

Diplomarbeit

TITEL

**Mögliche saisonale Unterschiede in der endothelialen Funktion bei  
Patienten mit primärem und sekundärem Raynaudphänomen**

eingereicht von

**Clara Fazekas**

Matrikelnr.:0433334

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr.med.univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der Universitätsklinik für Innere Medizin

**Klinische Abteilung für Angiologie**

unter der Anleitung von

**Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Brodmann, Marianne**

Zweitbetreuer

**Ass.Dr.med.univ. Hafner, Franz**

Ort,Datum .....

Unterschrift .....



## **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.

### Gleichheitsgrundsatz

Um in dieser Arbeit den Lesefluss nicht unnötig zu stören, wurde auf die schriftliche Verwendung beider Geschlechter (/IN) verzichtet. Es ist jedoch stets die männliche und weibliche Form, Patient und Patientin gemeint.

Graz, am.....

Unterschrift.....

# Inhaltsverzeichnis

- I. Glossar und Abkürzungen
- II. Vorwort
- III. Abstract
- IV. Raynaud-Syndrom
  - primäres Raynaud Syndrom
  - sekundäres Raynaud Syndrom
- V. Sklerodermie
  - SLE und andere Kollagenosen
- VI. diagnostische Möglichkeiten beim Raynaud Syndrom
  - Kapillarmikroskopie
  - Antinukleäre Antikörper
- VII. Therapie des Raynaud Syndroms
- VIII. FMD
  - Untersuchungsablauf
- IX. Studienrationale
- X. Zielsetzung und Methodik
- XI. Ergebnisse
- XII. Diskussion
- XIII. Zusammenfassung
- XIV. Abbildungs und Tabellenverzeichnis
- XV. Literatur
- XVI. Anhang

## **Glossar und Abkürzungen**

|       |  |
|-------|--|
| ABI   | Knöchel-Arm Index  |
| ANA   | Antinukleäre Antikörper  |
| cP    | chronische Polyarthritis   |
| CREST | Calcinosis cutis, Raynaud-Phänomen, Ösophagusmotilitätsstörungen,<br>Sklerodaktylie und Teleangiektasien |
| CTS   | Carpaltunnel-Syndrom   |
| FCDS  | Farbcodierte Duplexsonographie   |
| FMD   | Fluss-medierte Dilatation  |
| IMT   | Intima-Media Dicke   |
| MCTD  | Mixed Connective Tissue Disease (Sharp-Syndrom)  |
| MHz   | Megahertz  |
| MS    | Multiple Sklerose  |
| NO    | Stickstoff-Monoxid   |
| PAH   | Pulmonalarterielle Hypertonie  |
| PF    | Pulmonale Fibrose  |
| PWV   | Pulswellengeschwindigkeit  |
| RA    | Rheumatoide Arthritis  |
| RNP   | Ribonukleoproteine   |
| RP    | Raynaud-Phänomen   |
| RS    | Raynaud-Syndrom  |
| SLE   | Systemischer Lupus erythematoses   |
| SSc   | Sklerodermie   |
| ZNS   | Zentralnervensystem  |

## **Abstract**

### **Are there seasonal variations of endothelial function in patients with Raynaud's phenomenon?**

#### **Background**

Raynaud's phenomenon (Rp) is a frequent disease with geographical and seasonal dependent variety, which is described as pale-growing of the acres, followed by reddish and purple colour. Secondary Rp is, in contrast to primary Rp, a symptom of an underlying disease, especially collagenosis. Secondary Rp can show up in advance of other disease-symptoms for years. Endothelial dysfunction appears very early in the pathogenesis of collagenosis. It is not clear if it underlies seasonal varieties, like the Rp. Flow-mediated dilatation (FMD) represents a validated, noninvasive technique for the assessment of endothelial function. Regarding scleroderma, a reduced FMD was described compared to healthy subjects.

#### ***Patients and method***

Endothelial function was measured with the use of flow mediated dilatation (FMD) of the brachial artery (method described by Celermajer) on 52 patients with Rp (25 primary, 27 secondary) and 20 controls, one time during cold season (october until march) and the other time during warm season (april until september).

#### ***Results***

The average of the two FMD-measurements was 3,9 $\pm$ 3% in secondary Rp, 4,6 $\pm$ 4,6% in primary Rp and 5,5 $\pm$ 2,4% in controls. In all three groups we had a trend towards lower FMD-results in winter than in summer: sec. Rp summer 4,4 $\pm$ 3,2% vs. winter 3,4 $\pm$ 4,4%; prim. Rp summer 5,2 $\pm$ 4,2% vs. winter 4,0 $\pm$ 6,5%; controls summer 6,5 $\pm$ 3,7% vs. winter 4,5 $\pm$ 6,5. There was no statistical significant difference in single groups, nevertheless in all three groups together, we had a significant lower FMD in winter (3,9 $\pm$ 4,9%) in comparison to the summer measurements (5,3 $\pm$ 3,8%), (p=0,029).

### ***Conclusion***

Endothelial dysfunction is present among patients with secondary Raynaud's phenomenon, related to a collagenosis. Furthermore we could describe a seasonal influence on FMD-results in patients with Rp, independent to the kind of Rp, and healthy controls. This leads us to the conclusion, that FMD is generally influenced by seasonal varieties.

## **Zusammenfassung**

### **Gibt es saisonale Schwankungen der Endothelfunktion bei Patienten mit Raynaud-Phänomen?**

#### ***Einleitung***

Das Raynaud-Phänomen (RP) ist eine häufige Erkrankung mit geographisch und saisonal schwankender Prävalenz, gekennzeichnet durch Abblässung der Akren, und nachfolgender rötlicher und livider Verfärbung. Im Gegensatz zum primären RP tritt das sekundäre RP im Rahmen einer ursächlichen Grunderkrankung, vor allem Kollagenose auf. Das RP kann den übrigen Symptomen einer Kollagenose um Jahre vorausgehen. Eine endotheliale Dysfunktion tritt bereits früh in der Pathogenese der Kollagenosen auf. Unklar ist, ob diese, ähnlich dem RP, saisonalen Schwankungen unterliegt.

Die Fluss-mediierte Dilatation ist eine validierte, nichtinvasive Methode zur Bestimmung der endothelialen Funktion. Bei Sklerodermie-Patienten konnte bereits eine reduzierte FMD gegenüber gesunden Probanden nachgewiesen werden.

#### ***Methoden***

Bei 52 Patienten mit RP (25 primär, 27 sekundär) und 20 gesunden Probanden wurde jeweils in der kalten (Oktober bis März) und warmen (April bis September) Jahreszeit die Endothelfunktion mittels flussmediiertes Dilatation (FMD) der A. brachialis (Methode nach Celermajer) bestimmt.

#### ***Ergebnisse***

Der Mittelwert der 2 FMD-Messungen betrug in der Gruppe mit sekundärem RP  $3,9 \pm 3\%$ , bei primärem RP  $4,6 \pm 4,6\%$  und in der Kontrollgruppe  $5,5 \pm 2,4\%$  (n.s.). In allen drei Gruppen konnten wir einen Trend zu niedrigeren FMD-Werten im Winter als im Sommer objektivieren: Sek. RP Sommer  $4,4 \pm 3,2\%$  vs. Winter  $3,4 \pm 4,4\%$ ; prim. RP Sommer  $5,2 \pm 4,2\%$  vs. Winter  $4,0 \pm 6,5\%$ ; Kontrolle Sommer  $6,5 \pm 3,7\%$  vs. Winter  $4,5 \pm 6,5$ . Dieser Unterschied war in den einzelnen Gruppen statistisch nicht signifikant, im Gesamtkollektiv aller 3 Gruppen zusammen konnte jedoch eine

signifikant niedrigere FMD im Winter ( $3,9\pm 4,9\%$ ) gegenüber Sommer ( $5,3\pm 3,8\%$ ) erhoben werden ( $p=0,029$ ).

### ***Schlussfolgerungen***

Es besteht eine gestörte Endothelfunktion bei Patienten mit sekundärem Raynaud-Phänomen im Rahmen einer Kollagenose. Weiters konnten wir nachweisen, dass jahreszeitliche Temperaturschwankungen die FMD-Ergebnisse bei Patienten mit RP, unabhängig von der Art des RP, als auch bei gesunden Probanden, beeinflussen. Das veranlasst zu der Überlegung diese saisonalen Schwankungen der FMD in zukünftigen Studien mehr zu berücksichtigen.

## Raynaud-Syndrom

Das Raynaud-Syndrom (RS) wurde erstmals 1862 von Maurice Raynaud beschrieben. Man unterscheidet zwischen einem primären und einem sekundären Raynaud-Phänomen. Im Unterschied zum primären RS treten die sekundären Formen im Rahmen einer ursächlichen Grunderkrankung auf. Die Begriffe Raynaud-Syndrom (RS) und Raynaud-Phänomen (RP) können synonym verwendet werden. Beide beschreiben die Klinik, welche durch Minuten bis Stunden dauernde, wiederkehrende Episoden von Gefäßspasmen der Akren bedingt ist. Durch diese Gefäßspasmen kommt es zum Bild des sogenannten „Tricolore-Phänomens“, welches durch Abblässung, folgender rötlicher und schließlich livider Verfärbung der Akren gekennzeichnet ist.

Die Prävalenz des Raynaud-Syndroms schwankt zwischen 3% - 16%, was an den unterschiedlichen Definitionskriterien der Studien liegt. (1) Unter anderem gibt es große geographische Variationen, die hinweisend für die Beeinflussung des Raynaud-Syndroms durch Klimaeinflüsse sind. (2) Beispielweise zeigte eine Untersuchung eine Raynaud - Häufigkeit von 5% in der Bevölkerung von Charleston, USA (durchschnittliche Jahrestemperatur 18°C) und von 16,8% in Tarentaise, Savoyen, Frankreich (durchschnittliche Jahrestemperatur 10°C).

Verschiedene Untersuchungen zeigen unterschiedliche Prävalenzdaten in Abhängigkeit von der herrschenden Temperatur, so liegt die Prävalenz in Spanien zwischen 3,75 und 4%(3), während sie in England und Schweden, Länder mit einem durchschnittlich kälterem Jahresschnitt bei 16% liegt. (4) Kälte könnte demnach nicht nur den Auslöser, sondern möglicherweise auch einen ätiologischen Faktor bei primärem Raynaud-Syndrom darstellen. Die letzten Jahre haben vermehrt Aufschluss über die pathophysiologischen Mechanismen der Erkrankung gegeben, diese sind jedoch noch nicht endgültig geklärt. (5)

Es besteht ein klarer Zusammenhang zwischen dem Raynaud-Syndrom und einer positiven Familienanamnese, Kälteexposition, sowie zum weiblichen Geschlecht, mit einer vier bis fünfmal höhere Assoziation zum weiblichen Geschlecht.

## **Primäres Raynaud Syndrom**

Das primäre Raynaud-Syndrom ist die weitaus häufigere Form, dieses gilt als Ausschlußdiagnose und zeichnet sich durch eine reversible Verfärbung der Akren, insbesondere der Finger und/oder Zehen aus.

Als Musterbeispiel gilt das in mehreren Studien als häufig auftretend beschriebene „Trikolorephänomen“. (6) Man unterscheidet dabei drei Phasen des Anfalls: eine primäre Weißfärbung durch Ischämie der Akrenarterien, eine folgende Zyanose und daraufhin eine Rötung, durch reaktive Vasodilatation ausgelöst.

Signifikant häufiger als beim primären RS wurde dieses klassische Trikolorephänomen mit allen 3 Phasen der Hautverfärbung im Rahmen des sekundären Raynaud-Phänomens beschrieben.

Die Häufigkeit dieses klassischen Trikolorephänomens im Rahmen des RS wird überschätzt. Laut Goldman et al. (6) kam es bei einer Patientengruppe von 889 Patienten mit Raynaud-Syndrom in nur 19,1% zu einem Trikolorephänomen mit Ischämie, Zyanose und reaktiver Rötung der Akren, wobei dieses Bild bei Frauen und sekundärem Raynaud-Phänomen etwas häufiger beobachtet wurde. (Tab. 1)

Im Gegensatz hierzu kommt es in 39% zu einer alleinigen Weißfärbung, zu einer Blau- mit folgenden Rotfärbung in 19,3%, nur Blaufärbung in 7,6%, eine Blau-Rot Sequenz kommt in 3,7% und eine Weiß-Rot Sequenz in 9,1% der Fälle vor.

Als Begleitsymptomatik werden meist Taubheit, Schmerz, Parästhesien und ein Gefühl der muskulären Schwäche in den betroffenen Fingern angegeben. (7) Diese Parästhesien, Hypästhesien und Dysästhesien können auf die begleitende Beeinträchtigung der nervalen Funktion durch die akrale Ischämie erklärt werden. Limitierend ist für die Patienten häufig weniger das klinische Bild der Hautverfärbung der Finger, sondern vor allem diese Ischämie-induzierten Beeinträchtigungen akraler Hautnerven.

|  | Primäres Raynaud-Syndrom  | Sekundäres Raynaud-Phänomen  |
|--|---|--|
| <b>Befallsmuster der Akren</b>                               | symmetrisch, meist ist bei Befall der Hände der Daumen ausgespart | asymmetrisch, auch Daumen können betroffen sein  |
| <b>Rattenbissnekrosen</b>                                    | selten vorhanden  | häufig vorhanden   |
| <b>Trikolorephänomen, Weiß - Blau - Rotfärbung der Akren</b> | etwas seltener  | etwas häufiger   |
| <b>Trigger</b>   | Auftreten ist meist Stress u./o. Kälte assoziiert                 | Auftreten ist hauptsächlich auf die Grunderkrankung zurückzuführen   |
| <b>systemische Allgemeinreaktion</b>                         | keine vorhanden   | je nach Grunderkrankung; Entzündungen der Gelenke mit Gelenksschmerzen, Fieber, Abgeschlagenheit, Befall innerer Organe, Hauteffloreszenzen usw. |
| <b>Endothelzellaktivierung</b>                               | ja  | ja   |
| <b>struktureller Verschluss</b>                              | nein  | ja   |
| <b>digitale Nekrose</b>                                      | selten  | häufig   |
| <b>α2-adrenerge Aktivität</b>                                | hoch  | hoch   |

Tab. 1: Klinische Unterschiede zwischen primärem und bei sekundärem Raynaud-Phänomen.

Für das primäre Raynaud-Syndrom ist der stets symmetrische Befall der Akren charakteristisch.

Am häufigsten ist ein Befall der Finger und der Zehen, wobei die Daumen eher seltener betroffen sind als die übrigen Finger.

Es sind jedoch auch Verfärbungen der Ohrläppchen und Nasenspitze im Rahmen des Raynaud-Phänomens beschrieben. Die Reaktion tritt typischerweise episodisch auf, getriggert durch Faktoren wie Kälte, Stress oder Angst.

Das primäre Raynaud-Syndrom ist im Sinne einer rein funktionellen Störung der Kapillaren der Akren anzusehen, wobei keine hierfür ursächliche Grunderkrankung vorliegt.

In der Regel besteht ein negativer oder niedriger Autoantikörpertiter der Antinukleären Antikörper (ANA), eine normale Blutsenkungsgeschwindigkeit und ein unauffälliges kapillarmikroskopisches Bild. Im Gegensatz zum sekundären Raynaud-Phänomen kommt es nur selten zu digitalen Nekrosen oder Ulzerationen.

Mehrere Studien haben darauf hingewiesen, dass sich das primäre Raynaud-Syndrom weitaus häufiger vor dem 30. oder 40. Lebensjahr manifestiert, in nur 27% wird eine Manifestation nach dem 40. Lebensjahr beschrieben. (8)

Im Gegensatz zu diesen Daten fand eine rezentere Studie an 900 Patienten mit RS keinen Unterschied bezüglich des Erkrankungsalters bei primärem und sekundärem Raynaud-Phänomen. Hier ist der Beginn der Symptome bei allen Patienten mit 39,5 +/- 16,9 Jahren angegeben. (9) In Zusammenschau der vorliegenden Daten ist jedoch ein mittleres Alter von 39,5 Jahren für die Erstsymptomatik bei primärem RS unwahrscheinlich. Die gegensätzliche Studienlage könnte dadurch erklärt werden, dass Personen, welche aufgrund von Nervenirritationen und degenerativen Gelenksveränderungen ein Raynaud-Phänomen entwickeln, noch zur Gruppe des primären RS gezählt wurden, da hier keine entzündliche Systemerkrankung zugrunde liegt. Da diese degenerativen Veränderungen häufiger im höheren Lebensalter auftreten, ist es möglich, dass sich abhängig von der jeweiligen Definition des Raynaud-Syndroms das mittlere Erkrankungsalter nach oben verschiebt.

Betrachtet man die Patientengruppe mit primärem RS ohne Vorliegen degenerativer Gelenksveränderungen, so treten die ersten Symptome dieser Patienten in der Regel vor dem 30., häufig sogar schon vor dem 20. Lebensjahr auf.

Studien, die dem Erkrankungsverlauf der Patienten mit initialer Diagnose eines primären Raynaud-Syndroms nachgingen, zeigten, dass bei einem Teil des Patientenkollektives im Laufe der Untersuchungen zusätzliche klinische Hinweise für eine Kollagenose auftraten. (10)

Dies zeigt, dass das Raynaud-Phänomen häufig eines der ersten Anzeichen einer Systemerkrankung darstellen kann und rechtfertigt somit auch die aufwändige Untersuchung in der Abklärung dieser Beschwerden.

Insbesondere in den ersten beiden Jahren nach Beginn der Symptomatik können weitere Veränderungen hinzukommen, welche den Rückschluss auf ein sekundäres Raynaud-Phänomen zulassen.

Man geht aber nun davon aus, dass der Übergang von einem primären Raynaud-Syndrom in ein sekundäres Raynaud-Phänomen weitgehend unwahrscheinlich ist, sofern keine weiteren klinischen oder serologischen Veränderungen im Laufe von zwei Jahren auftreten. (11)

## **Sekundäres Raynaud-Phänomen**

Im Gegensatz zum primären RS tritt die erste Symptomatik bei Patienten mit sekundärem Raynaud-Phänomen meist erst jenseits des 30. Lebensjahres auf, wobei die Anfälle als äußerst stark und schmerzhaft beschrieben werden. (12)

Das sekundäre Raynaud-Phänomen tritt in Assoziation mit einer für die Beschwerdesymptomatik ursächlichen Grunderkrankung auf, wobei hier Erkrankungen aus dem Formenkreis der Kollagenosen im Vordergrund stehen. Beispiele dieser entzündlich autoimmunologisch bedingten Bindegewebserkrankungen sind Sklerodermie (SSc), in ihrer diffusen und akral limitierten Form, systemischer Lupus erythematoses (SLE), Sjögren Syndrom, Dermatomyositis, sowie Mischkollagenosen, welche auch als Sharp Syndrom (=Mixed connective tissue disease, MCTD) bezeichnet werden. Als weitere rheumatische Ursache des sekundären Raynaud-Phänomens ist die rheumatoide Arthritis (RA) zu erwähnen. Verfärbungen der Akren im Sinne eines Raynaud-Phänomens werden bei Patienten mit Sklerodermie in 90% der Fälle beschrieben.

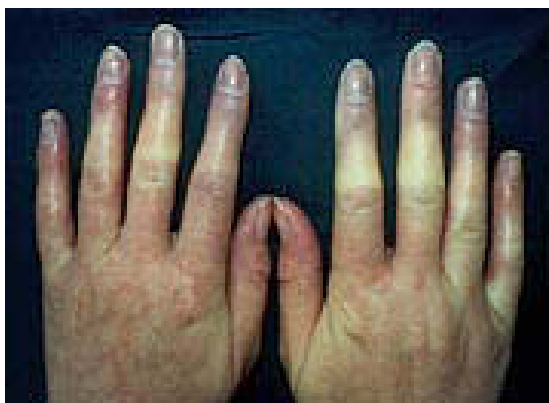


Fig. 1.: [www.sana-krankenhaus.de](http://www.sana-krankenhaus.de)

Raynaud-Syndrom einer Sklerodermie Patientin

Bei SLE sind die Patienten in 10-45%, bei Sjögren-Syndrom in 30%, bei Dermatomyositis in 20% und bei rheumatoider Arthritis in 10-20% von einem Raynaud-Phänomen betroffen. (13) (Tab. 2)

| Grunderkrankung           | SSc    | SLE    | Sjögren | Dermatomyositis | Rheumatoide Arthritis |
|---------------------------|--------|--------|---------|-----------------|-----------------------|
| Inzidenz Raynaud-Phänomen | 80-90% | 10-45% | 30 %    | 20 %            | 10-20%                |

Tab. 2: Inzidenz des sekundären Raynaud-Phänomens in Abhängigkeit der einzelnen immunologischen Grunderkrankungen.

Zu den Ursachen eines sekundären Raynaud-Phänomens zählen neben immunologischen Grunderkrankungen des Weiteren Vibrationsschäden, traumatische Schädigungen der Akren sowie der zuführenden Gefäßstrombahn, degenerative Gelenksveränderungen, Nervenschädigungen wie das Carpaltunnel-Syndrom (CTS), hämatologische Systemerkrankungen und die Einnahme einer Vielzahl an Medikamenten, wie Ergotamin, Beta-Blocker und orale Antikonzeptiva. Der Zusammenhang von Vasospasmen und Medikamentengabe, insbesondere Chemotherapeutika wurde ebenfalls wiederholt beschrieben. (14)

Zusammenfassend wird festgehalten, dass das sekundäre Raynaud-Phänomen auf dem Boden einer systemischen Grunderkrankung entsteht. Eine Assoziation wurde für Kollagenosen zweifelsfrei belegt. Das Raynaud-Phänomen kann bei einer Vielzahl der Patienten als Frühsymptom einer Erkrankung im Rahmen einer Kollagenose angesehen werden und dieser Systemerkrankung um Monate bis Jahre vorangehen.

## **Sklerodermie**

Die Prävalenz für das Raynaud-Phänomen bei Sklerodermie wird in mehreren Studien unterschiedlich angegeben, in einer Metaanalyse aus insgesamt 20 Studien wird die Prävalenz dieser akralen Symptomatik bei Sklerodermie mit 80,9% angegeben. (15)

Die systemische Sklerose ist eine entzündliche, systemische Bindegewebserkrankung unklarer Ätiologie. Sie wird zu den nichtorganspezifischen Autoimmunkrankheiten gerechnet, geht mit Entzündung und Fibrose einher und befällt Haut, Blutgefäße, oftmals auch Lunge, Magen-Darm Trakt, Niere, Herz und Bewegungssystem.

Die Inzidenz der systemischen Sklerose wird auf 0,2-2 Neuerkrankungen pro 100.000/ Jahr gerechnet, wobei Frauen 3- bis 4-mal häufiger betroffen sind.

Man unterscheidet klinisch zwischen einer systemischen Sklerose mit diffusem Befall (diffuse SSc) und einer systemischen Sklerose mit limitiertem Hautbefall (limited SSc), diese Form ist weitgehend mit dem sogenannten CREST-Syndrom ident.

Bei der limitierten Form ist der Hautbefall, wie es der Name vermuten lässt, vorwiegend auf die Akren beschränkt, eine Hautbeteiligung im Stammbereich tritt nicht auf.

Das CREST-Syndrom ist charakterisiert durch Kalkablagerungen der Haut im Sinne einer Calcinosis cutis, Raynaud-Phänomen, Ösophagusmotilitätsstörungen, Sklerodaktylie und Teleangiektasien. (16) Den derzeit gültigen Definitionskriterien zufolge wird primär nur mehr zwischen der akral limitierten und der systemischen Form der Sklerodermie unterschieden, auf die Verwendung des Begriffes „CREST-Syndrom“ wird verzichtet. (17)

In der Pathogenese der Sklerodermie können bereits sehr früh Gefäßschäden nachgewiesen werden. Diese Veränderungen können prinzipiell in allen Organsystemen auftreten. Welche ursächlichen Faktoren die Gefäßschäden bewirken ist derzeit noch nicht ausreichend bekannt. Vermutet werden autoimmunologische Prozesse, diese Hypothese wird unterstützt durch das frühe Auftreten einzelner Autoantikörper gegen Kernsubstanzen (ANA). Ganz am Anfang stehen auch Endothelzellschäden. So steht zu Beginn der Endothelschädigung eine Störung der Zellarchitektur der Endothelschicht, dadurch treten Lücken zwischen einzelnen endothelialen Zellen auf, das Zytoplasma vacuolisiert, die Integrität der Endothelmembran wird gestört.

Schließlich führen begleitende Prozesse zu einer Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen und Perizyten, welche vor allem kleinere Gefäße umgeben.

Verschiedene Zytokine beeinflussen die Proliferation dieser Zellen sowie die Aktivierung von Fibroblasten, welche durch eine vermehrte Produktion und Ablagerung von Kollagen und anderen Matrix-Bestandteilen zu der überschießenden Fibrosierung führen. Durch den Prozess der Fibrosierung sowie die Obliteration der Gefäße, welche durch komplexe intimale Läsionen, lokale Thrombenbildung und Proliferation bedingt ist, kommt es im jeweiligen Versorgungsgebiet zur Hypoxie. Diese Hypoxie unterhält einen sog. „Teufelskreislauf“, da Hypoxie sowohl die Endothelzellschädigung als auch die begleitenden Umbauvorgänge weiter verstärkt.

Das Raynaud Phänomen tritt bereits früh in der Pathogenese dieser Erkrankung auf, meist noch bevor es zur auffälligen Fibrosierung der Haut kommt (Fig. 2).

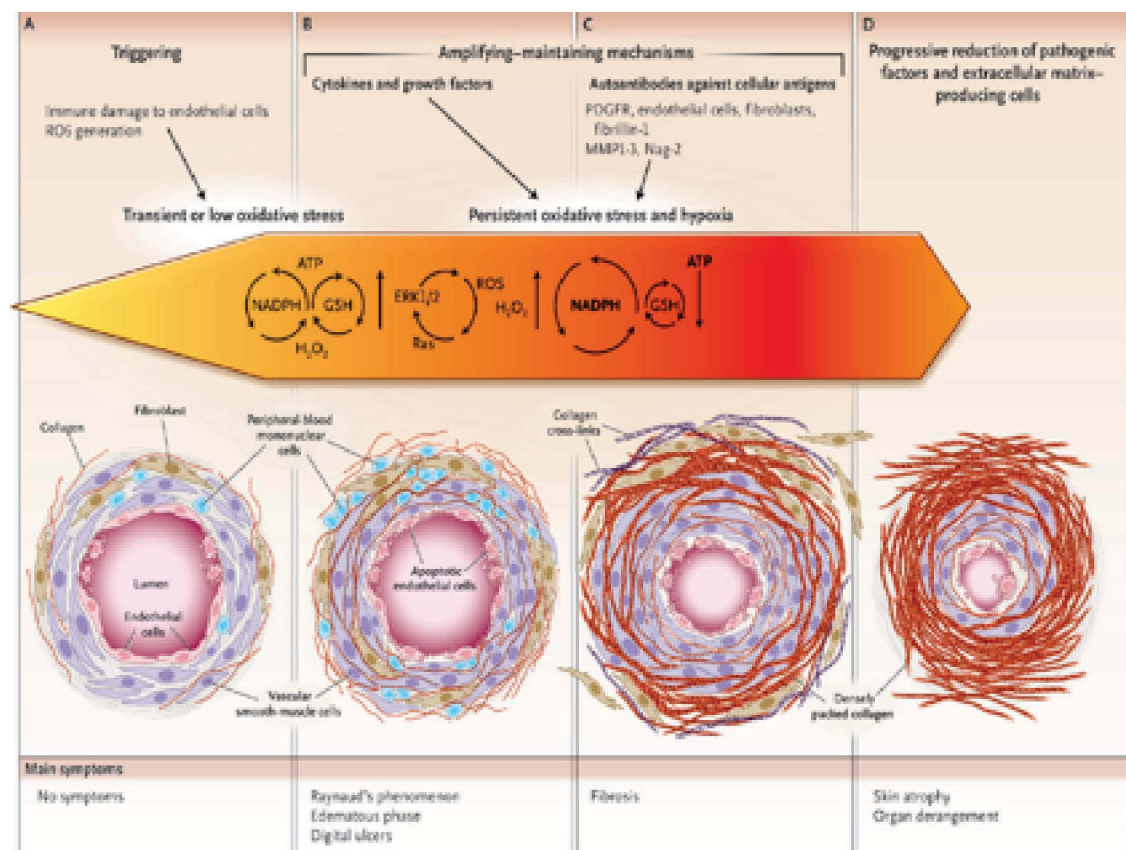


Fig. 2: Pathogenese Sklerodermie; modifiziert nach: Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma – Mechanisms of disease. N Engl J Med. 2009;360:1989-2003

Die Klinik der Sklerodermie-Patienten ist geprägt durch die durch Verdickung der Haut hervorgerufenen Schäden und vaskulären Störungen.

Oftmals fällt gerade eine systemische Sklerose mit limitierter Hautbeteiligung in den ersten Jahren durch vaskuläre Probleme (Raynaud-Symptomatik, digitale Ulzera) (Fig.3) auf.



Fig. 3  
www.journalmed.de  
Progressive systemische  
Sklerodermie:  
"Rattenbissnekrose"

Die erwähnte Pathogenese erklärt aufgrund der frühen vaskulären Beteiligung, warum das Raynaud-Syndrom häufig das Erstsymptom einer systemischen Sklerose darstellt. Bei nur ca. 5% der Patienten mit systemischer Sklerose entwickelt sich kein Raynaud-Phänomen.

Im Rahmen aller Systemerkrankungen (Sklerodermie, SLE und viele mehr) treten relativ früh vaskuläre Störungen auf. Damit tritt das sekundäre Raynaud-Phänomen meist als Erstsymptom dieser Gefäßschädigung in den Vordergrund.

Durch frühe Zuordnung des RS zu einer Grunderkrankung, kann man somit eine frühe Therapie einleiten und mögliche Folgeschäden frühzeitig verhindern.

Im Rahmen von Kollagenosen, die die Hauptursache beim Auftreten eines sekundären Raynaud-Syndroms darstellen, treten multiple Organschäden auf. Sogar bei der limitierten Form der Sklerodermie kommt es beispielsweise in bis zu 15% der Fälle zu einer pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH). (18)

Als weitere Organkomplikation wurde früher die sogenannte „scleroderma renal crisis“ gefürchtet. Diese beschreibt ein akutes Nierenversagen, welches häufig mit einer arteriellen Hypertonie und hypertensiven Krise ohne vorbestehende manifeste Nierenerkrankung verbunden ist. (19)

Assoziiert ist diese Komplikation mit der Verwendung höherer Dosen von Steroiden, wobei aus diesem Grunde bei SSc derzeit Cortisondosen über 7,5mg Prednisolon pro Tag nicht verwendet werden sollten.

Seit dem Einsatz von ACE-Hemmern in der Therapie renaler Beteiligung ist die Inzidenz der scleroderma renal crisis deutlich zurückgegangen. Generell sind im Rahmen der Kollagenosen das Bindegewebe der Lunge, der Nieren, der Speiseröhre und des Herzens gefährdet. Die Lungenbeteiligung ist heute die häufigste Todesursache der systemischen Sklerose, wobei zwei verschiedene Veränderungen voneinander unterschieden werden: die pulmonale Fibrose (PF) und die PAH.

Die PAH kann einerseits allein durch die vaskulären Veränderungen im Rahmen der Sklerodermie bedingt sein, auf der anderen Seite können jedoch auch Myocardbeteiligungen mit gestörter linksventrikulärer Funktion und die PF selbst zu einer sekundären PAH führen.

Trotz Verwendung verschiedenster vasodilatierender Substanzen wie Prostanoiden, Endothelinantagonisten und Phosphodiesterase-Hemmer hat die PAH jedoch, wie bereits erwähnt, eine schlechte Prognose und stellt derzeit häufig die Todesursache der Patienten mit SSc dar.

## **SLE und andere Kollagenosen**

### **Systemischer Lupus erythematosus (SLE)**

Bei SLE klagten die Betroffenen meist über Rheuma-ähnliche Gelenkschmerzen, Fieber, Abgeschlagenheit und Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht. Auf der Haut bilden sich oft Erytheme, mitunter im Gesicht als sogenanntes „Schmetterlingserythem“, welches für diese Erkrankung pathognomonisch ist. Es können Entzündungen der Gelenke, von Herz, Lungen, Nieren und Hirn entstehen. Die Gefahr dabei liegt insbesondere im Multi-Organversagen.

Auch schwere Organschäden, wie Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom, Herzklappenschäden, Thromboembolien, Knochennekrosen und Lungenfibrosen sind bei SLE beschrieben.

## **Sjögren-Syndrom**

Das Sjögren-Syndrom wird beschrieben als eine chronische Autoimmunerkrankung der exokrinen Drüsen mit bislang noch ungeklärter Ätiologie. In Europa wird die Häufigkeit des Sjögren-Syndroms im Alter über 50 Jahren mit 1-3% angegeben. Wie bei den meisten Autoimmunerkrankungen besteht ein Ungleichgewicht in der Geschlechterverteilung, Frauen sind hier 9x häufiger betroffen als Männer.

Die entzündliche lymphozytäre Infiltration der Speichel- und Tränendrüsen führt wegen verminderter Produktion von Tränenflüssigkeit und verminderter Speichelproduktion zu den Leitsymptomen Keratoconjunctivitis sicca und Xerostomie.

Weitere klinische Symptome sind eine bilaterale und indolente Parotisschwellung, Lichtscheu, Arthralgien, Gelenkschwellungen, Dyspnoe, Hautvaskulitiden und erhöhte Infektanfälligkeit.

Bei 10-20% der Patienten mit Sjögren-Syndrom wird auch eine Infiltration extraglandulärer Organe beschrieben, was als Indikator für die Entwicklung eines Non-Hodgkin-Lymphoms angesehen wird. (20)

Das Sjögren-Syndrom wird sowohl in eine isolierte, primäre Form, als auch in eine sekundäre, durch andere Autoimmunerkrankungen (z.B. SLE, MS, cP usw.) hervorgerufene Form unterteilt.

Nach der chronischen Polyarthritid zählt das Sjögren-Syndrom zu der zweithäufigsten entzündlichen rheumatischen Erkrankung.

35% der Patienten, die am Sjögren-Syndrom erkranken, klagen über eine Raynaud-Symptomatik, welche wie im Rahmen der Sklerodermie dem Ausbruch der Erkrankung um Jahre voraus gehen kann.

## **MCTD (Mixed connective tissue disease)**

Die MCTD, auch als Overlap-Syndrom bezeichnet, oder Sharp-Syndrom genannt, wird charakterisiert durch Symptome des SLE, der systemischen Sklerose und der Dermatomyositis, sowie durch Nachweis von Autoantikörpern gegen bestimmte Ribonukleoproteine (anti U1n-RNP).

Das Krankheitsbild kann je nach Schwere der beteiligten Symptome sehr variieren.

Die Prävalenz wird auf 10 pro 100 000 geschätzt, am Häufigsten tritt sie im 4. Lebensjahrzehnt auf und auch hier dominiert das weibliche Geschlecht gegenüber Männern mit einem Verhältnis von 7:1 bis 9:1.

Die Hauptkriterien zur Klassifikation einer MCTD sind schwere Myositis, Lungenmanifestation, geschwollene Hände oder Sklerodaktylie und der Nachweis spezifischer Anti-U1RNP-Antikörper.

Auch dieser Erkrankung geht oft jahrelang eine Raynaud Symptomatik voraus, diese ist mit 85% zum Zeitpunkt der Krankheitsmanifestation das häufigste Symptom überhaupt. Weitere Symptome der MCTD sind bedingt durch gastrointestinale Beteiligungen wie Dysmotilitäten (Meteorismus, Obstipation, Refluxösophagitis), Nierenmanifestationen (Niereninsuffizienz, Proteinurie mit Ödemen), Beteiligung der Muskulatur (Myalgien, Muskelschwäche) und des ZNS.

### **Diagnostische Möglichkeiten beim Raynaud-Syndrom**

Aufgrund der Organbeteiligungen im Rahmen dieser Systemerkrankungen ist die Mortalitätsrate beim sekundären Raynaud-Phänomen entsprechend hoch und nicht mit der Gefährlichkeit des primären Raynaud-Syndroms zu vergleichen. Da es beim primären Raynaudsyndrom nicht zu manifesten Gefäßschäden kommt, ist eine durch Organbeteiligung nicht vorhanden und die Krankheitssymptome sind lediglich Ausdruck einer funktionellen Störung. Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer Früherkennung und rechtfertigt den hohen diagnostischen Aufwand in der Abklärung bei Patienten mit Raynaud-Phänomen.

An erster Stelle steht bei Patienten mit Raynaud Symptomatik eine eingehende Anamnese, die den Ablauf der Anfälle, Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme einschließt. Zusätzlich werden Symptome, welche auf eine Kollagenose hinweisen, erfasst. Hierzu zählen Beschwerden im Rahmen der Organbeteiligung der Kollagenosen, wie Atemnot, trockene Augen, trockener Mund, Schluckbeschwerden, Meteorismus, Bauchschmerzen bis hin zu Harn- und Stuhlinkontinenz.

Ausserdem wird eine genaue körperliche Untersuchung (physikalischer Status) inklusive klinischer Beurteilung der Durchblutungssituation (sog. angiologischer Status) durchgeführt.

Zur Unterscheidung zwischen primären und sekundären Formen des Raynaud-Phänomens dienen weiters immunologische Tests mit Bestimmung der Antikörper gegen Kernsubstanzen (ANA) sowie die Kapillarmikroskopie (Tab. 3). Mittels Kapillarmikroskopie und ANA Nachweis, der jedoch von einer bestimmten Titerhöhe abhängt, können bereits über 90% der Patienten mit systemischer Sklerose richtigerweise dieser Kollagenose zugeordnet werden. (21)

Beim sekundären Raynaud-Phänomen, sind Autoantikörper, besonders ANA, häufig erhöht und die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist erhöht. Für jede Form der Kollagenose gibt es spezifische Subgruppen der ANA's. Beim Vorhandensein dieser typischen Untergruppen ist die Diagnose gesichert.

Typisch sind auch die häufig bereits bei der Erstuntersuchung vorhandenen digitalen Nekrosen, sogenannten Rattenbißnekrosen und im Gegensatz zum primären Raynaud-Syndrom ist der Befall der Hände und/oder Füße meist asymmetrisch.

| Eigenschaften                               | Primäres Raynaud-Syndrom     | Sekundäres Raynaud-Syndrom |
|---|------------------------------|----------------------------|
| assoziierte Grunderkrankung                 | nein                         | ja                         |
| Alter                                       | häufig jünger als 30 Jahre   | häufig älter als 30 Jahre  |
| Kapillarmikroskopie - pathologisches Muster | nein                         | ja                         |
| Befallsmuster                               | Symmetrisch                  | Asymmetrisch               |
| Allgemeinsymptome                           | Nicht vorhanden              | Häufig vorhanden           |
| Symptome durch Organbeteiligung             | Nicht vorhanden              | Häufig                     |
| Autoantikörper - Immunserologie             | negativ oder niedriger Titer | Häufig erhöht              |
| Kapillarmikroskopie                         | Unauffällig                  | Pathologisch               |
| BSG   | Normal                       | Erhöht                     |
| Akrale Minderperfusion                      | Nur im Anfall                | Teilweise fixiert          |

Tab. 3: Differentialdiagnostische Merkmale des primären und sekundären RS.

### **Kapillarmikroskopie:**

Die Untersuchung der Fingerkapillaren erfolgt mittels eines Auflichtmikroskops, wobei im Bereich der Nagelwurzel die Kapillaren beurteilt werden können. Beurteilt wird die Form, Größe und Anzahl der Kapillaren, zusätzlich erlaubt diese Untersuchung eine Bestimmung des Flussmusters bis hin zu kapillären Thrombosierungen dilatierter Kapillaren.

Normalerweise sind diese Kapillaren als regelmäßig aneinandergereihte Haarnadel-Schleifen von Kapillaren darstellbar. Vereinzelt kleinere Dilatationen sowohl des afferenten, als auch des efferenten Schenkels sind möglich und gelten primär noch nicht als pathologisch

Beim sekundären Raynaud-Phänomen gibt es eine deutliche Kapillarpathologie; diese können pathologisch groß und torquiert sein, sogenannte „Megakapillaren“, teilweise kommt es zu fokalen Kapillarektasien und Einblutungen, welche manchmal bereits makroskopisch im Bereich des Nagelhäutchens als Mikroblutungen vorgefunden werden können. Besonders im Rahmen der Sklerodermie wird eine Rarefizierung der Kapillardichte, größere Abschnitte sind gefäßfrei, sowie das Auftreten von Mikroaneurysmen beschrieben. Wiederum gilt, daß es den einzelnen Kollagenosen typische Kapillarmuster in der Kapillarmikroskopie zugeordnet werden können. Im Gegensatz dazu zeichnet sich das primäre Raynaud-Syndrom im anfallsfreien Intervall durch einen kapillarmikroskopischen Normalbefund aus.

Im Anfall, sowie in der Provokation durch einen Kältereiz, kommt es hier zu einem passageren Verschwinden der Schlingen, oder sie sind sehr dünn und mit deutlich verlangsamter Strömung darzustellen. Dies ist bedingt durch den lokalen Gefäßspasmus im Rahmen des Raynaud-Phänomens. (22)

### **Antinukleäre Antikörper (ANA)**

ANA's sind organunspezifische Autoantikörper, die mit verschiedenen Zellkernbestandteilen reagieren. Sie haben im Besonderen in der Diagnostik und Differenzierung von Kollagenosen einen hohen Stellenwert.

Der ANA-Titer wird im Serum gemessen und hat meist einen Wert von kleiner 1:80. Er kann physiologisch im Rahmen einer Entzündung erhöht sein, aber auch pathologisch,

und hier ist er von besonderer Bedeutung, im Rahmen von Kollagenosen sowie Lebererkrankungen und Borreliose. Nachgewiesen werden die ANA mittels der indirekten Immunofluoreszenz.

Je nach Reaktion der Autoantigene (dsDNA, Histone, extrahierbare nukleäre Antigene, wie U1RNP, Ro/SS-A, La/SS-B, Scl70, und viele mehr) mit den entsprechenden Autoantikörpern ergeben sich unterschiedliche Muster in der indirekten Immunfluoreszenz, was auf bestimmte Krankheitsentitäten hinweist.

Bei den Zellkernmustern werden homogene, membranäre, grob- und feingranuläre, nukleoläre und einige andere Zellkernmuster unterschieden. (Fig.4)

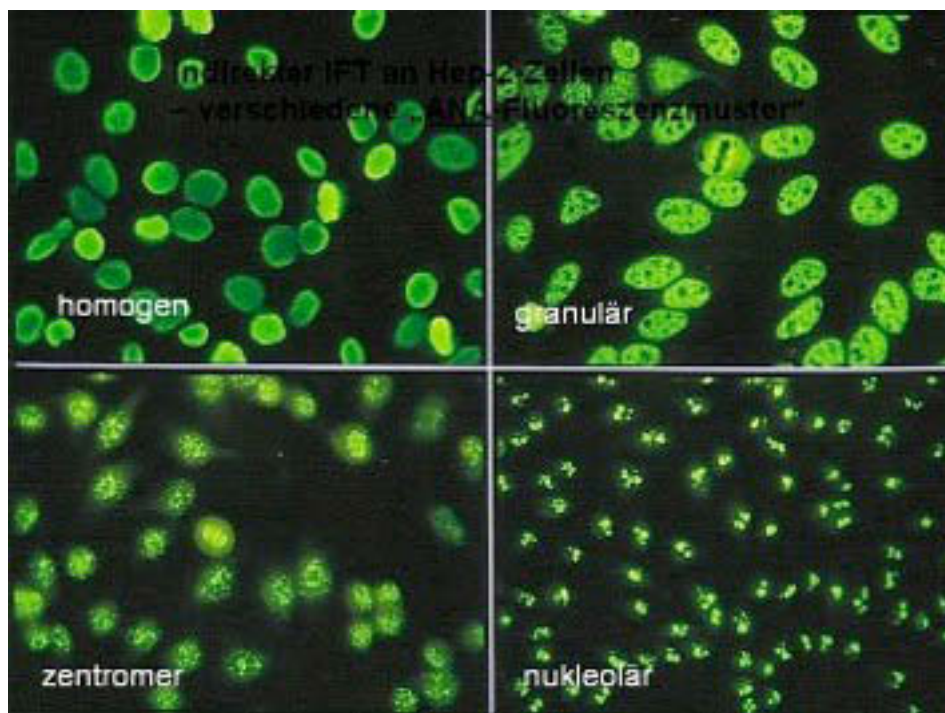


Fig.4: [www.med.uni-magdeburg.de/fme/khaut/autoimm1.php](http://www.med.uni-magdeburg.de/fme/khaut/autoimm1.php)

Antinukleäre Antikörper in der Diagnostik von Autoimmunerkrankungen

Die Bezeichnung der Autoantigene ergibt sich aus deren biochemischer Herkunft (zB DNA, Histone..), der Krankheitsassoziation (zB SS-A, SS-B, Scl70), Lokalisation (zB Zentromer, Spindelpol) oder den Anfangsbuchstaben von Patienten, deren Serum erstmals zum Nachweis des Autoantigens gedient hatte (zB Sm, Ro, La).

Die Subgruppen, die zur Erkennung von Kollagenosen am Wichtigsten sind, sind unter anderem CENP-B, Scl-70, Ro/La, anti ds-DNA und U1RNP-AK .

Hohe Anti-U1RNP Titer sind insbesondere bei Patienten mit MCTD (100%) nachweisbar. Aber auch bei SLE ist der Titer bei 30-40% der Patienten signifikant erhöht, sowie bei anderen Kollagenosen wie Sklerodermie und Polymyositis. Anti-Ro/SS-A Antikörper und Anti La/SS-B-Antikörper weisen besonders beim primären Sjögren-Syndrom in bis zu 88-96% hohe Titer auf. Anti-Scl-70 Antikörper gelten als Marker der systemischen Sklerose, hier sind sie bei 20-59% positiv. (Tab.4)

| Diagnose:<br>Autoantikörper | SLE      | MCTD | Systemische<br>Sklerose | Sjögren-<br>Syndrom | primäre<br>Vaskulitiden |
|-----------------------------|----------|------|-------------------------|---------------------|-------------------------|
| ANA                         | +++      | +++  | +++                     | +++                 | +/-                     |
| U1RNP                       | ++       | +++  | +                       | +                   | -                       |
| Ro/SS-A                     | ++       | +    | +                       | +++                 | -                       |
| La/SS-B                     | ++       | +    | +                       | +++                 | -                       |
| Scl70                       | -        | -    | +++                     | -                   | -                       |
| ANCA                        | +(pANCA) | -    | -                       | -                   | +++                     |

Tab.4: Differentialdiagnostische Bedeutung der Autoantikörper bei rheumatischen Erkrankungen.

Die Zusammensetzung aus Muster der indirekten Immunofluoreszenz, die Höhe der einzelnen Titer, sowie deren Kombination, geben einen wertvollen, entscheidenden Hinweis auf die zugrundeliegende Erkrankung.

Die Entscheidung, welche weiteren diagnostischen Maßnahmen notwendig sind, resultiert aus der Anamnese und dem aktuellen klinischen Befund. Zu diesen Untersuchungsmethoden im Rahmen des Raynaud-Phänomens zählen nichtinvasive Methoden wie die Dopplerdruckmessung der distalen Unterarmarterien, die optische Pulsoszillographie zur Beurteilung der akralen Perfusion und bildgebende Methoden wie Duplexsonographie (FCDS) und MR-Angiographie der Handarterien.

Vor allem die optische Pulsoszillographie erleichtert die Differenzierung zwischen einer funktionellen Minderperfusion, bedingt durch Gefäßspasmen, und fixierter akraler Minderperfusion, bedingt durch strukturelle Gefäßschädigungen.

## **Therapie**

Obwohl das Raynaud-Phänomen eine häufige Erkrankung ist, sind bislang nur wenige Therapiekonzepte ausreichend evidenzbasiert.

Insbesondere durch die hohe Placebo-Ansprechrage, die in kontrollierten Studien in Bezug auf Schwere und Frequenz der Attacken bis zu 40% beträgt, ist die Beurteilung der Wirksamkeit einer Medikation erschwert. (23)

Drei Therapiekonzepte werden derzeit angewendet.

1) Zur supportiven, nicht-pharmakologischen Therapie zählt in erster Linie der Kälteschutz, nicht nur der Extremitäten sondern des ganzen Körpers. Weiters werden aufgrund der Assoziation der Erkrankung zu Stress Therapien empfohlen, die diesen mindern sollen. (24)

2) Auf Einnahme sympathomimetischer Substanzen und Rauchen sollte aufgrund der vasokonstriktorisches Phänomene verzichtet werden. Es konnte jedoch bisher kein direkter Nachweis des Zusammenhangs zwischen Rauchen und Raynaud-Phänomen erbracht werden. (25)

3) Medikamentöse Therapiekonzepte setzen auf den vasodilatierenden Effekt der einzelnen eingesetzten Medikamente. Hierbei sind derzeit aufgrund ihrer langjährigen Verwendung Kalzium Kanalblocker (Ca-Antagonisten) die am meisten etablierte Therapie. Nifedipin erzielte in einer Placebo kontrollierten Studie bei Langzeiteinnahme eine Reduktion der primären Raynaudattacken um 66%. (26)

Des Weiteren werden Sympatholytika, Angiotensin II - Rezeptorblocker, selektive Serotonin Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), Prostaglandine, Endothelinrezeptorantagonisten sowie Phosphodiesterasehemmer in der Therapie des Raynaud-Syndroms angewandt. Trotz der Vielzahl an möglichen vasodilatierenden Substanzen gibt es keine allgemein gültigen Guidelines bezüglich der Therapie des Raynaud-Syndroms.

## **FMD - Fluss-medierte Dilatation**

Die FMD ist eine nicht-invasive, sonographische Diagnosemethode um die Endothelfunktion zu beurteilen. (Fig.5)

Die Fluss-medierte Dilatation wurde erstmals 1933 von A. Schretzenmayer als physiologisch wichtiger endothelabhängiger Mechanismus zur Blutflussregulation beschrieben. (27)

In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich die FMD, als eine nicht-invasive Technik, vor allem durch die Arbeit von Celermajer als Surrogatmarker der Endothelfunktion etablieren können. (28)

Es konnte gezeigt werden, dass Leitungsarterien, die einem gesteigerten Blutfluss ausgesetzt sind, nachfolgend dilatieren.

Endothelzellen setzen eine Vielzahl an Stoffen frei, von denen vor allem Stickstoffmonoxid (NO) eine zentrale Rolle als überwiegender Mediator der Gefäßerweiterung einnimmt. (29)

Bei der FMD führt eine Steigerung des Blutflusses infolge Dilatation terminaler Widerstandsgefäße auch zur Dilatation der vorgeschalteten zuführenden Leitungsarterien. Man erreicht dies in peripheren Arterien durch Anlage einer Blutdruckmanschette am Ober- oder Unterarm, welche auf suprasystolische Werte aufgeblasen wird und diese Druckstufe für insgesamt 5 Minuten belassen wird. Während der Ischämiedauer führen der pO<sub>2</sub>-Abfall im Gewebe und die Anhäufung von verschiedenen Metaboliten zu einer maximalen Abnahme des vaskulären Widerstandes. Lässt man nun die Manschette ab, folgt eine reaktive, postokklusive Hyperämie mit gesteigerter Blutflussstärke der vorgeschalteten Leitungsarterie. An der Gefäßwand entsteht eine vermehrte Schubspannung (sogenannter shear-stress) mit folgender Mehrproduktion an NO durch die Endothelzellen. Dies führt zur nachfolgenden Dilatation des Gefäßes, die mittels hochauflösender Duplexsonographie gemessen werden kann. Dabei ist der maximale Gefäßdiameter etwa 45-90 Sekunden nach Beginn der reaktiven Hyperämie erreicht.

Eine eingeschränkte FMD spiegelt eine endotheliale Dysfunktion wider, diese wird heutzutage als ein Schlüsselereignis in Entstehung und Progression der Arteriosklerose angesehen. (30)

Neuere klinische Studien weisen auch auf eine möglicherweise prognostische Bedeutung der endothelialen Dysfunktion in Bezug auf Atherosklerose und den hiermit verbundenen kardiovaskuläre Erkrankungen hin. (31)

Als wesentliche Risikofaktoren einer Störung des endothelialen NO-Stoffwechsels und damit auch der FMD, wurden Diabetes Mellitus, Hyperlipoproteinämie, arterielle Hypertonie, Umweltfaktoren, wie Lebensstil und Nikotinabusus, sowie genetische Determinanten beschrieben. (32)

Bis heute gibt es keine allgemein gültigen Referenzwerte zur Messung der FMD. Das liegt daran, dass Studien oft eine uneinheitliche Durchführung der FMD-Messung aufweisen, zusätzlich gibt es noch untersucherabhängige Einflussfaktoren.

Es gibt somit wichtige biologische und methodische Einflussgrößen auf die FMD. Als biologische Einflussgrößen werden Alter, Geschlecht, Hormone, zirkadiane Rhythmik, basaler Gefäßdiameter und postprandialer Zustand beschrieben.

Zu den Methodischen zählen Lokalisation der Messung (brachial, radial, femoral) sowie der Stauung, der Ischämiedauer, manuelle vs. automatisierte Detektion des Gefäßdiameter und die Dauer der Pausierung vasoaktiver Substanzen. (33)

Die Technik der FMD Messung, die mit höchster Wahrscheinlichkeit eine NO abhängige Dilatation aufweist, umfasst eine 5-minütige Okklusionsdauer. Bei längerer Ischämiezeit wird das Messergebnis durch nicht NO-spezifische Gefäßreaktionen beeinflusst. (34) Die Blutdruckmanschette sollte distal der Stelle der FMD Messung angebracht werden. Proximale Messungen führen zwar ebenfalls über verschiedene Mechanismen zur Vasodilatation, sie rufen jedoch auch NO-unabhängige Reaktionen hervor und sind demnach weniger spezifisch für eine Beurteilung der Endothelfunktion. (35)

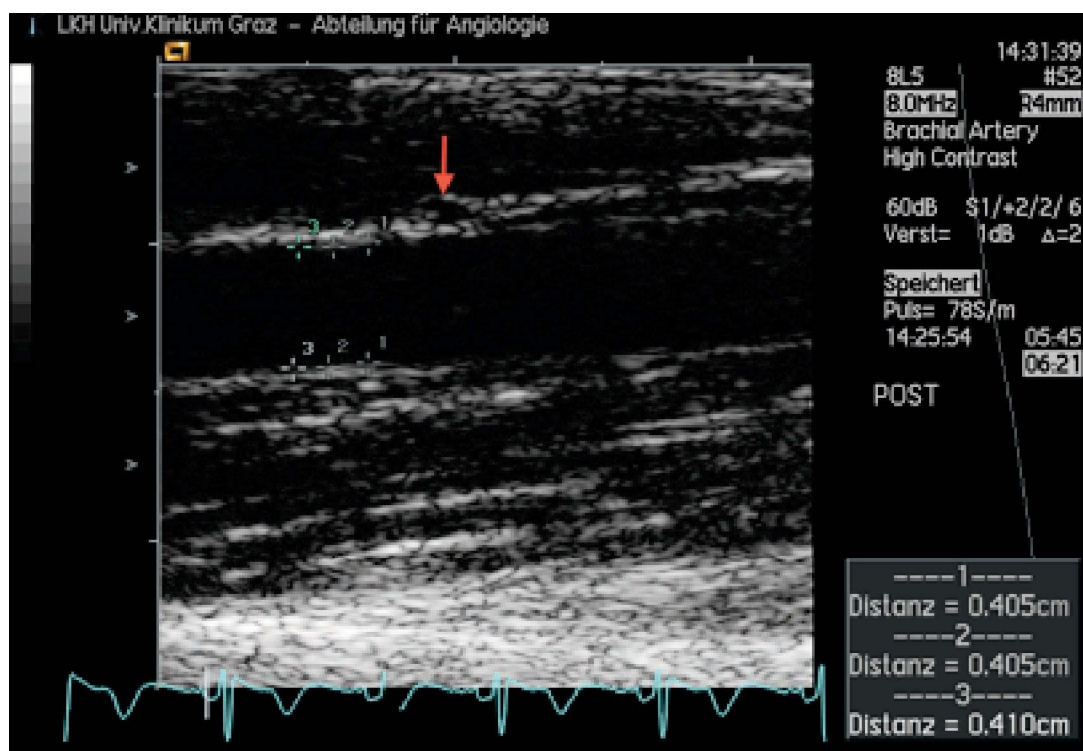
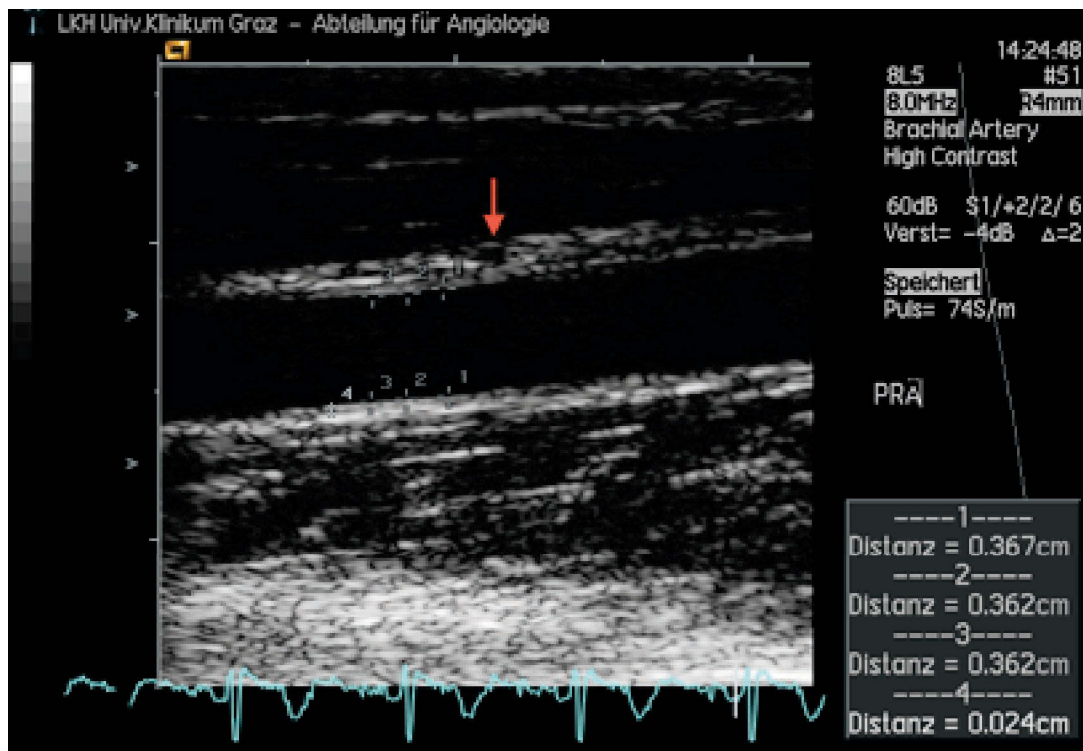


Fig. 5: prä- und postokklusive Bilder einer FMD Messung, die roten Pfeile zeigen auf eine markante Stelle in der Gefäßwand der Arteria brachialis und spiegeln die Genauigkeit der Messung an exakt der selben Messstelle wieder.

## **Untersuchungsablauf:**

Die Patienten werden in einem klimatisierten Raum mit einer Temperatur von 23°C nach 10-minütiger Ruhezeit, auf dem Rücken liegend und in entspannter Position untersucht. Unter standardisierten Bedingungen findet die Untersuchung zwischen 8 und 11 Uhr morgens statt.

Die Patienten werden ersucht nüchtern zu erscheinen und weder coffeinhaltige Getränke, noch Nikotin am Tag der Untersuchung zu sich genommen zu haben. Die A. brachialis wird im Längsschnitt mit einem 7,5 bis 15 MHz Linearschallkopf etwa 3-5 cm proximal der Fossa cubitalis aufgesucht. Sowohl die anteriore als auch posteriore Intima-Media- Grenze sollten sicher abgrenzbar sein.

Während der Untersuchung verbleibt der Schallkopf in dieser Position. Nun wird entweder, je nach Untersuchungsmethode, eine Blutdruckmanschette an Ober- oder Unterarm platziert und auf suprasystolische Werte inflatiert.

Nach 5-minütiger Ischämie wird die Stauung gelöst und die reaktive Hyperämie, die mit gesteigertem Blutfluss und nachfolgender Gefäßdilatation einhergeht, gemessen. Das Maximum des Gefäßdiameters wird nach 45-90 Sekunden erreicht. (36)

Es wird die Formel  $FMD = (\text{Hyperämie-Ausgangsdurchmesser}/\text{Ausgangsdurchmesser}) \times 100$  zur Berechnung angewandt. Bei einem gesunden Menschen beträgt die Fluss-medierte Dilatation  $> 6\%$  (37)

Es konnte gezeigt werden, dass eine eingeschränkte Fluss-medierte Dilatation mit einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit (PWV), einem verbreitertem Intima-Media-Komplex (IMT) der Karotiden, sowie einem erniedrigtem Knöchel-Arm-Index (ABI) korreliert. (38)

Diese Marker werden nun zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos eingesetzt, wobei die Kombination der FMD, IMT und PWV ein besserer Indikator der Atherosklerose ist als jede einzelne Messung alleine.

## **Studienrationale**

Im Gegensatz zum primären RS, wo die Patienten vorwiegend durch akrale ischämiebedingte Schmerzen im Anfall limitiert sind, ist das sekundäre Raynaud-Phänomen aufgrund der weiteren Organmanifestationen im Rahmen der Grunderkrankung als deutlich besorgniserregender für die betroffenen Patienten anzusehen.

Frühzeitige Identifikation der Erkrankung bei Patienten mit sekundärem Raynaud-Phänomen würde eine schnellere Therapie bereits erfolgter Organschäden ermöglichen. Vor allem könnte man auch eine für den Patienten präventive Wirkung erzielen und potentiell folgende Organschäden vielleicht ganz verhindern, zumindest jedoch deren Auftreten verzögern.

Wie bereits eingangs erwähnt ist bei Patienten mit Sklerodermie das Raynaud-Phänomen häufig das erste klinische Zeichen dieser Erkrankung, da die vaskulären Veränderungen sehr früh in der Pathogenese dieser entzündlichen Systemerkrankung auftreten. Bis jetzt ist es noch nicht ausreichend gelungen Patienten dem primären oder sekundären Raynaud-Syndrom, frühzeitig und eindeutig zuzuweisen.

Es wird meist nach oben genannten Methoden, wie Krankheitsbeginn, asymmetrischer oder symmetrischer Befall der Akren, Kapillarmikroskopie, Nachweis von antinuklearen Antikörpern usw. versucht, die Patienten zu einer der beiden Formen zuzuteilen.

Ziel ist es bereits beim Erstkontakt der Patienten mit Raynaud-Phänomen diese Zuordnung zu gewährleisten und somit einerseits früh eine Therapie der Patienten mit sekundärem Raynaud-Phänomen zu ermöglichen, andererseits aber auch Patienten mit primärem RS weitere aufwendige und invasive Untersuchungen zu ersparen.

Diese frühzeitige Unterscheidungsmöglichkeit wollen wir versuchen, anhand der mittels FMD gemessenen Endothelfunktion zu erreichen.

Bekannt ist, dass Sklerodermie aufgrund der erwähnten Pathogenese zu einer gestörten Endothelfunktion führt, was auch mittels FMD ermittelt werden kann. Im Gegensatz hierzu scheint die FMD bei primärem RS nicht beeinträchtigt zu sein.

Weiters ist bekannt, dass das primäre RS im Gegensatz zum sekundären Raynaud-Phänomen starke saisonale Unterschiede der Anfallshäufigkeit und Intensität der jeweiligen Anfälle aufweist.

Bis jetzt haben sich nur zwei publizierte Studien damit beschäftigt, saisonale Unterschiede der Symptomatik, bzw. der endothelialen Funktion beim primären oder sekundären RS zu untersuchen.

In einer in Innsbruck, Österreich durchgeführten Studie wurden 21 Patientinnen mit primärem Raynaud-Syndrom mit 22 Patientinnen, als gesunde Kontrollgruppe verglichen.

Dabei wurde eine FMD-Messung im Winter (Dezember, Jänner 2000) und eine im Sommer (Juli, August 2001) durchgeführt. Die in dieser Studie anhand von FMD gemessene Endothelfunktion zeigte keine signifikanten Unterschiede bei der Gruppe mit primärem RS im Vergleich zur Kontrollgruppe. Weiters konnte auch kein signifikanter Nachweis einer saisonalen Abhängigkeit der FMD bei Patienten mit primärem RS erbracht werden. (39)

In einer weiteren Studie wurde anhand von 18 Patienten mit sekundärem Raynaud-Phänomen und systemischer Sklerose versucht eine saisonale Abhängigkeit der Beschwerdesymptomatik darzustellen.

Im Winter hatten die Patienten im Durchschnitt 2,9 Attacken pro Tag, die im Mittel 70 Minuten lang anhielten. Drei der 18 Patienten hatten im Sommer keine Raynaud-Symptomatik. Die Übrigen 15 Patienten zeigten eine signifikante Minderung der Beschwerden und Dauer der Attacken in wärmeren Monaten um bis zu 50%. (40)

Da keine dieser beiden Studien den Vergleich der FMD Messungen zwischen Patienten mit sekundärem RP und primärem RP, bzw. vor allem gesunden Kontrollpersonen und wir bis jetzt keine weiteren Studien gefunden haben, die diese Fragestellung aufwirft, haben wir versucht der Fragestellung anhand dieser Studie nachzugehen. Weiters haben wir versucht ein größeres Patientenkollektiv heranzuziehen um mögliche Unterschiede oder Übereinstimmungen der Messungen klarer nachweisen zu können.

Um auch in dieser Studie eine mögliche saisonale Abhängigkeit der FMD bei primärem oder sekundärem RS aufzuzeigen wurde auch im Rahmen dieser Studie die FMD einmal im Winter und einmal im Sommer gemessen.

## **Zielsetzung**

Unser Ziel war es, saisonale Unterschiede der flussmedierten Dilatation (FMD) bei Patienten mit primärem und sekundärem Raynaud-Phänomen zu evaluieren und mit einem gesunden altersgematchten Kontrollkollektiv zu vergleichen. Ein weiteres Ziel dieser Untersuchung war es, die Unterschiede der Endothelfunktion, gemessen als FMD, zwischen primärem und sekundärem Raynaud-Phänomen in unserem steirischen Patientenkollektiv und gesunden Kontrollkollektiv zu beschreiben

## **Methodik**

Die Messungen der FMD an Patienten und Probanden dieser Untersuchung im Zeitraum von Juli 2009 bis Juni 2010 statt.

Es wurden sowohl Patienten mit primärem Raynaud-Syndrom, als auch mit sekundärem Raynaud-Phänomen und altersgemachte gesunde Probanden in diese Untersuchung aufgenommen. Mindestalter für die Teilnahme ist 18 Jahre, Schwangere wurden aus der Studie ausgeschlossen und die Patienten durften keine aktiv vasodilatierende Therapie einnehmen. Aufgrund der Prävalenz des Raynaud-Syndroms, dass bei Frauen bis zu viermal häufiger auftritt, wurden dementsprechend mehr Frauen als Männer untersucht, um so den Schwerpunkt mehr auf das mit der Krankheit betroffene Geschlecht zu setzen und möglicherweise geschlechtsspezifische Unterschiede mehr ausblenden zu können. Bei allen Studienteilnehmern wurde ein komplettes Labor, inklusive Bestimmung der ANA angefertigt. Eine Kapillarmikroskopie wurde durchgeführt. Im Rahmen der regulären Kontrollen in der angiologischen Ambulanz, wurde eine FMD im Sommer und eine im Winter gemessen.

Die Messungen wurden morgens, nach einer Fastenperiode über Nacht und der Bitte an die Patienten ihre Morgenmedikation erst nach Durchführung der Messungen einzunehmen, durchgeführt. Vasodilatoren wie, Ca-Blocker, Betablocker, Angiotensin-converting enzyme Blocker und Angiotensinrezeptorblocker wurden 24 Stunden vor der FMD-Messung abgesetzt. Nikotin, sowie Koffeinkonsum wurden mindestens 12 Stunden vor FMD-Messung abgesetzt.

Alle Messungen wurden durch ein mit dieser Untersuchungsmethode vertrautes und geübtes Personal durchgeführt. Die Studie wurde gemäß den gültigen Richtlinien zur Messung der FMD, wie oben beschrieben, durchgeführt.

Die FMD der Probanden wurde in einem klimatisierten Raum, mit ca. 23 Grad Celsius, nach einer fünf-minütigen Ruhezeit des Probanden durchgeführt. Die FMD wurde jeweils am ausgestreckten rechten Arm in Supinationsstellung gemessen.

Eine Blutdruckmanschette wurde am rechten Unterarm, knapp distal der Ellbeuge angelegt. Anschließend wurde der Gefäßdurchmesser der rechten Arteria brachialis ca. 5 cm proximal der Fossa cubitalis gemessen.

Dieser Durchmesser entspricht dem Mittel von 3 separaten Messungen in einem 1cm langen Gefäßsegment, wobei jeweils der Abstand zwischen den Echos an der Intima-Grenze der Schallkopf-nahen und Schallkopf-entfernten Gefäßseite ermittelt wurde. Die Stelle der Schallkopfposition wurde markiert, damit die Folgemessung nach Provokation an genau derselben Stelle durchgeführt wurde.

Die Blutdruckmanschette wurde nun auf Werte von 50 mmHg über dem systolischen Wert aufgeblasen. Nach dieser Ischämieprovokation wurde der Manschettendruck abgelassen und 45 Sekunden später an oben erwähnter Position der post-ischämische Gefäßdurchmesser der Arteria brachialis gemessen.

Methoden der Statistik:

Die Normalverteilung wurde für sämtliche Parameter mittels Kolmogorov-Smirnov Test bestätigt. Als Grenzwert für die Beurteilung einer statistischen Signifikanz wurde ein p-value von 0,05 angenommen.

Der Student's t-Test wurde angewandt um die Mittelwerte eines Parameters zwischen 2 Gruppen zu unterscheiden. Bei Unterscheidung eines Mittelwerts zwischen mehr als 2 Gruppen wurde eine 1-way Anova (trotz der niedrigen Fallzahl) angewandt.

## **Ergebnisse**

Insgesamt wurde in dieser Studie die FMD an 73 Probanden (56 weiblich, 17 männlich) in den Zeiträumen von April 2001 und Juli 2005 sowie Juli 2009 und Juni 2010 an der Universitätsklinik für Angiologie, in Graz gemessen.

Ein Patient musste aufgrund einer bestehenden Takayasu Arteriitis (Screening-failure) aus der Studie ausgeschlossen werden.

Zur Auswertung blieben damit 72 Probanden (55 weiblich, 17 männlich): 25 Patienten mit primärem Raynaud Syndrom, 27 mit sekundärem und 20 gesunde Probanden in der Kontrollgruppe (Tab 5).

|                       | Frauen     | Männer     | Gesamt     |
|-----------------------|------------|------------|------------|
| <b>Primäres RP</b>    | 18 (25%)   | 7 (9%)     | 25 (34,7%) |
| <b>Sekundäres RP</b>  | 27 (37,5%) | 0 (0%)     | 27 (37,5%) |
| <b>Kontrollgruppe</b> | 10 (13,9%) | 10 (13,9%) | 20 (27,8%) |
| <b>Gesamt</b>         | 55 (76,4%) | 17 (23,6%) | 72 (100%)  |

Tab.5: Geschlechterverteilung in den einzelnen Gruppen

Die Altersverteilung war in allen drei Gruppen homogen. Aufgrund der Verschlechterung der FMD im Rahmen einer Arteriosklerose, wurden BMI, Blutfette (Cholesterin, LDL, HDL, Triglyceride), Hypertonie, Diabetes sowie weitere Gefäßerkrankungen und Nikotinanamnese berücksichtigt (Tab 6).

Insgesamt litten 20 der gemessenen Patienten an Hypertonie, 9 Patienten hatten eine positive aktive Nikotinanamnese, des Weiteren waren manifeste cardiovaskuläre Erkrankungen wie KHK, zAVK, oder pAVK sehr selten (Tab. 6).

|                        | Primär         | Sekundär       | Kontroll       | Gesamt         |
|------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| <b>Alter</b>           | 45,7 +/- 14,0  | 55,3 +/- 14,9  | 41,3 +/- 7,9   | 48,1 +/- 14,1  |
| <b>BMI</b>             | 22,2 +/- 3,7   | 25,0 +/- 3,1   | 24,6 +/- 3,4   | 24,0 +/- 3,5   |
| <b>Cholesterin</b>     | 203,0 +/- 31,4 | 206,6 +/- 32,3 | 190,0 +/- 23,3 | 200,7 +/- 30,1 |
| <b>LDL</b>             | 103,7 +/- 30,9 | 100,4 +/- 25,3 | 99,0 +/- 20,9  | 101,2 +/- 26,1 |
| <b>HDL</b>             | 82,0 +/- 20,8  | 85,4 +/- 17,8  | 63,9 +/- 17,8  | 78,2 +/- 20,1  |
| <b>Triglyceride</b>    | 87,8 +/- 53,0  | 108,1 +/- 50,0 | 140 +/- 80,0   | 110,0 +/- 63,3 |
| <b>Hypertonie</b>      | 6 (8,3%)       | 11 (15,3%)     | 3 (4,2%)       | 20 (27,8%)     |
| <b>Diabetes</b>        | 0 (0%)         | 0 (0%)         | 0 (0%)         | 0 (0%)         |
| <b>KHK</b>             | 0 (0%)         | 1 (1,4%)       | 0 (0%)         | 1 (1,4%)       |
| <b>zAVK</b>            | 0(0%)          | 0 (0%)         | 1 (1,4%)       | 1 (1,4%)       |
| <b>pAVK</b>            | 0 (0%)         | 1 (1,4%)       | 0 (0%)         | 1 (1,4%)       |
| <b>Nikotinanamnese</b> | 11 (15,3%)     | 10 (13,9%)     | 9 (12,5%)      | 30 (41,7%)     |
| <b>Nikotin aktiv</b>   | 3 (4,2%)       | 5 (6,9%)       | 1 (1,4%)       | 9 (12,5%)      |

Tab.6: Alter sowie Risikofaktoren für Gefäßerkrankungen aller Gruppen

Die durchschnittliche Dauer der Raynaud-Symptomatik betrug in der Gruppe mit primärem RS 66,4 Monate (+/- 67,4) und in der Gruppe von Patienten mit sekundärem RS 76,7 Monate (+/-74,7).

Keiner der Probanden der Kontrollgruppe litt an Symptomen eines RS.

Bezüglich der ANA und Antikörper-Subgruppen (Scl70AK, CENP-B AK, U1RNP-AK) hatten alle der 27 Patienten mit Sklerodermie positive ANA. CENP-B Antikörper waren in 12 dieser Patienten positiv, Scl-70 AK in 2 und U1RNP-AK in 4 der 25 Patienten der Sklerodermie-Gruppe positiv.

Sowohl in der Gruppe mit primärem RS, als auch der Kontrollgruppe hatte je ein Studienteilnehmer positive ANA, diese wurden jedoch unspezifisch gewertet, keine der Subgruppen war bei diesen 2 Probanden positiv.

Eine Organbeteiligung im Sinne einer Sicca-Symptomatik, Ösophagus-Beteiligung oder pulmonalen Beteiligung war ausschließlich in der Gruppe der Patienten mit sekundären RS vorhanden.

Hierbei litten 4 Patienten an einer pulmonalen Beteiligung (1 Patient mit pulmonaler Fibrose und 3 Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie), eine Speiseröhrenbeteiligung konnte bei 13 und eine Sicca-Symptomatik bei 15 der 27 Patienten mit sekundären RS erhoben werden.

Bezüglich der Begleitmedikation ist auffällig, dass Anthypertensiva in der Kontrollgruppe wesentlich häufiger eingesetzt wurden, was sich durch die höhere Rate an arterieller Hypertonie in der Kontrollgruppe erklärt (Tab.7).

|                             | <b>Primär</b> | <b>Sekundär</b> | <b>Kontrolle</b> | <b>Gesamt</b> |
|-----------------------------|---------------|-----------------|------------------|---------------|
| <b>Dauer Raynaud</b>        | 66,4 +/- 67,4 | 76,7 +/- 74,7   | 0                | 71,8 +/- 70,7 |
| <b>ANA</b>                  | 1 (1,4%)      | 25 (34,7%)      | 1 (1,4%)         | 27 (37,5%)    |
| <b>Sci70AK</b>              | 0 (0%)        | 2 (2,9%)        | 0 (0%)           | 2 (2,9%)      |
| <b>CENP-B AK</b>            | 1 (1,4%)      | 12 (17,6%)      | 0 (0%)           | 13 (19,1%)    |
| <b>U1RNP-AK</b>             | 0 (0%)        | 4 (5,9%)        | 0 (0%)           | 4 (5,9%)      |
| <b>Antiphospholipid-AK</b>  | 2 (2,8%)      | 4 (5,6%)        | 0 (0%)           | 6 (8,3%)      |
| <b>Nekrosen</b>             | 0 (0%)        | 4 (5,6%)        | 0 (0%)           | 4 (5,6%)      |
| <b>Pulmonale Fibrose</b>    | 0 (0%)        | 1 (1,4%)        | 0 (0%)           | 1 (1,4%)      |
| <b>PAH</b>                  | 0 (0%)        | 3 (4,2%)        | 0 (0%)           | 3 (4,2%)      |
| <b>Ösophagusbeteiligung</b> | 0 (0%)        | 13 (18,1%)      | 0 (0%)           | 13 (18,1%)    |
| <b>Sicca-Symptomatik</b>    | 0 (0%)        | 15 (20,8%)      | 0 (0%)           | 15 (20,8%)    |
| <b>Antihypertensiva</b>     | 2 (2,8%)      | 2 (2,8%)        | 8 (11,1%)        | 12 (16,7%)    |
| <b>Statin</b>               | 1 (1,4%)      | 4 (5,6%)        | 0 (0%)           | 5 (6,9%)      |
| <b>ASS/Plavix</b>           | 1 (1,4%)      | 9 (12,5%)       | 0 (0%)           | 10 (13,9%)    |

Tab.7: Dauer des RS, Antikörper, Organbeteiligung und Medikamentenangabe aller drei Gruppen

Mittels 1-way Anova wurden die FMD Werte aller Gruppen sowie die Mittelwerte bestimmt (Tab.8). Trotz tendenziell niedrigerer FMD der Patientengruppe mit sekundärem Raynaud-Phänomen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Aufgrund der kleinen Probandengruppen wurde auf eine Regressionsanalyse verzichtet.

|                       | <b>Primär</b> | <b>Sekundär</b> | <b>Kontrolle</b> | <b>Gesamt</b> |
|-----------------------|---------------|-----------------|------------------|---------------|
| <b>FMD Sommer</b>     | 5,2 +/- 4,2   | 4,4 +/- 3,2     | 6,5 +/- 3,7      | 5,3 +/- 3,8   |
| <b>FMD Winter</b>     | 4,0 +/- 6,5   | 3,4 +/- 4,4     | 4,5 +/- 6,5      | 3,9 +/- 4,9   |
| <b>FMD Mittelwert</b> | 4,6 +/- 4,6   | 3,9 +/- 3,0     | 5,5 +/- 2,4      | 4,6 +/- 3,5   |

Tab.8: FMD Messungen und Mittelwert der einzelnen Gruppen (Angaben in %)

Die Daten wurden dann noch mittels T-Test vergleichend ausgewertet (Tab.9a,b,c)

|                   | Primär         | Kontrolle      | Sign. | Sek            | Kontrolle      | Sign. |
|-------------------|----------------|----------------|-------|----------------|----------------|-------|
| <b>FMD Sommer</b> | 5,2 +/-<br>4,2 | 6,5 +/-<br>3,7 | 0,281 | 4,4 +/-<br>3,2 | 6,5 +/-<br>3,7 | 0,040 |
| <b>FMD Winter</b> | 4,0 +/-<br>6,5 | 4,5 +/-<br>6,5 | 0,787 | 3,4 +/-<br>4,4 | 4,5 +/-<br>6,5 | 0,375 |

Tab. 9a

Zwischen den FMD-Messungen der Patientengruppe mit primärem Raynaud-Phänomen und der Kontrollgruppe gab es zwar einen marginalen Trend zu niedrigeren FMD-Werten in der Gruppe mit primärem RP, sowohl im Sommer, als auch im Winter konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (p 0,281, bzw. 0,787).

Einzig in der Sommer-Messung der Patientengruppe mit sekundärem RP konnte mit einer mittleren FMD von 4,4% (+/-3,2) ein statisch signifikanter Unterschied zum Kontrollkollektiv (FMD Kontrollgruppe 6,5% +/-3,7) nachgewiesen werden. Dieser Unterschied konnte in der 2. Messung im Winter nicht bestätigt werden, obwohl auch hier ein Trend zu niedrigeren FMD-Werten in der Gruppe mit sekundärem RP vorlag.

|                   | Prim        | Sek         | Sign. |
|-------------------|-------------|-------------|-------|
| <b>FMD Sommer</b> | 5,2 +/- 4,2 | 4,4 +/- 3,2 | 0,430 |
| <b>FMD Winter</b> | 4,0 +/- 6,5 | 3,4 +/- 4,4 | 0,639 |

Tab. 9b

Im Vergleich der zwei Raynaud-Gruppen untereinander konnte trotz niedrigerer FMD-Werte in der Gruppe mit sekundärem RP kein signifikanter Unterschied der FMD nachgewiesen werden. Auffällig waren weiterhin die niedrigeren FMD-Werte im Winter.

|                  | FMD Sommer  | FMD Winter  | Sign. |
|------------------|-------------|-------------|-------|
| <b>Primär</b>    | 5,2 +/- 4,2 | 4,0 +/- 6,5 | 0,314 |
| <b>Sekundär</b>  | 4,4 +/- 3,2 | 3,4 +/- 4,4 | 0,324 |
| <b>Kontrolle</b> | 6,5 +/- 3,7 | 4,5 +/- 6,5 | 0,062 |
| <b>Total</b>     | 5,3 +/- 3,8 | 3,9 +/- 4,9 | 0,029 |

Tab. 9c

In der Untersuchung dieser saisonalen Unterschiede der FMD-Messung konnten wir trotz des bestehenden Trends zu niedrigeren FMD-Werten im Winter in den Einzelgruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied nachweisen (primär  $p=0,314$ , sekundär  $p=0,324$ , Kontrollgruppe  $p=0,062$ ).

Berechnet man den saisonalen Unterschied der FMD im Gesamtkollektiv, so kann mit mittleren FMD-Werten von  $3,9\% \pm 4,9$  im Winter eine signifikant niedrigere FMD als im Sommer ( $5,3\% \pm 3,8$ ;  $p=0,029$ ) nachgewiesen werden.

## **Diskussion, Conclusio**

Ziel dieser Studie war es mögliche saisonale Unterschiede in der endothelialen Funktion bei Patienten mit primärem und sekundärem Raynaudphänomen aufzuzeigen. Bisherige Arbeiten haben zwar Hinweise in diese Richtung gegeben, jedoch zwischen primärem und sekundärem Raynaud Syndrom nicht unterschieden. Wir verwendeten für unsere Untersuchung die FMD, die sich in den letzten zwei Jahrzehnten als eine der wichtigsten nicht invasiven Methoden zur Darstellung der Endothelfunktion erwiesen hat. (28) In unserer Studie wurde die FMD der Arteria brachialis an drei Patientengruppen gemessen, Patienten mit primärem Raynaud Syndrom, Patienten mit sekundärem Raynaud-Phänomen und einer gesunden Kontrollgruppe. Die Untersuchungen erfolgten jeweils einmal im Sommer sowie einmal im Winter. Alle drei Gruppen durchliefen standardisierte Messungen, diese wurden in der Früh zwischen 8-11 Uhr und wurden in einem klimatisierten Raum von 23°C nach 10-minütiger Ruhezeit durchgeführt. Wir konnten das Vorhandensein einer endothelialen Dysfunktion bei sekundärem Raynaud Phänomen bestätigen. Die FMD war in dieser Gruppe niedriger als die FMD der Patienten mit primärem RS und vor allem jedoch niedriger als bei unserer Kontrollgruppe. Weiters wiesen alle Raynaud Gruppen und auch die Kontrollgruppe im Winter eine tendenziell schlechtere FMD als im Sommer auf. Bis jetzt haben sich nur zwei publizierte Studien damit beschäftigt, mögliche saisonale Unterschiede beim primären oder sekundären RS zu untersuchen. Eine der beiden Studien verglich 21 Patientinnen mit primärem Raynaud-Syndrom mit einer gesunden Kontrollgruppe von 21 Personen. Dabei wurde eine FMD-Messung im Winter und eine im Sommer durchgeführt. Es zeigten sich keine Unterschiede bei der Gruppe mit primärem RS im Vergleich zur Kontrollgruppe und es konnte kein Nachweis einer saisonalen Abhängigkeit erbracht werden. (39) In der zweiten Studie wurde versucht anhand von 18 Patienten mit sekundärem Raynaud Phänomen und systemischer Sklerose eine saisonale Abhängigkeit der Beschwerdesymptomatik darzustellen. Hier zeigte sich bei 15 Patienten eine signifikante Minderung der Beschwerden und Dauer der Attacken in wärmeren Monaten um bis zu 50%. (40)

Gegenüber unserer Studie mit insgesamt 72 Patienten, ist in diesen beiden Studien nur ein kleines Patientenkollektiv beurteilt worden. Darüber hinaus wurden in keiner dieser Studien Patienten mit primärem und sekundärem Raynaud Syndrom gemessen und deren FMD Werte miteinander verglichen.

Das sekundäre Raynaud Phänomen tritt, im Gegensatz zum primären Raynaud Syndrom im Rahmen einer systemischen Grunderkrankung auf. Häufigste Grundursache ist hier die Sklerodermie. Als Ursache des bei Sklerodermie auftretenden Raynaudphänomens werden autoimmunologische Prozesse die zu irreversiblen Endothelzellschäden führen angenommen. Es wird daher vermutet, dass endotheliale Störungen beim sekundärem Raynaud Phänomen ausgeprägter sind als beim primären RS.

Wir konnten nun mittels dieser Studie bestätigen, dass die Endothelfunktion bei Raynaud-Patienten unabhängig von der Art des Raynaud Syndroms (primär wie sekundär), generell schlechter ist als bei gesunden Probanden.

Tendenziell ist auch bei einer Gegenüberstellung beider Raynaudgruppen (prim und sek RS) ersichtlich, dass die Endothelfunktion bei sekundärem Raynaud-Phänomen noch schlechter ist als beim primären Raynaud Syndrom. Somit bestätigt sich, dass beim Raynaud Syndrom eine endotheliale Dysfunktion vorliegt, diese aber bei sekundärem Raynaud-Phänomen, aufgrund von vaskulärer Beteiligung im Rahmen der Grunderkrankung deutlich stärker ausgeprägt ist. Unsere Messergebnisse erreichten jedoch nicht die gewählten Kriterien einer statistischen Signifikanz. Eine Ursache dafür, könnte die starke interindividuelle Varianz der Messung sein. Verschieden Faktoren können hierfür in Frage kommen. Verschiedene Untersucher, Schwierigkeiten in der Festlegung des Messpunktes, Verrotation des Ultraschallkopfes. Weiters kann die fehlende statistische Signifikanz vielleicht dadurch erklärt werden, dass ein hoher Anteil der Patienten in der Kontrollgruppe Hypertonie hatten und damit eine niedrigere FMD aufwies als sie bei gesunden Probanden zu erwarten wäre. So wird eine vorhandene Hypertonie auch in der Studie von Kelm M. als ein wichtiger, beeinflussender Faktor der FMD beschrieben. (32) Aufgrund der tendenziell niedrigeren FMD Werte der Patienten mit primären Raynaud Syndrom gegenüber der Kontrollgruppe, ist außerdem anzunehmen, dass das primäre RS nicht, wie bisher angenommen, rein auf die Akren (Digitalarterien) beschränkt zu sein scheint, sondern auch hier, wie beim sekundären RS, eine endotheliale Dysfunktion vorhanden ist.

Zur Thematik der saisonalen Unterschiede zwischen dem primären und sekundären Raynaud Phänomen, kann gesagt werden, dass die FMD, wie es pathophysiologisch bei kälterer Temperatur auch zu erwarten wäre, in allen Gruppen, auch der Kontrollgruppe, im Winter tendenziell niedriger als im Sommer war. Dieser Unterschied ist jedoch anhand unserer Daten nicht als statistisch signifikant in einer Gruppe gegenüber der anderen zu belegen. Ein saisonaler Unterschied liegt zwar vor, jedoch kann anhand dieses Unterschiedes nicht zwischen den einzelnen Ursachen des RP unterschieden werden. Somit scheint der saisonale Unterschied keine weitere Hilfe zur Unterscheidung von primären und sekundären Formen zu sein und nimmt damit auch keinen Stellenwert in der derzeitigen Routinediagnostik ein. Eine Erklärung für die schlechteren FMD Werte im Winter wäre vielleicht, dass die Adaptationszeit, mit einer Ruhezeit von 10 Minuten, zu kurz gewählt ist. Da die FMD Messungen im Winter in allen drei Gruppen tendenziell niedrigere Werte erbrachten als im Sommer, wäre daher zu überlegen, in Zukunft die Adaptationszeit, das heisst die Zeit, die die Patienten im klimatisierten, 23°C warmen Raum verbringen, zu verlängern. Die tendenziell schlechteren FMD Ergebnisse der Wintermessungen weisen jedenfalls darauf hin, dass die FMD nicht nur tageszeitlichen Schwankungen unterlegen ist, sondern, dass auch äußere Faktoren, wie die Jahreszeit einen Einfluss darstellen. Dies sollte also in zukünftigen Studien berücksichtigt werden und unterstreicht die Notwendigkeit zur standardisierten Messung gemäß aktuellen Guidelines.

Für weitere Studien ergibt sich die Fragestellung, ob das Vorhandensein struktureller Veränderungen wie Verbreiterung des Intima-Media Komplexes mit den gemessenen FMD-Werten korreliert. Zudem sind derzeit weitere Marker der strukturellen Gefäßschädigung, wie zum Beispiel endotheliale Progenitorzellen, in Evaluierung. Das heißt, bedingen strukturelle Veränderungen eine meßbare funktionelle Einschränkung oder umgekehrt.

Zusammenfassend zeigt sich in dieser bisher am größten Patientenkollektiv gemessenen Studie, das Vorhandensein einer endothelialen Dysfunktion, gemessen als reduzierte flussmedierte Dilatation, vor allem beim sekundären Raynaud-Phänomen. Alle untersuchten Personen, einschließlich der Kontrollgruppe wiesen eine tendenziell niedrigere FMD im Winter gegenüber der FMD im Sommer auf.

Diese Unterschiede sind insgesamt allerdings gering und aufgrund der hohen intra- und interindividuelle Variabilität der Messwerte erreichten sie trotz der sorgfältigen Untersuchung keine statistische Signifikanz.

## Abbildungsverzeichnis

Fig. 1.: [www.sana-krankenhaus.de](http://www.sana-krankenhaus.de); Raynaud-Syndrom einer Sklerodermie Patientin

Fig. 2: Pathogenese Sklerodermie; modifiziert nach: Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma – Mechanisms of disease. N Engl J Med. 2009;360:1989-2003

Fig. 3: [www.journalmed.de](http://www.journalmed.de); Progressive systemische Sklerodermie: “Rattenbissnekrose”

Fig.4: [www.med.uni-magdeburg.de/fme/khaut/autoimm1.php](http://www.med.uni-magdeburg.de/fme/khaut/autoimm1.php)  
Antinukleäre Antikörper in der Diagnostik von Autoimmunerkrankungen

Fig. 5: prä- und postokklusive Bilder einer FMD Messung, die roten Pfeile zeigen auf eine markante Stelle in der Gefäßwand der Arteria brachialis und spiegeln die Genauigkeit der Messung an exakt der selben Messstelle wieder.

## **Tabellenverzeichnis**

- Tab. 1: Klinische Unterschiede zwischen primärem und bei sekundärem Raynaud-Phänomen.
- Tab. 2: Inzidenz des sekundären Raynaud-Phänomens in Abhängigkeit der einzelnen immunologischen Grunderkrankungen.
- Tab. 3: Differentialdiagnostische Merkmale des primären und sekundären RS.  
Nach (Block JA, Sequeira W. Raynaud´s phenomenon. Lancet 2001;357:2042-8.) (Creager MA, Dzau VJ. Gefäßerkrankungen der Extremitäten. Raynaud-Syndrom. In:Fauci AS, Braunwald E et al, Herausgeber. Harrisons Innere Medizin, London, Frankfurt/Main, Mc Graw-Hill, 14. Auflage 1999,pp.1652-1653.)
- Tab.4: Differentialdiagnostische Bedeutung der Autoantikörper bei rheumatischen Erkrankungen.
- Tab.5: Geschlechterverteilung in den einzelnen Gruppen
- Tab.6: Alter sowie Risikofaktoren für Gefäßerkrankungen aller Gruppen
- Tab.7: Dauer des RS, Antikörper, Organbeteiligung und Medikamentenangabe aller drei Gruppen
- Tab.8: FMD Messungen und Mittelwert der einzelnen Gruppen
- Tab.9: FMD Messungen

## Literatur

1. (Leppert J, Aberg H, Ringqvist I, Sorensson S. Raynaud's phenomenon in a female population: prevalence and association with other conditions. *Angiology* 1987;38:871-7.) (Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, LeRoy EC. Prevalence of Raynaud phenomenon in the general population. A preliminary study by questionnaire. *J Chronic Dis* 1986;39:423-7.) (Weinrich MC, Maricq HR, Keil JE, Mc Gregor AR, Diat F. Prevalence of Raynaud phenomenon in the adult population of South Carolina. *J Clin Epidemiol* 1990;43:1343-9)
2. (Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, et al. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison. *J Rheumatol* 1997; 26:879-89)
3. ( Riera G, Vilardell M, Veque J, Fonollosa V, Bermejo B. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Spanish population. *J Rheumatol* 1993; 20:66-9.)
4. (Silman A, Holligan S, Brennan P, Maddison P. Prevalence of symptoms of Raynaud's phenomenon in general practice. *BMJ* 1990;301:590-2.)
5. (Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet* 2001;357:2042-8.) (Turton EP, Kent PJ, Kester RC. The aetiology of Raynaud's phenomenon. *Cardiovasc Surg* 1998;6:431-40.) (Boin F, Wigley FM. Understanding, assessing and treating Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:752-60.) (Stoyneva Z, Lyapina M, Tzvetkov D, Vodenicharov E. Current pathophysiological views on vibration-induced Raynaud's phenomenon. *Cardiovasc Res* 2003;57:615-24.)
6. (Goldman L, Ausiello D. *Cecil Textbook of Medicine*. 22nd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders 2004.)
7. (H. Heidrich et al. Clinical characteristics of primary, secondary and suspected secondary Raynaud's syndrome and diagnostic transition in the long-term follow-up. *VASA* 2008;73:3-25.)
8. (Planchon B, Pistorius MA, Beurrier P, De Faucal P. Primary Raynaud's phenomenon: age of onset and pathogenesis in a prospective study of 424 patients. *Angiology* 1994;45:677-86.)

9. (H.Heidrich et al. Clinical characteristics of primary, secondary and suspected secondary Raynaud's syndrome and diagnostic transition in the long-term follow-up. VASA 2008;73:3-25.)
- 10.(Gerbracht DD, Steen VD, Ziegler GL, Medsger TA, Jr., Rodnan GP. Evolution of primary Raynaud's phenomenon (Raynaud's disease) to connective tissue disease. Arthritis Rheum 1985; 28:87-92.)
- 11.(Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary disease. Arch Intern Med 1998;158:595-600.)
- 12.(Kallenberg CG. Early detection of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon. Rheum Dis Clin North Am 1990;16:11-30.) (Kallenberg CG, Wouda AA, Hoet MH, van Venrooij WJ. Development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon: a six year follow up with emphasis on the predictive value of antinuclear antibodies as detected by immunoblotting. Ann Rheum Dis 1988;47:634-41.)
- 13.(Khan F. Vascular abnormalities in Raynaud's phenomenon. Scott Med J. 1999;44:4-6).
- 14.(Doll DC, Yarbrow JW. Vascular toxicity associated with antineoplastic agents. Semin Oncol 1992; 19:580-96.) ( Berger CC, Bokemeyer C, Schneider M, Kuczyk MA, Schmoll HJ. Secondary Raynaud's phenomenon and other late vascular complications following chemotherapy for testicular cancer. Eur J Cancer 1995; 31A:2229-38.) ( Grunwald V, Bolte O, Wiebe S, Ganser A, schoffski P. Acral necrosis after inadequate excessive administration of bleomycin in a testicular cancer patient. Onkologie 2005; 28:41-3.)
- 15.(P.Schlattmann, J. Höhne, M. Plümper, H. Heidrich. VASA 2008;73:26-32.)
- 16.(LeRoy EC 1992 Raynaud's phenomenon, scleroderma, overlap syndroms, and other fibrosing syndromes. Curr opin Rheumatol 4:821-824) (LeRoy et al. 1988 Skleroderma (systemic sklerosis): Classification subsets and pathogenesis. J Rheumatol 15:202-205)
- 17.(LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. J Rheumatol. 2001 Jul;28(7):1573-6.)

- 18.(Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, Kahan A, Cabane J, Frances C, Launay D, Mouthon L, Allanore Y, Tiev KP, Clerson P, de Groote P, Humbert M. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a french nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3792-800.)
- 19.(Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger TA Jr. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1989;32:1128-34.)
- 20.(Zeidler H, Zacher J, Hiepe F, *Interdisziplinäre klinische Rheumatologie*, ISBN 3-540-64880-1 Springer Verlag; 68.1 Sjögren-Syndrom)
- 21.(Wigley, F. M. Clinical practice. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med.* 2002;347,1001-8.)
- 22.(Mannarino E, Pasqualini L, Fedeli F, Scricciolo V, Innocente S. Nailfold capillaroscopy in the screening and diagnosis of Raynaud's phenomenon. *Angiology* 1994;45:37-42.)
- 23.(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* 1996;23:1917-20.) (Wigley FM, Korn JH, Csuka ME, et al. Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, double blind study. *Arthritis Rheum* 1998;41:670-7.)
- 24.(Brown KM, Middaugh SJ, Haythornhwaite JA; Bielory L. The effects of stress, anxiety, and outdoor temperature on the frequency and severity of Raynaud's attacks: the Raynaud's Treatment Study. *J Behav Med* 2001;24:137-53.)
- 25.(Palesch YY, Valter I, Carpentier PH, Maricq HR. Association between cigarette and alcohol consumption and raynaud's phenomenon. *J Clin Epidemiol* 1999;52:321-8.)
- 26.(Comparison of sustained-release nifedipine and temperature biofeedback for treatment of primary Raynaud's phenomenon: results from a randomized clinical trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2000;160:1101-8.)
- 27.(Schretzenmayer A. Über kreislaufregulatorische Vorgänge an den großen Arterien bei der Muskelarbeit. *Pflügers Arch* 1933;232:S743-8.)

- 28.(Celermajer DS, Sorenson KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340: 1111-5.)
- 29.(Meredith IT, Currie KE, Anderson TJ. Postischemic vasodilation in human forearm is dependent on endothelium-derived nitric oxide. *Am J Physiol* 1996; 270: H1435-40.) (Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, et al. Nitric oxide is responsible for flow dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91:1314-9.)
- 30.(Loscalzo J. Nitric oxide and vascular disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 251-3.)
- 31.(Widlansky ME, Gokce N, Keaney jr JF, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1149-60.)
- 32.(Kelm M. Flow-mediated dilatation in human circulation: diagnostic and therapeutic aspects. *Am j Physiol Heart Ciac Physiol* 2002; 282: H1-H5.)
- 33.(Lauer T, Kelm M. Fluss-mediierte Dilatation. *Nicht invasive Diagnostik angiologischer Krankheitsbilder* 2007; S118.)
- 34.(Mullen MJ, Kharbanda RK, Cross J, Donald AE, Taylor M, Vallance P, Deanfield JE, MacAllister RJ (2001). Heterogenous nature of flow-mediated dilatation in human conduit arteries in vivo: relevance to endothelial dysfunction in hypercholesterolemia. *Circ Res* 88, 145-151.)
- 35.(Doshi SN, Naka KK, Payne N, Jones CJ, Ashton M, Lewis MJ, Goodfellow j (2001). Flow-mediated dilatation following wrist and upper arm occlusion in humans: the contribution of nitric oxide. *Clin Sci (Lond)* 101,629-635).
- 36.(Lauer T, Kelm M. Fluss-mediierte Dilatation. *Nicht invasive Diagnostik angiologischer Krankheitsbilder* 2007; S118.)
- 37.(Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, robinson J, Thomas O, et al. non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproductability. *Br heart Journal* 1995;74:247-53.) (Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE, Sampson M, Sorensen KE, Adams M, et al. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:573-9.)

- 38.(Kobayashi K, Akishita m, Yu W. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intimamedia thickness and pulse wave velocity. *Atherosclerosis* 2004; 173: 13-8.)
- 39.(Klein-Weigel P,Krall K, Falkensammer J, Heinz-Erian P, Ulmer H, Fraedrich G. Lack of seasonal variation in flow-mediated dilatation of the brachial artery in women with primary Raynaud's phenomenon and healthy controls. *VASA* 2003;32 (2):69-73.)
- 40.(Watson HR, Robb R, Belcher G, Belch JJ. Seasonal variation of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1999;26(8):1734-7.)

## **Anhang:**

### **Lebenslauf**

#### **persönliche Daten**

|                     |  |
|---------------------|--|
| Vor- und Zuname     | Clara Fazekas  |
| Adresse             | Körösisstrasse 98; 8010 Graz, Österreich   |
| Geburtsdatum        | 08.07.1986   |
| Geburtsort          | Philadelphia, USA  |
| Staatsangehörigkeit | Österreich   |
| Familienstand       | ledig  |
| Eltern              | Gudrun Reiter, geboren am: 18.10.1958,<br>Univ.Prof.Dr. für Neurologie am LKH Graz<br>Franz Fazekas, geboren am 07.03.1956<br>Univ.Prof.Dr. für Neurologie am LKH Graz |

#### **Schulbildung**

1992-1996 VHS Neuhart, Graz

1996-2004 Akademisches Gymnasium Graz

2004- Studium der Humanmedizin an der Universitätsklinik, Graz

#### **Praktische Erfahrungen - Famulaturen**

17.07.2006 - 04.08.2006 (3 Wochen) Univ.klinik für Unfallchirurgie, Graz

07.08.2006 - 01.09.2006 (4 Wochen) Univ.klinik Graz, Notfallaufnahme, EBA

Februar 2007 (2 Wochen) Univ.klinik für Neurologie, Graz

09.07.2007 - 20.07.2007 (2 Wochen) Univ.klinik für Kinder und Jugendheilkunde, Graz

04.02.2008 - 29.02.2008 (4 Wochen) Univ.klinik für Anästhesiologie und  
Intensivmedizin, Graz

21.07.2008 - 08.08.2008 (3 Wochen) Univ.klinik für Kinder und Jugendheilkunde, Graz  
Kinderanästhesie

21.06.2010 - 02.07.2010 (2 Wochen) Univ.klinik für HNO Graz

## **Besondere Kenntnisse**

Sprachen - Deutsch: Muttersprache

Englisch: fließend, schreiben und sprechen

Französisch: schreiben und sprechen

Gute Kenntnisse im Umgang mit Word, Power-Point, Excel (ECDL-Führerschein)

Dezember 2003 First Certificate in English, Council of Europe Level B2,

University of Cambridge ESOL Examinations

seit Juli 2003 beim Österreichischen Roten Kreuz, Graz

17.07.2004 Prüfung zur Rettungssanitäterin

17.06.2006 Prüfung zur Notfallssanitäterin mit

25.10.2007 allgemeiner Notfallkompetenz Arzneimittellehre (NKA),

29.02.2008 Venenzugang und Infusion (NKV),

19.09.2008 Beatmung und Intubation (NKI)

04.12.2008 Prüfung zur Rettungsmedizinerin des Mediziner corps, Graz