)                | p = 0,617   |
| <i>Beta-Blocker</i>           | 14 (13,9%)                | 7 (12,1%)                | p = 0,812   |
| <i>Calcium-Antagonist</i>     | 2 (2%)                    | 5 (8,6%)                 | p = 0,100   |
| <i>AT II-Antagonist</i>       | 5 (5%)                    | 3 (5,2%)                 | p = 1,000   |
| <i>Prostaglandine</i>         | 8 (12,9%)                 | 8 (20,5%)                | p = 0,595   |
| <i>Bosentan</i>               | 1 (1%)                    | 1 (1,7%)                 | p = 1,000   |

|                       |          |          |           |
|-----------------------|----------|----------|-----------|
| <i>Sildenafil</i>     | 0        | 0        |           |
| <i>Antidepressiva</i> | 21 (21%) | 3 (5,2%) | p = 0,010 |



**Abbildung 5: Verteilung der Pathologien im Datenkollektiv**

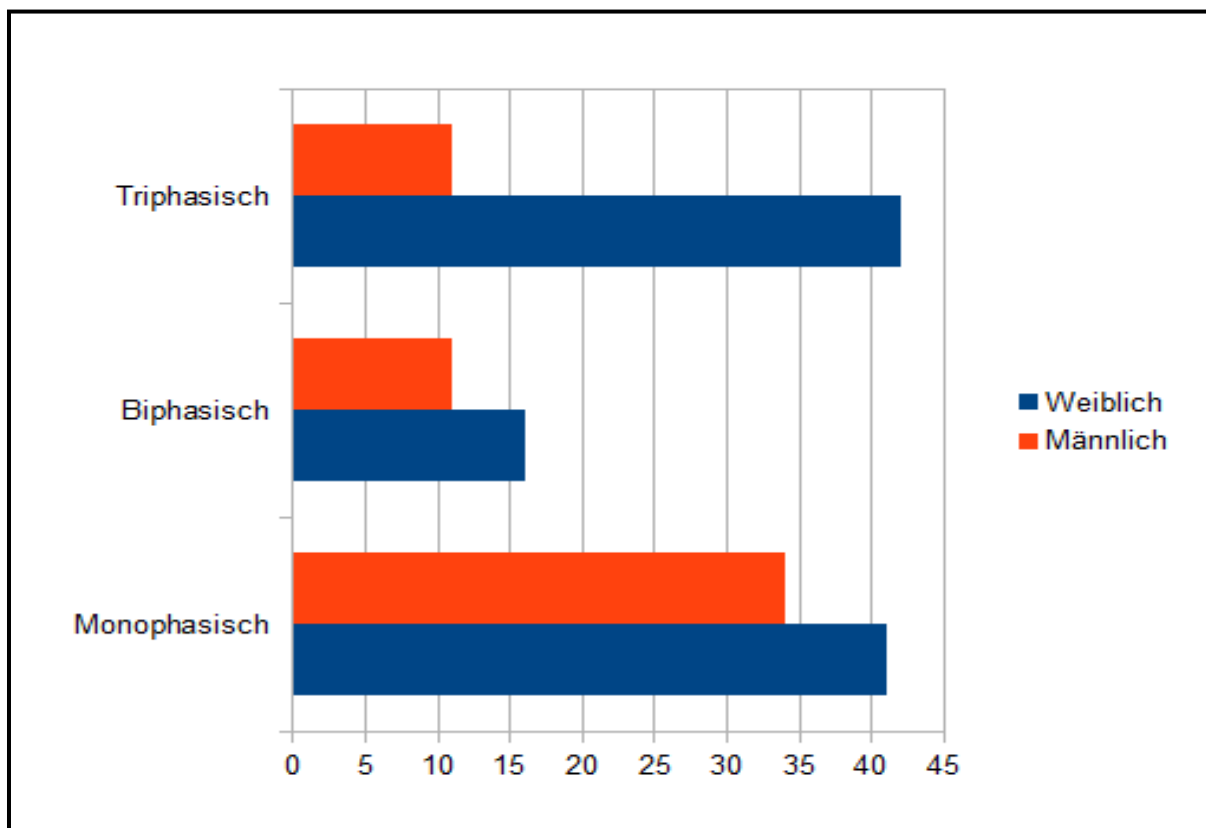
Im Durchschnitt litten weibliche Personen seit 24 (8/78) Monaten an entsprechenden Beschwerden, bevor sie sich erstmalig in der Spezialambulanz für Gefäßerkrankungen vorstellten. Bei Männern dauerten die Beschwerden 42 Monate (12/120) bevor dieser Schritt vollzogen wurde. Das durchschnittliche Alter bei der Erstvorstellung in der Spezialambulanz zur Abklärung eines suspekten Raynaud Syndroms betrug  $45,41 \pm 15,90$  Jahre.

Bei 73,9% der Personen waren beide Seiten von der Symptomatik betroffen, im Gegensatz zu den restlichen 26,4% mit nur einer betroffenen Seite. Das vermehrt beidseitige Auftreten traf hier sowohl auf Männer als auch auf Frauen zu (80,2 % der Frauen, 62,1 % der Männer).

Hier ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männern, bei denen die Phasen der zyanotischen Verfärbung sowie der vermehrt reaktive Hyperämie deutlich häufiger auftraten.

Untersucht wurde ebenso die Verteilung der im klassischen Falle eines Raynaud-Syndroms typisch dreiphasigen Verfärbung, ebenso solche Phänomene bei denen es lediglich zu einer oder zwei Phasen der Verfärbung kam.

Eine monophasische Verfärbung kam bei 41 Frauen (37,6%) und 34 Männern (55,7%) vor, auch die biphasische Verfärbung wies mit 16 Frauen (14,7%) und 11 Männern (18%) keinen signifikanten Unterschied bezogen auf die Geschlechtsverteilung auf.



**Abbildung 6: Mono, bi- und triphasische Verteilung von akralen Verfärbungen**

Im Gegensatz hierzu konnte beim klassischen triphasischen Verlauf des Raynaud Syndroms ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen erhoben werden ( $p=0,037$ ). Es kam bei den hier untersuchten weiblichen Patientinnen mit 42 (38,5%) Betroffenen weit häufiger zu dem diesem dreiphasigen Verlauf, dem Tricolore-Phänomen, als bei den männlichen Patienten mit einer Anzahl von 11 Patienten (18%). (Abb. 6)

Bei 14 Frauen konnte ein Sicca-Syndrom festgestellt werden, jedoch bei keinem der männlichen Patienten.

Es konnten in 5 Fällen akrale Nekrosen festgestellt werden, davon waren 4 Männer und 1 weibliche Person betroffen.

Beschwerden der Halswirbelsäule wurden bei insgesamt 47,5% der Frauen und 43,1% der Männer festgestellt, dies belief sich auf 73 Personen, 48 Frauen und 25 Männer.

Siehe dazu untenstehende Tabelle 6.

**Tabelle 6: Verteilung einer Feststellung eines vorliegenden Sicca-Syndroms, dem Auftreten von Nekrosen an den Akren, Beschwerden der Halswirbelsäule**

|                            | <b>Weiblich</b>        | <b>Männlich</b>       | <b>Signifikanz</b> |
|----------------------------|------------------------|-----------------------|--------------------|
|                            | <b>N = 101 (63,5%)</b> | <b>N = 58 (36,5%)</b> |                    |
| <b>Sicca Syndrom</b>       | 14 (13,9%)             | 0                     | <b>p = 0,002</b>   |
| <b>Akrale Nekrosen</b>     | 1 (1%)                 | 4 (7%)                | p = 0,057          |
| <b>HWS<br/>Beschwerden</b> | 48 (47,5%)             | 25 (43,1%)            | p = 0,623          |

Im Rahmen der akralen Oszillographie wurde die akrale Perfusion der Finger sowie eine mögliche Reversibilität durch Provokationsmanöver untersucht. Im Falle einer fehlenden Besserung auf Wärmeprovokation wurde von einer fixierten arteriellen Minderdurchblutung ausgegangen.

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der akralen Pulsoszillographie.

**Tabelle 7: Abhängigkeit akraler Oszillationen in Bezug auf unterschiedliche thermale Manöver, Vergleich zwischen weiblichen und männlichen Patienten**

|                         |           | <b>Weiblich</b> | <b>Männlich</b> | <b>Signifikanz</b> |
|-------------------------|-----------|-----------------|-----------------|--------------------|
| <b>Raumtemperatur</b>   | Normal    | 46 (42,2%)      | 22 (36,1%)      | p = 0,290          |
|                         | Reduziert | 53 (47,7%)      | 33 (39,7%)      |                    |
|                         | Kritisch  | 2 (1,8%)        | 3 (4,9%)        |                    |
| <b>Kälteprovokation</b> | Normal    | 31 (28,4%)      | 10 (16,4%)      | p = 0,052          |
|                         | Reduziert | 42 (38,5%)      | 24 (39,3%)      |                    |
|                         | Kritisch  | 3 (2,4%)        | 8 (11,5%)       |                    |
| <b>Wärmeprovokation</b> | Normal    | 80 (73,4%)      | 46 (75,4%)      | p = 0,277          |
|                         | Reduziert | 5 (4,6%)        | 5 (8,2%)        |                    |
|                         | Kritisch  | 2 (1,8%)        | 3 (4,9%)        |                    |

Bei 9 Frauen und 3 Männern gab es bezüglich der Untersuchung bei Raumtemperatur keine vorliegenden Daten. Bei der Kälteprovokation konnten für 33 Frauen und 19 Männer keine Daten erhoben werden. 22 Frauen sowie 7 Männer wiesen keine Daten zu einer Wärmeprovokation auf. Bezüglich der akralen Oszillographie konnte kein signifikanter Unterschied der akralen Perfusion zwischen Männern und Frauen erhoben werden.

In einem weiteren Schritt wurde auf das mögliche Vorliegen eines Thoracic-Outlet Syndroms untersucht. Hierbei konnte ein pathologischer Costoclavikulartest bei insgesamt 8 Personen erhoben werden, darunter 6 Frauen und 2 Männer. In 5 Fällen wurde eine Abschwächung der akralen Perfusion nach dem Pectoralis-Manöver festgestellt (3 Frauen und 2 Männer). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern konnte diesbezüglich nicht erhoben werden (p=0,849).

# 1 DATEN IN ZUSAMMENHANG MIT MÖGLICHER PAVK

In der nun folgenden Tabelle sollen die allgemeinen Unterschiede bezüglich der gemessenen Dopplerdruckwerte dargelegt werden. Es wurden beidseits gemessene Druckwerte der Arteriae ulnares und radiales mit ihren systolischen wie den diastolischen Druckwerten auf beiden Seiten mit einbezogen.

**Tabelle 8: Vergleich von Dopplerdruckwerten bezogen auf das Geschlecht (Angabe des Medians sowie der 25. und 75. Perzentile)**

|                           | <b>Weiblich</b><br>n=109 (64,1%) | <b>Männlich</b><br>n=61 (35,9%) | <b>Signifikanz</b> |
|---------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------------|
| <b>RR rechts syst.</b>    | 120 (110/140)                    | 120 (110/140)                   | p = 0,489          |
| <b>RR rechts diast.</b>   | 80 (70/80)                       | 80 (70/83)                      | p = 0,719          |
| <b>RR links syst.</b>     | 120 (110/140)                    | 120 (117,5/140)                 | p = 0,392          |
| <b>RR links diast.</b>    | 80 (70/80)                       | 80 (70/82,5)                    | 0,992              |
| <b>A. ulnaris rechts</b>  | 120 (110/140)                    | 130 (118,75/140)                | 0,181              |
| <b>A. radialis rechts</b> | 120 (110/140)                    | 130 (120/140)                   | 0,287              |
| <b>A. ulnaris links</b>   | 120 (110/140)                    | 130 (113,75/140)                | 0,263              |
| <b>A. radialis links</b>  | 120 (110/140)                    | 130 (120/136,25)                | 0,241              |

Während sich die allgemeinen Dopplerdruckwerte bei Frauen und Männern kaum in ihrer Höhe unterscheiden fällt bei den Männern eine allgemeine Erhöhung sowohl der radialen als auch der ulnaren Drücke auf. Jedoch konnte hier kein signifikanter Unterschied zu den weiblichen Patienten nachgewiesen werden.

Nun wurden speziell Zusammenhänge zwischen Patientinnen und Patienten untersucht, die mit einem primären Raynaud-Syndrom diagnostiziert wurden und jenen, die an einem

sekundären Raynaud-Syndrom im Rahmen von Grunderkrankungen aus dem Formenkreis der Kollagenosen erkrankt waren.

Hier wurden erneut die systolischen und diastolischen Dopplerdruckwerte als Grundlage genommen, sowie die Druckwerte der Aa. ulnaris und radialis. Ebenso wurde die Dauer des Raynaud-Syndroms in Monaten und das Alter der ersten Vorstellung untersucht und schließlich noch der BMI verglichen.

**Tabelle 9: Vergleich der Dopplerdruckwerte zwischen Personen mit primärem Raynaud-Syndrom und jenen die ein sekundäres Raynaud-Syndrom im Rahmen einer Kollagenose (nichtparametrische Rechnung: Angabe des Medians sowie 25. und 75. Perzentile)**

|                                 | <b>Primäres RS</b><br><b>87 (51,2%)</b> | <b>Kollagenosen / sek.</b><br><b>RS</b><br><b>21 (12,4%)</b> | <b>Signifikanz</b> |
|---------------------------------|---|--|--------------------|
| <b>RR rechts syst.</b>          | 120 (110/140)                           | 120 (107,50/130)   | p = 0,291          |
| <b>RR rechts diast.</b>         | 80 (70/80)                              | 78 (70/81)   | p = 0,803          |
| <b>RR links syst.</b>           | 120 (110/140)                           | 120 (102,50/135)   | p = 0,293          |
| <b>RR links diast.</b>          | 80 (70/80)                              | 80 (70/80)   | p = 0,589          |
| <b>A. ulnaris rechts</b>        | 130 (115/140)                           | 115 (108/130)  | p = 0,095          |
| <b>A. radialis rechts</b>       | 130 (115/140)                           | 115 (110/135)  | p = 0,105          |
| <b>A. ulnaris links</b>         | 130 (115/140)                           | 110 (102,50/140)   | p = 0,067          |
| <b>A. radialis links</b>        | 130 (118/140)                           | 120 (105/135)  | p = 0,199          |
| <b>Dauer Raynaud (Mon.)</b>     | 24,00 (12/60)                           | 39,25 (1,75/118,12)  | p = 0,624          |
| <b>Alter bei 1. Vorstellung</b> | 44,92 (35,12/50,52)                     | 44,01 (34,40/54,00)  | p = 0,760          |
| <b>BMI</b>                      | 21,80 (20,14/25,17)                     | 22,22 (19,90/25,63)  | p = 0,673          |

Hier unterscheiden sich die Druckwerte sowohl der systolischen wie auch der diastolischen Phase kaum. Beim Begutachten sämtlicher Werte für die Aa. ulnares und radiales fällt ein höherer medianer Druck bei jenen Personen auf, die an einem primären Raynaud-Syndrom litten.

Vaskuläre Veränderungen im Rahmen einer pAVK oder anderer Erkrankungen stellen neben Kollagenosen eine mögliche weitere Ursache eines sekundären Raynaud Syndroms dar. Als letzten Schritt erhob man einen weiteren Vergleich aus dem Gesamtkollektiv für abermals jene Patientinnen und Patienten mit primärem Raynaud-Syndrom und für Personen, bei denen eine andere Ursache als eine Kollagenose für das sekundäre Raynaud Syndrom nachgewiesen wurde. Bei 34 Patientinnen und Patienten (20% des Gesamtkollektivs) konnte eine andere Ursache als eine Kollagenose für ein sekundäres Raynaud Syndrom nachgewiesen werden.

**Tabelle 10: Vergleich der Dopplerdruckwerte zwischen Personen mit primärem Raynaud-Syndrom und Personen mit anderer Ursache für die Symptome (nichtparametrische Rechnung: Angabe des Medians sowie 25. und 75. Perzentile)**

|                           | <b>Primäres RS</b><br><b>n=87 (51,2%)</b> | <b>Andere Ursachen</b><br><b>n=34 (20%)</b> | <b>Signifikanz</b> |
|---------------------------|---|---|--------------------|
| <b>RR rechts syst.</b>    | 120 (110/140)                             | 137.50<br>(20/120/142,5)                    | <b>p=0,047</b>     |
| <b>RR rechts diast.</b>   | 80 (70/80)                                | 80 (70/80)                                  | p=0,471            |
| <b>RR links syst.</b>     | 120 (110/140)                             | 130 (110/150)                               | p=0,115            |
| <b>RR links diast.</b>    | 80 (70/80)                                | 80 (70/90)                                  | p=0,653            |
| <b>A. ulnaris rechts</b>  | 130 (115/140)                             | 130 (120/150)                               | p=0,092            |
| <b>A. radialis rechts</b> | 130 (115/140)                             | 130 (120/150)                               | p=0,127            |
| <b>A. ulnaris links</b>   | 130 (115/140)                             | 130 (118,75/150)                            | p=0,172            |
| <b>A. radials links</b>   | 130 (118/140)                             | 137,50<br>(117,50/150)                      | p=0,109            |

|                                 |                        |                        |                |
|---------------------------------|------------------------|------------------------|----------------|
| <b>Dauer Raynaud (Mon.)</b>     | 24 (12,60)             | 17,50 (7,37/66)        | p=0,629        |
| <b>Alter bei 1. Vorstellung</b> | 44,92<br>(35,12/50,52) | 48,58<br>(39,63/56,79) | p=0,067        |
| <b>BMI</b>                      | 21,80<br>(20,14/25,17) | 25,24<br>(22,41/28,59) | <b>p=0,009</b> |

Der mediane systolische Blutdruck gemessen an der rechten A. brachialis war hier bei der Gruppe mit sekundärem nicht Kollagenose-assoziierten Raynaud Syndrom signifikant erhöht (p=0,047). Von Seiten der linken A. brachialis konnten ebenso tendenziell höhere systolische Blutdruckwerte ermittelt werden. Im Gegensatz zu den brachial gemessenen Blutdruckwerten konnte im Bereich der mittels Dopplerstiftsonde gemessenen Blutdruckwerte am Unterarm sowohl betreffend die A. radialis als auch die A. ulnaris beidseits kein Unterschied zwischen den Gruppen erhoben werden.

Der Body-Mass-Index eben jener Patientinnen und Patienten mit anderer Pathologie als dem eines Raynaud-Syndroms war mit 25,24 (22,41/28,59) höher als der der Patientinnen und Patienten mit primärem Raynaud Syndrom [21,8 (20,14/25,17), p=0,009].

Im Gesamtkollektiv von 641 Patientinnen und Patienten wurde bei nur einer Patientin eine pAVK als Ursache der Raynaud Symptomatik angegeben. Diese Patientin war bei Erstvorstellung 84 Jahre alt und schilderte eine kälteabhängige bläuliche Verfärbung der Zehen. Die oberen Extremitäten waren bei dieser Patientin nicht betroffen. Der Knöchel-Arm-Index war pathologisch im Sinne einer pAVK der unteren Extremitäten. Die Dopplerdruckwerte waren am distalen Unterarm unverändert zu den brachial gemessenen Blutdruckwerten (jeweils 180mmHg).

Bei keiner der untersuchten Personen konnte eine pAVK als Ursache der Raynaud-Symptomatik im Bereich der oberen Extremitäten beobachtet werden.

Vaskuläre Veränderungen im Bereich der oberen Extremitäten konnten bei weiteren 18 der 641 Patientinnen und Patienten (2,8%) nachgewiesen werden. Dies umfasste ausschließlich vaskuläre Veränderungen distal des Handgelenkes mit stattgehabten Embolien (n=3), chronischen (Vibrations)-Traumata und assoziierten Veränderungen des

Hohlhandbogens sowie der Digitalarterien (n= 10) und anderen Ursachen für Digitalarterienobstruktionen (n=5). In keinem dieser Fälle eines sekundären Raynaud Syndroms mit nachgewiesenen vaskulären Veränderungen war eine Auffälligkeit der Pulse am Handgelenk oder der distal am Unterarm ermittelten systolischen Blutdruckwerte zu erheben.

---

## V DISKUSSION

---

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Häufigkeit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankung als Ursache eines sekundären Raynaud Syndroms und die Wertigkeit der Abklärung dieser Erkrankung mittels Dopplerdruckmessung der Unterarmarterien zu erfassen. Zusätzlich sollten noch allgemeine Unterschiede, die auch das kardiovaskuläre Risikoprofil beinhalteten sowie auffallende geschlechtsspezifische Unterschiede erarbeitet werden. Nachdem der Stellenwert der peripheren arteriellen Verschlusskrankung der oberen Extremitäten als mögliche Ursache des primären Raynaud Syndroms unklar war, bestand bis dato auch eine Ungewissheit bezüglich der Notwendigkeit einer routinemäßigen Abklärung dieser Erkrankung bei Untersuchung von Patientinnen und Patienten mit Raynaud-Syndrom.

Durch Messung der Dopplerdruckwerte im Bereich der distalen Unterarmarterien sollte eine mögliche Aussage darüber getroffen werden, ob es sich bei jenen Patientinnen und Patienten mit primärem Raynaud-Syndrom nicht also in Wahrheit um eine versteckte periphere arterielle Verschlusskrankung der Armarterien handeln könnte. Da hierzu keine spezifischen Daten aus anderen Quellen erhältlich waren, wurde eine retrospektive Analyse eines bestehenden und gut charakterisierten Patientenkollektivs durchgeführt. Es wurden beidseitige systolische und diastolische Druckwerte der Aa. brachiales sowie die systolischen Dopplerdruckwerte der Aa. ulnares und radiales dafür verwendet.

Es wurden neben spezifischen Fragen, die die Ausprägung des Raynaud-Syndroms beschreiben sollten, auch die laufenden Begleitmedikationen erfragt sowie sämtliche erhobene Laborwerte miteinbezogen. Die Daten wurden sorgfältig aus den Krankenakten der Patientinnen und Patienten sowie dem elektronischen Dokumentationssystem Open Medocs der Steirischen Krankenanstaltengesellschaft erhoben.

Das erhobene Patientenkollektiv bestand aus Personen, die sich an der angiologischen Ambulanz der Universitätsklinik Graz im Zuge einer Abklärung ihrer Symptomatik untersuchen und behandeln ließen. Aus dem erhobenen Gesamtkollektiv von 641 Personen, bestehend aus 446 Frauen und 195 Männern, waren nur von 170 Personen vollständige Dopplerdruckwerte vorliegend.

Von diesen 170 Patientinnen und Patienten wurde bei 87 Personen ein primäres Raynaud-Syndrom diagnostiziert, welches mit 51,2% die häufigste Diagnose in dieser Gruppe von

Raynaud Personen darstellte. Der weibliche Anteil belief sich hierbei auf 57 Personen (65,5%), bei Männern waren es 30 Betroffene (34,5%). Der weibliche Anteil war, bezogen auf alle Patientinnen und Patienten, hier etwa doppelt so hoch. Eine höhere Beteiligung des weiblichen Geschlechts beim RS ist in der bestehenden Literatur erfahrungsgemäß gut dokumentiert, ebenso stellt das primäre RS unter den Raynaud-Phänomenen den größten Anteil dar (ca. 87,4–92%) aller RS (5).

Die sekundäre Form des Raynaud-Syndroms im Rahmen von Kollagenosen machte 21 Personen (12,4%) aus, von denen 18 weibliche Patientinnen sowie 3 männliche Patienten betroffen waren (10,6% bzw. 1,8 % der Gesamtzahl). Hier machten Frauen einen mehr als 5-mal höheren Anteil in Bezug auf die Geschlechteraufteilung aus, dies deckt sich ebenso mit der klinischen Erfahrung sowie der bestehenden Literatur (35).

Personen mit RS im Rahmen einer Kollagenose litten im Vergleich zu jenen mit primärem RS deutlich länger an spezifischen Beschwerden (39,25 Monate im Gegensatz zu 24 Monaten bei primärem RS), ehe sie an der Klinik erstmalig vorstellig wurden. Bezogen auf das Alter der Patientinnen und Patienten bei Erstvorstellung in einer Spezialambulanz konnten signifikante Unterschiede erhoben werden, beide Gruppen wurden im Schnitt um das 45. Lebensjahr erstmalig an der angiologischen Klinik aufgrund ihrer spezifischen Beschwerden vorstellig (44,49 Jahre bzw. 48,85 Jahren). Die beiden Gruppen unterschieden sich weder in Bezug auf das Gewicht signifikant, noch konnte der daraus gefolgerte Body-Mass-Index mit nennenswerten Unterschieden aufwarten.

Bei 34 Personen (20%), unter diesen 12 Patientinnen (7,1%) und 22 Patienten (12,9%) ergaben sich andere Ursachen als ein primäres RS oder Kollagenose-assoziiertes RS. Diese stellten eine heterogene Gruppe von Personen dar, die verschiedene Auslöser für die vaskulären Pathologien aufwiesen.

Verglich man die Gruppe mit primärem Raynaud-Syndrom und jene, bei denen es andere Ursachen für die Beschwerden war, so ergab sich ein höheres Alter bei der Erstvorstellung an der Klinik (48,58 Jahre) im Gegensatz zu den bereits oben angeführten bei primärem RS (44,49 Jahre), die Beschwerden waren im Schnitt von kürzerer Dauer (17,5 Monate) bei Personen mit anderer Ursache als bei primärem RS (24 Monate). Das Gewicht, das zusammen mit dem kardiovaskulärem Risikoprofil ein Faktor für pathologische Veränderungen an den Gefäßen darstellt, ist bei der Gruppe mit anderer Ursache für das RS mit durchschnittlich 78kg höher als das Durchschnittsgewicht der Gruppe mit primärem Raynaud Syndrom mit 64kg. Ebenso war der BMI mit 25,24 in dieser Gruppe

höher als beim primären RS mit einem durchschnittlichen BMI von 21,79. Wie bereits erwähnt handelte es sich bei den Patientinnen und Patienten mit anderer Ursache für die Beschwerden um ein sehr heterogenes Patientengut, das einige unterschiedliche Krankheitsbilder mit einschloss. Ohnehin herrschte im Vergleich keine entsprechende Signifikanz der bisher angeführten Parameter.

---

## **1 GESCHLECHTSSPEZIFISCHE UNTERSCHIEDE**

---

Es konnten signifikante Unterschiede im Vergleich zwischen Frauen und Männern erhoben werden. Frauen litten deutlich häufiger an einer zyanotischen akralen Verfärbung der Extremitäten, weiters war bei jenen auch die Phase der reaktiven Hyperämie signifikant häufiger. Dies ist jedoch mit dem höheren weiblichen Anteil von Raynaud-Patientinnen leicht erklärbar. Während akrale Verfärbungen in Bezug auf eine oder zwei Phasen in etwa ähnlich häufig bei beiden Geschlechtern vorkamen, kam es bei Frauen im Zuge des Raynaud-Syndroms signifikant häufiger zum klassischen dreiphasigen Verlauf (38,5%) als bei Männern (18%) ( $p=0,037$ ).

Die Raynaud-Symptomatik trat bei beiden Geschlechtern am häufigsten an beiden oberen Extremitäten auf, hier gab es keine geschlechts-spezifischen Unterschiede.

Eine Sicca-Symptomatik wurde im untersuchten Kollektiv ausschließlich bei Frauen beobachtet. Dies ist im Einklang mit der bereits vorherrschenden klinischen Erfahrung, nachdem ein Sicca-Syndrom wesentlich häufiger bei Frauen als bei Männer auftritt (76).

Bezugnehmend auf die kardiovaskulären Risikofaktoren konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede erfasst werden, weder was einen Nikotinabusus noch die arterielle Hypertonie anbelangte.

---

## **2 STELLENWERT DER GEFÄßDIAGNOSTIK**

---

Die umfassende Untersuchung des angiologischen Status aller eingeschlossenen Personen umfasste die Dopplerdruckmessung der Unterarme, die akrale Pulsoszillographie, sonographische Bildgebung sowie eine eventuelle ergänzende MR-Untersuchung. Für unsere Untersuchung wurden, wie im Kapitel der Methoden dargelegt, die erstgenannten beiden Arten der Diagnostik erhoben und ausgewertet. Hiermit konnten wir Aussagen

treffen über eine mögliche Wichtigkeit, besonders der Dopplerdruckuntersuchung, die eine Beurteilung und Unterscheidung der oben genannten verschiedenen Gruppen mit RS einfacher machen und in möglichen Zusammenhang mit einer pAVK der oberen Extremitäten stellen könnte.

Bezugnehmend auf das Outcome der Dopplerdruck-Untersuchung war der Vergleich von Personen mit primärem RS und sekundärem RS im Rahmen einer Kollagenose als einer der Kernpunkte von besonderem Interesse. Die gemessenen Drücke an den Aa. ulnares sowie Aa. radiales waren bei den Betroffenen mit primärem RS im Median durchwegs höher. Hier bewegten sich die Drücke sowohl radial als auch ulnar für beide Seiten im Ausmaß von 130mmHg. Im Falle des Kollagenose-assoziierten RS fanden sich Drücke von 115mmHg für die Aa. ulnares und radiales rechts, 110mmHg an den Aa. ulnares links sowie 120mmHg für die Aa. radiales links. Diese Unterschiede bewegten sich in keinem signifikanten Ausmaß. Was den systolischen und diastolischen Druck der Aa. brachiales betraf, so bewegten sich die Drücke der beiden verglichenen Gruppen in einem beinahe identischen Ausmaß, lediglich der diastolische Blutdruck der rechten Seite war mit 78mmHg geringfügig niedriger bei der Kollagenose-Gruppe im Vergleich zu 80mmHg bei der Gruppe mit primärem RS. Dieser Unterschied war freilich zu gering um signifikant zu sein, dies galt somit auch für alle Drücke.

Ein weiterer Kernpunkt drehte sich um Untersuchung der Daten von Personen mit primärem RS verglich mit Ursachen, die sich nicht im Rahmen eines Kollagenose-assoziierten sekundären RS bewegten. Hier konnte eine Signifikanz ermittelt werden im Vergleich des medianen systolischen Drucks der Aa. brachiales der rechten Seite beider Gruppen. Dieser fiel jedoch signifikant höher ( $p=0,047$ ) bei jenen Personen aus, die kein primäres RS als Diagnose gestellt bekamen (137,5mmHg bei anderer Ursache, 120mmHg bei primärem RS). Die diastolischen Druckwerte waren nahezu ident ( median 130mmHg bei beiden Gruppen), so wie auch die medianen Drücke der Aa. ulnares (130mmHg). Die Werte für die Aa. radiales waren bei der Gruppe mit anderer Ursache im Schnitt tendenziell höher (137,5mmHg im Gegensatz zu 130mmHg für primäres RS). Außer der anfangs erwähnten signifikanten Erhöhung des systolischen Blutdrucks rechts konnten jedoch keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe mit primärem Raynaud-Syndrom und der Gruppe mit sekundärem nicht Kollagenose-assoziierten Raynaud-Syndrom erhoben werden. Da es sich wie bereits erwähnt bei den Personen, die andere Ursachen für ihre Beschwerden aufwiesen, um ein heterogenes Patientengut

handelte, war dies nur von mäßiger Aussagekraft und brachte ohnehin keine weitere Erkenntnis in Bezug auf unsere Fragestellung, die ja auf mögliche signifikante Unterschiede beim primären RS abzielte.

Somit lieferte uns die Dopplerdruckmessung der Arterien keinen entscheidenden Hinweis auf eine eventuell in den oberen Extremitäten vorliegende pAVK.

Die Beleuchtung von Ergebnissen der optischen Pulsoszillographie stellte einen weiteren Kernpunkt in unserer Untersuchung dar. Im Gesamten fanden sich 10 Personen, jeweils 5 Frauen (4,2%) und 5 Männer (8,2%), die nach Wärmeprovokation eine weiterhin reduzierte Minderdurchblutung aufwiesen. Was aber ein besonderes Interesse für unsere Fragestellung darstellte, war die Erfassung von Minderdurchblutungen, die sich in keiner Weise durch dieses thermale Manöver rückbildeten. Bei der Auswertung derselben fanden sich insgesamt 5 Personen (2 Frauen und 3 Männer) bei denen sich auch nach abschließender Wärmeprovokation weiterhin fixierte Minderperfusionen ergaben. Dies würde einen Hinweis liefern dass möglicherweise eine ursächliche pAVK der Grund für die Raynaud-Symptomatik dieser Personen darstellte. Ein rein funktioneller Gefäßspasmus im Rahmen eines regulären Raynaud-Syndroms sollte sich nach einiger Zeit sowie nach Wärmeprovokation wieder weitgehend normalisieren bzw. deutlich im Rückgang begriffen sein, im Gegensatz zu einer „starrten“ Gefäßstenose durch Obstruktionen, wie man sie bei einer pAVK stattfindet. Somit schien die akrale Pulsoszillographie ein sehr viel geeigneteres und aussagekräftigeres Diagnostikum darzustellen als die Messung des Dopplerdrucks der oberen Extremitäten. In unserem Patientenpool betraf dies allerdings keine Personen mit primärem RS, sondern jene die im Rahmen einer Kollagenose die typischen Symptome aufwiesen. Bei keiner dieser Personen waren pathologische, d.h. im Vergleich zu den brachial gemessenen Werten erniedrigte Druckwerte an den Unterarmen zu erheben. Dies spricht dafür, dass auch bei diesen Patientinnen und Patienten vaskuläre Veränderungen vorzugsweise distal des Handgelenks auftreten und somit nicht mittels der Dopplerdruckmessung am Handgelenk erfasst werden können.

Trotz des großen Kollektivs von 641 Personen konnte nur in einem Fall einer 84-jährigen Patientin eine kälte-assoziierte Verfärbung der Akren erhoben werden. Dies betraf jedoch ausschließlich die Zehen und stellte einen Teil der Symptomatik im Rahmen der bekannten pAVK dieser Patientin dar. Von Seiten der oberen Extremitäten konnten wir in unserer Untersuchung in keinem der untersuchten Fälle eine pAVK als Auslöser des

Raynaud-Syndroms feststellen. Vaskuläre Veränderungen im Bereich der oberen Extremitäten konnten im Gesamtkollektiv der 641 Patientinnen und Patienten mit Raynaud-Syndrom in 18 Fällen im Bereich der oberen Extremitäten beobachtet werden. Dies umfasste ausschließlich vaskuläre Veränderungen distal des Handgelenkes mit stattgehabten Embolien, chronischen (Vibrations)-Traumata und anderen Ursachen für Digitalarterienobstruktionen wie Thrombangiitis oder andere entzündliche Gefäßveränderungen. In keinem dieser Fälle eines sekundären Raynaud-Syndroms mit nachgewiesenen vaskulären Veränderungen war jedoch eine Auffälligkeit der Pulse am Handgelenk oder der distal am Unterarm ermittelten systolischen Blutdruckwerte zu erheben.

Die Abklärung eines Raynaud-Syndroms ist komplex und dient vor allem dazu jene Patientinnen und Patienten mit einer sekundären Ursache früh zu erfassen und so mögliche Organmanifestationen früh zu diagnostizieren und gegebenenfalls frühzeitig zu therapieren. Das Raynaud-Syndrom scheint jedoch entgegen Aussagen der Literatur keine typische Symptomatik bei einer pAVK der oberen Extremitäten zu sein. Aufgrund der vermuteten Seltenheit einer pAVK-assoziierten Raynaud-Symptomatik der oberen Extremitäten wählten wir einen retrospektiven Ansatz mit Analyse eines gut charakterisierten und dokumentierten Kollektivs von Raynaud-Patientinnen und Patienten. Eine mögliche Limitation dieser Arbeit ist jedoch, dass nicht zusätzlich Patientinnen und Patienten mit bekannter pAVK bezüglich des Auftretens einer Raynaud-Symptomatik befragt wurden.

---

### **3 SCHLUSSFOLGERUNG**

---

Aus diesen Ergebnissen kann nun gefolgert werden, dass eine zusätzliche Messung der Dopplerdruckwerte im Bereich der Unterarmarterien keinen Stellenwert in der Abklärung eines Raynaud-Syndroms hat. Viel wichtiger scheint die Ermittlung der akralen Perfusion mittels optischer Pulsoszillographie zu sein. Diese Untersuchungsmethode erlaubt die Erfassung funktioneller und fixierter arterieller Minderdurchblutungen der Akren. Somit kann, zumindest für dieses Patientenkollektiv, kein Vorteil einer Messung der Druckwerte zur Abklärung einer pAVK der oberen Extremitäten ausgemacht werden.

---

## VI LITERATURVERZEICHNIS

---

1. Birnstingl M. The Raynaud syndrome. *Postgrad Med J.* Mai 1971;47(547):297–310.
2. Wigley FM. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med.* 26. September 2002;347(13):1001–8.
3. Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol.* November 1993;5(6):773–84.
4. Silman A, Holligan S, Brennan P, Maddison P. Prevalence of symptoms of Raynaud's phenomenon in general practice. *BMJ.* 22. September 1990;301(6752):590–2.
5. Sunderkötter PDC, Riemekasten G. Raynaud-Phänomen in der Dermatologie. *Hautarzt.* 1. September 2006;57(9):819–30.
6. Hr M, Ph C, Mc W, Je K, Y P, C B, u. a. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison. *J Rheumatol.* Mai 1997;24(5):879–89.
7. Hr W, R R, G B, Jj B. Seasonal variation of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol.* August 1999;26(8):1734–7.
8. Fn B, Mg L, Wb K, Jm M. The occurrence of Raynaud's phenomenon in a general population: the Framingham Study. *Vasc Med Lond Engl.* November 1997;2(4):296–301.
9. Valter I, Maricq HR. Prevalence of Raynaud's phenomenon in 2 ethnic groups in the general population of Estonia. *J Rheumatol.* April 1998;25(4):697–702.
10. Rieger H. Funktionelle Durchblutungsstörungen. In: Rieger PD med H, Schoop PD med W, Herausgeber. *Klinische Angiologie [Internet].* Springer Berlin Heidelberg; 1998 [zitiert 16. Februar 2015]. S. 611–26. Verfügbar unter: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-08104-4\\_18](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-08104-4_18)
11. Palmer K, Griffin M, Syddall H, Pannett B, Cooper C, Coggon D. Prevalence of Raynaud's phenomenon in Great Britain and its relation to hand transmitted vibration: a national postal survey. *Occup Environ Med.* Juli 2000;57(7):448–52.
12. Mirbod SM, Yoshida H, Komura Y, Fujita S, Nagata C, Miyashita K, u. a. Prevalence of Raynaud's phenomenon in different groups of workers operating hand-held vibrating tools. *Int Arch Occup Environ Health.* 1. Mai 1994;66(1):13–22.
13. Distler JHW. Primäres und sekundäres Raynaud-Phänomen. *Z Für Rheumatol.* 25. April 2008;67(3):211–9.
14. Suter LG, Murabito JM, Felson DT, Fraenkel L. The incidence and natural history of Raynaud's phenomenon in the community. *Arthritis Rheum.* 1. April 2005;52(4):1259–63.
15. Digitale Ulzerationen bei Sklerodermie - SpringerMedizin [Internet]. [zitiert 16. Februar 2015]. Verfügbar unter: <http://www.springermedizin.de/digitale-ulzerationen-bei-sklerodermie---eine-interdisziplinaere-herausforderung/289722.html>

16. Anderhuber F, Pera F, Streicher J, Waldeyer A. Waldeyer - Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas in einem Band. Auflage: 19., th totally rev. ed. Berlin: De Gruyter; 2012. 52-59 p.
17. Blutgefäße und Kreislauf [Internet]. [zitiert 16. Februar 2015]. Verfügbar unter: [http://195.186.85.46/media/LTH/KOERPER/gefaesse\\_2.html](http://195.186.85.46/media/LTH/KOERPER/gefaesse_2.html)
18. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon [Internet]. [zitiert 16. Februar 2015]. Verfügbar unter: <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/44/5/587.full.pdf>
19. Chotani MA, Flavahan S, Mitra S, Daunt D, Flavahan NA. Silent alpha(2C)-adrenergic receptors enable cold-induced vasoconstriction in cutaneous arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. April 2000;278(4):H1075–83.
20. Bailey SR, Mitra S, Flavahan S, Flavahan NA. Reactive oxygen species from smooth muscle mitochondria initiate cold-induced constriction of cutaneous arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. Juli 2005;289(1):H243–50.
21. Flavahan NA, Flavahan S, Liu Q, Wu S, Tidmore W, Wiener CM, u. a. Increased alpha2-adrenergic constriction of isolated arterioles in diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. August 2000;43(8):1886–90.
22. Amano M, Nakayama M, Kaibuchi K. Rho-kinase/ROCK: A key regulator of the cytoskeleton and cell polarity. *Cytoskelet Hoboken NJ*. September 2010;67(9):545–54.
23. Bailey SR, Eid AH, Mitra S, Flavahan S, Flavahan NA. Rho kinase mediates cold-induced constriction of cutaneous arteries: role of alpha2C-adrenoceptor translocation. *Circ Res*. 28. Mai 2004;94(10):1367–74.
24. Furspan PB, Chatterjee S, Mayes MD, Freedman RR. Cooling-induced contraction and protein tyrosine kinase activity of isolated arterioles in secondary Raynaud's phenomenon. *Rheumatol Oxf Engl*. April 2005;44(4):488–94.
25. Furspan PB, Chatterjee S, Freedman RR. Increased tyrosine phosphorylation mediates the cooling-induced contraction and increased vascular reactivity of Raynaud's disease. *Arthritis Rheum*. Mai 2004;50(5):1578–85.
26. Kahaleh MB. Vascular involvement in systemic sclerosis (SSc). *Clin Exp Rheumatol*. Februar 2004;22(3 Suppl 33):S19–23.
27. Bunker CB, Terenghi G, Springall DR, Polak JM, Dowd PM. Deficiency of calcitonin gene-related peptide in Raynaud's phenomenon. *Lancet*. 22. Dezember 1990;336(8730):1530–3.
28. Boin F, Wigley FM. Understanding, assessing and treating Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol*. November 2005;17(6):752–60.
29. Hischl M. Das Raynaud-Phänomen. *J Für Kardiologie*. 2004;90–9.
30. Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin: kompakt-greifbar-verständlich - mit Zugang zum Elsevier-Portal. Auflage: 5. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2012. 1216 p.

31. Peet RM, Henriksen JD, Anderson TP, Martin GM. Thoracic-outlet syndrome: evaluation of a therapeutic exercise program. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 2. Mai 1956;31(9):281–7.
32. Cooke RA. Thoracic outlet syndrome--aspects of diagnosis in the differential diagnosis of hand-arm vibration syndrome. *Occup Med Oxf Engl.* August 2003;53(5):331–6.
33. MD HER, MD WHP, PhD JSTY. *Ischemic Extremities, New Findings & Treatment.* 1 edition. Shelton, Conn.: pmph usa; 2010. 511-516 p.
34. Landry GJ, Moneta GL, Taylor LM, Edwards JM, Porter JM. Long-term functional outcome of neurogenic thoracic outlet syndrome in surgically and conservatively treated patients. *J Vasc Surg.* Februar 2001;33(2):312–7; discussion 317–9.
35. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med.* 7. Mai 2009;360(19):1989–2003.
36. Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, Smith EA, Harper FE, Nussbaum AI, u. a. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum.* August 1989;32(8):998–1006.
37. Maricq HR, Weinrich MC, Valter I, Palesch YY, Maricq JG. Digital vascular responses to cooling in subjects with cold sensitivity, primary Raynaud’s phenomenon, or scleroderma spectrum disorders. *J Rheumatol.* Dezember 1996;23(12):2068–78.
38. Jennings JR, Maricq HR, Canner J, Thompson B, Freedman RR, Wise R, u. a. A thermal vascular test for distinguishing between patients with Raynaud’s phenomenon and healthy controls. *Raynaud’s Treatment Study Investigators. Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc.* Juli 1999;18(4):421–6.
39. LeRoy EC, Medsger TA. Raynaud’s phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol.* Oktober 1992;10(5):485–8.
40. Vayssairat M. Controlled multicenter double blind trial of an oral analog of prostacyclin in the treatment of primary Raynaud’s phenomenon. *French Microcirculation Society Multicentre Group for the Study of Vascular Acrosyndromes. J Rheumatol.* November 1996;23(11):1917–20.
41. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud’s phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl.* Februar 2005;44(2):145–50.
42. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud’s phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* August 2001;44(8):1841–7.
43. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, Howell K, Blann A, Bowers E, u. a. Losartan therapy for Raynaud’s phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum.* Dezember 1999;42(12):2646–55.
44. Kallenberg CG, Wouda AA, Meems L, Wesseling H. Once daily felodipine in patients with primary Raynaud’s phenomenon. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991;40(3):313–5.

45. La Civita L, Pitaro N, Rossi M, Gambini I, Giuggioli D, Cini G, u. a. Amlodipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol*. Juni 1993;32(6):524–5.
46. Schmidt JF, Valentin N, Nielsen SL. The clinical effect of felodipine and nifedipine in Raynaud's phenomenon. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989;37(2):191–2.
47. Bali G, Aberer E. Iloprosttherapie bei systemischer Sklerodermie. *Hautarzt*. 1. September 2003;54(9):845–51.
48. Della Bella S, Molteni M, Mocellin C, Fumagalli S, Bonara P, Scorza R. Novel mode of action of iloprost: in vitro down-regulation of endothelial cell adhesion molecules. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. Juni 2001;65(2-3):73–83.
49. Sapadin AN, Fleischmajer R. Treatment of scleroderma. *Arch Dermatol*. Januar 2002;138(1):99–105.
50. Belch JJ, Capell HA, Cooke ED, Kirby JD, Lau CS, Madhok R, u. a. Oral iloprost as a treatment for Raynaud's syndrome: a double blind multicentre placebo controlled study. *Ann Rheum Dis*. März 1995;54(3):197–200.
51. Wigley FM, Korn JH, Csuka ME, Medsger TA, Rothfield NF, Ellman M, u. a. Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Arthritis Rheum*. April 1998;41(4):670–7.
52. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, u. a. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000953.
53. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA, u. a. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med*. 1. Februar 1994;120(3):199–206.
54. Riemekasten G, Jepsen H, Burmester GR, Hiepe F. [Iloprost administration over 21 days as an effective therapy in systemic scleroderma--case report and review of the literature]. *Z Für Rheumatol*. April 1998;57(2):118–24.
55. Torley HI, Madhok R, Capell HA, Brouwer RM, Maddison PJ, Black CM, u. a. A double blind, randomised, multicentre comparison of two doses of intravenous iloprost in the treatment of Raynaud's phenomenon secondary to connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis*. November 1991;50(11):800–4.
56. Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, Beacham JA, Smith RE, Mant TG, u. a. 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*. 4. März 1989;298(6673):561–4.
57. Fries R, Shariat K, Wilmowsky H von, Böhm M. Sildenafil in the Treatment of Raynaud's Phenomenon Resistant to Vasodilatory Therapy. *Circulation*. 11. August 2005;112(19):2980–5.

58. Caglayan E, Huntgeburth M, Karasch T, Weihrauch J, Hunzelmann N, Krieg T, u. a. Phosphodiesterase type 5 inhibition is a novel therapeutic option in Raynaud disease. *Arch Intern Med.* 23. Januar 2006;166(2):231–3.
59. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, u. a. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* Dezember 2004;50(12):3985–93.
60. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Nardi N, Claver G, Risco G, Parraga F-D, u. a. Successful treatment of severe Raynaud’s phenomenon with bosentan in four patients with systemic sclerosis. *Rheumatology.* 11. Januar 2004;43(11):1454–6.
61. Arosio E, Montesi G, Zannoni M, Paluani F, Lechi A. Comparative efficacy of ketanserin and pentoxifylline in treatment of Raynaud’s phenomenon. *Angiology.* Juli 1989;40(7):633–8.
62. Challenor VF, Waller DG, Hayward RA, Griffin MJ, Roath OS. Subjective and objective assessment of enalapril in primary Raynaud’s phenomenon. *Br J Clin Pharmacol.* April 1991;31(4):477–80.
63. Muir AH, Robb R, McLaren M, Daly F, Belch JFF. The use of Ginkgo biloba in Raynaud’s disease: a double-blind placebo-controlled trial. *Vasc Med Lond Engl.* 2002;7(4):265–7.
64. Rustin MH, Almond NE, Beacham JA, Brooks RJ, Jones DP, Cooke ED, u. a. The effect of captopril on cutaneous blood flow in patients with primary Raynaud’s phenomenon. *Br J Dermatol.* Dezember 1987;117(6):751–8.
65. Van der Meer J, Wouda AA, Kallenberg CG, Wesseling H. A double-blind controlled trial of low dose acetylsalicylic acid and dipyridamole in the treatment of Raynaud’s phenomenon. *Vasa Suppl.* 1987;18:71–5.
66. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, u. a. Prazosin for Raynaud’s phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000956.
67. De Trafford JC, Lafferty K, Potter CE, Roberts VC, Cotton LT. An epidemiological survey of Raynaud’s phenomenon. *Eur J Vasc Surg.* Juni 1988;2(3):167–70.
68. Ruch DS, Holden M, Smith BP, Smith TL, Koman LA. Periarterial sympathectomy in scleroderma patients: intermediate-term follow-up. *J Hand Surg.* März 2002;27(2):258–64.
69. Ko GD, Berbrayer D. Effect of ceramic-impregnated „thermoflow“ gloves on patients with Raynaud’s syndrome: randomized, placebo-controlled study. *Altern Med Rev J Clin Ther.* August 2002;7(4):328–35.
70. Goodfield MJ, Hume A, Rowell NR. The acute effects of cigarette smoking on cutaneous blood flow in smoking and non-smoking subjects with and without Raynaud’s phenomenon. *Br J Rheumatol.* April 1990;29(2):89–91.

71. Stetter null, Kupper null. Autogenes Training - Qualitative Meta-Analyse kontrollierter klinischer Studien und Beziehungen zur Naturheilkunde. *Forsch Komplementarmed.* 1998;5(5):211–23.
72. Appiah R, Hiller S, Caspary L, Alexander K, Creutzig A. Treatment of primary Raynaud's syndrome with traditional Chinese acupuncture. *J Intern Med.* Februar 1997;241(2):119–24.
73. Cooke ED, Pockley AG, Tucker AT, Kirby JD, Bolton AE. Treatment of severe Raynaud's syndrome by injection of autologous blood pretreated by heating, ozonation and exposure to ultraviolet light (H-O-U) therapy. *Int Angiol J Int Union Angiol.* Dezember 1997;16(4):250–4.
74. Thompson B, Geller NL, Hunsberger S, Frederick M, Hill R, Jacob RG, u. a. Behavioral and pharmacologic interventions: the Raynaud's Treatment Study. *Control Clin Trials.* Februar 1999;20(1):52–63.
75. al-Awami M, Schillinger M, Gschwandtner ME, Maca T, Haumer M, Minar E. Low level laser treatment of primary and secondary Raynaud's phenomenon. *VASA Z Für Gefässkrankh.* November 2001;30(4):281–4.
76. F. Schirra KR. Das trockene Auge: Ein Update über Epidemiologie, Diagnose, Therapie und neue Konzepte. *Ophthalmol.* 2004;101(1).