

Diplomarbeit

Implementierung der Kapillarmikroskopie mittels Dermatoskop für die Routinediagnostik bei Sklerodermie

eingereicht von

Donja Homayoon

Geb. Dat.: 27.03.1990

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

Betreuer: Ao. Univ. - Prof. Dr. med. univ. Elisabeth Aberer

Zweitbetreuer: Ao. Univ. Prof. Dr. med. univ. Wolfgang Salmhofer

Technische Beratung: OA. Dr. med.univ. Giovanna Brunnasso-Verneti

Graz, Mai 2014

(Donja Homayoon)

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, Mai 2014

Donja Homayoon

Es wird vom Autor darauf hingewiesen, dass aus Gründen der besseren Lesbarkeit in dieser Arbeit nur das Maskulinum verwendet wird. Selbstverständlich sind jedoch, sofern nicht explizit anders angegeben, immer beide Geschlechter gemeint.

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt der Leiterin der Ambulanz für Immundermatologie-Kollagenosen Frau Univ. Prof. Elisabeth Aberer, die es mir ermöglichte meine Diplomarbeit an der Klinik für Dermatologie und Venerologie durchzuführen. Sie stand mir nicht nur in Bezug auf meine wissenschaftliche Arbeit jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite, sondern hat mich auch als Mensch in vielerlei Hinsichten unterstützt.

Weiters möchte ich mich bei meinem 2. Betreuer Univ. Prof. Wolfgang Salmhofer für seine Einführung in Kapillarmikroskopie mittels des hauseigenen binokularen Mikroskops bedanken. Auch richtet sich ein großer Dank an OA. Dr. Giovanna Brunnasso-Vernetti, die mich bezüglich Umgang, Durchführung und Beurteilung der Dermatoskopie tatkräftig unterstützte.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei meiner Familie, vor allem meinen Eltern, für deren Unterstützung in jeder Beziehung während meines gesamten Studiums.

Zusammenfassung

Hintergrund: Um eine frühzeitige Diagnosestellung bei Patienten mit systemischer Sklerodermie (SSc) zu ermöglichen, fiel der Fokus in letzter Zeit auf die Bedeutung der Nagelfalzkapillarmikroskopie, mit welcher die periphere Vaskulopathie frühzeitig erkannt werden kann. Mittlerweile gibt es diverse Techniken für die Untersuchung der SSc-spezifischen Kapillarmuster, eine davon ist die Dermatoskopie.

Zielsetzung: Ziel dieser Arbeit war es, die Dermatoskopie der Nagelfalz mittels DermLite® als ein neues Tool an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz künftig für die Routinediagnostik bei SSc Patienten zu implementieren. Nach Exploration der spezifischen kapillarmikroskopischen Parameter sollte eine Zuordnung zu den pathognomonischen Sklerodermiemustern möglich sein. Des Weiteren sollte eine Speicherung der digitalisierten Kapillaraufnahmen im Image Archive, für die Verlaufskontrollen der untersuchten Patienten, realisiert werden.

Patienten, Material und Methoden: Mittels Dermatoskop (DermLite®) wurden an 25 SSc Patienten die Nagelfalzkapillaren an jeweils 8 Fingern (Daumen ausgespart) untersucht. 5 Patienten mussten aufgrund mangelnder Beurteilbarkeit ausgeschlossen werden. Chronologisch fanden folgende Arbeitsschritte statt: Zuerst erfolgte die Fotoaufnahme, zweitens die Bildbearbeitung und Vergrößerung. Im Anschluss wurde eine qualitative Beurteilung der kapillären Veränderungen mit entsprechender Einteilung in die 3 SSc Muster: „früh“, „aktiv“ und „spät“ durchgeführt. Für eine präzisere Beurteilung der kapillarmikroskopischen Parameter wurde eine semi-quantitative Auswertung an 5 Probanden umgesetzt. Abschließend fand die Speicherung von 160 Fotos im Image Archiv statt.

Ergebnisse: Es zeigte sich, dass eine 10-fache Vergrößerung mittels DermLite® effizient genug ist, um die Kapillaralterationen bei einer manifesten SSc eindeutig nachzuweisen. Bei 100% der SSc Patienten (n=20) konnten charakteristische kapilläre Veränderungen gemäß der von Cutolo et al. erstellten Kriterien für die 3 Sklerodermiemustern zugeordnet werden. Am häufigsten und deutlichsten konnten dilatierte Gefäße bei 90% (n=18/20), Megakapillaren bei 80% (n=16/20) und Mikrohämorrhagien bei 75% (n=15/20) dargestellt werden. Zeichen einer Neoangiogenese in Form von Verzweigungen wurden bei 15% (n=3/20) aufgedeckt. Alle 20 Patienten hatten eine reduzierte Kapillardichte, welche

überwiegend zwischen 4-9 Kapillaren/mm. betrug. Größtenteils wurde das „aktive“ SSc Muster mit 60% (n=12/20), gefolgt vom „späten“ SSc Muster mit 25% (n=5/20) und „frühen“ SSc Muster mit 15% (n=3/20) gefunden.

Fazit: Die Dermatoskopie ist für die Identifizierung der SSc-spezifischen kapillären Muster an der Nagelfalz effizient genug. Sie ist zudem ein einfaches, nicht-invasives bedside Verfahren für die Durchführung der Kapillarmikroskopie am Nagelwall mit einer günstigen Kosten-Effizienz-Relation. Daher sollte sie für eine frühe Diagnosestellung und für ein erfolgreiches Follow-up bei SSc Patienten in den klinischen Alltag implementiert werden.

Schlagworte: Systemische Sklerodermie, Nagelfalzkapillarmikroskopie, SSc-spezifische kapilläre Muster, Dermatoskopie, DermLite®

Abstract

Background: In the last years, increased efforts were made towards a very early diagnosis of systemic sclerosis (SSc) by nailfold capillaroscopy (NFC), since the peripheral microangiopathy can be detected early in the disease process. Presently, different techniques are available for the investigation of the specific nailfold capillary patterns; one of them is dermatoscopy.

Objective: The aim of the thesis was to implement dermatoscopy of the nailfold for routine examination (screening) in SSc patients, using DermLite® as an innovative diagnostic tool at the Medical University of Graz at the Department of Dermatology and Venerology. After an Exploration of the specific capillaroscopic parameters, classification of typical pathognomonic scleroderma patterns, defined by Cutolo et al., is possible. Moreover, we wanted to realize the storage of the digitalized capillary photography to the Image Archive, for an adequate follow-up of the investigated patients.

Patients, materials and methods: By using the dermatoscope (DermLite®), the nailfold capillaries of 25 SSc patients of 8 fingers (thumbs excepted) were studied. Due to lack of assessment (limited interpretation capacity), 5 patients had to be excluded. First of all, pictures were taken from the nailfold; secondly they were edited and magnified on a computer. Afterwards, we underwent the qualitative assessment of the capillary changes corresponding to the scleroderma patterns, “early”, ”active” and “late”. A semi-quantitative assessment was performed for a more detailed evaluation of the capillaroscopy patterns. Finally the storage of 160 photographs in the Image Archive was performed.

Results: Our data suggest that a 10 fold magnification using DermLite® is efficient enough to demonstrate the distinct nailfold capillary patterns (NCP) in patients affected by SSc. In 100% of the SSc patients characteristic capillary abnormalities identifying the 3 major SSc patterns were detected. The common findings were enlarged capillaries with 90% (n=18/20), giant capillaries with 80% (n=16/20) und microhaemorrhages with 75% (n=15/20). Signs of neoangiogenesis, including ramified capillaries, were found in 3 patients (n=20). All patients had a reduced capillary density, predominantly between 4 to 9 capillaries/mm. Mainly detected, was the “active” scleroderma pattern with 60% (n=12/20), followed by the “late” scleroderma pattern with 25% (n=5/20) and the “early” scleroderma pattern with 15% (n=3/20).

Conclusion: Dermatoscopy is efficient enough to identify the specific NCP. In addition it is a reliable, easy, and not invasive bedside method for NFC with a favorable cost/effectiveness - ratio. We conclude that NFC should be implemented in clinical daily routine for an early diagnosis and for monitoring further pathologic changes in scleroderma.

Keywords: Systemic sclerosis, nailfold capillaroscopy, pathognomonic scleroderma patterns, dermatoscopy, DermLite®

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xiii
1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund.....	1
1.2 Systemische Sklerodermie – Ein Überblick.....	2
1.2.1 Definition.....	2
1.2.2 Epidemiologische Eckdaten	2
1.2.3 Pathogenetische Hypothesen und Mechanismen.....	3
1.2.4 Klassifikation der SSc	8
1.2.5 Klinische Erscheinungsbilder	11
Raynaud – Phänomen	11
Die limitierte SSc (lSSc)	13
Die diffuse SSc (dSSc)	13
Overlap – Syndrom.....	14
Verlauf der Hautsklerose und Folgen für die Physiognomie	14
Organbeteiligungen	16
Gastrointestinaltrakt	16
Respirationstrakt.....	17
Niere	17
Herz	18
Muskuloskelettales – System	18
Sicca – Symptomatik	19
Psychische Auswirkung.....	19
1.2.6 Diagnostik.....	19
1.3 Kapillarmikroskopie der Nagelfalz.....	21
1.3.1 Kapillarmikroskopie früher und heute.....	21
1.3.2 Techniken zur Durchführung der Kapillarmikroskopie	24
1.3.3 Anwendungsgebiete	28
1.3.4 Anatomie und Morphologie der Kapillare am Nagelfalz	29

1.3.5	Die wichtigsten kapillarmikroskopischen Parameter unter pathologischen Bedingungen.....	30
1.3.6	Typische Kapillarmuster bei SSc („Sklerodermiemuster“ , „scleroderma pattern“).....	32
2	Ziel der Arbeit	35
3	Patienten, Material und Methoden	36
3.1	Untersuchtes Patientenkollektiv	36
3.2	DermLite ®.....	37
3.3	Von der Foto – Aufnahme zum Befund	38
3.3.1	Klinisches „Setting“	38
3.3.2	Fotodokumentation (Durchführung und Ablauf der Dermatoskopie mittels DermLite®)	38
3.3.3	Bildbearbeitung am PC.....	40
3.3.4	Interpretation der Fotos	40
3.3.5	Speichern im Image Archive	41
4	Ergebnisse – Resultate.....	41
4.1	Allgemeine Ergebnisse.....	41
4.1.1	Patientencharakteristika.....	41
4.2	Qualitative Beurteilung	43
4.3	Semi–quantitative Auswertung	53
5	Diskussion	56
6	Literaturverzeichnis.....	70

Glossar und Abkürzungen

ACA	Anti-Zentromer-Antikörper
ACR	American College of Rheumatology
ADF	Arbeitsgruppe dermatologische Forschung
AK	Antikörper
ANA	Antinukleärer Antikörper
Anti-Scl70-AK	Anti-Sklerodermie 70-Antikörper
Anti-PM-Scl-AK	Anti-Polymyositis-Sklerodermie-Antikörper
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
Bspw.	Beispielsweise
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Zirka
CREST	Calzinosi, Raynaud, Ösophagus, Sklerodaktylie, Teleangiektasien
CTD	Connective tissue disease
CTGF	Connective tissue growth factor
DM	Diabetes mellitus
DU	Digitale Ulzeration
dSSc	Diffuse systemische Sklerodermie
EULAR	The European league against rheumatism
EZM	Extrazelluläre Matrix
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GIT	Gastrointestinaltrakt
IL	Interleukin
Kap.	Kapillare
lSSc	Limitierte systemische Sklerodermie

MCP	Metacarpophalangealgelenk
mm	Millimeter
MCTD	Mixed connective tissue disease
MMP	Matrixmetalloproteasen
NVC	Nailfold videocapillaroscopy
PAH	Pulmonale arterielle Hypertonie
PDGF	Platelet derived growth factor
RP	Raynaud Phänomen
SSc	Systemische Sklerodermie
TGF- β	Transforming growth factor- β
TIMP	Tissue inhibitor of matrix-metalloproteinasen
Undiff. SSc	Undifferenzierte systemische Sklerodermie
UCTD	Undifferentiated connective tissue disease
VCAP	Videocapillaroscopy
μm	Mikrometer
ZS	Zirkumskripte Sklerodermie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologische Mechanismen der SSc	4
Abbildung 2: Verschiedene Geräte für die kapillarmikroskopische Analyse	26
Abbildung 3: Beispiel einer Kapillarmorphologie eines Gesunden am Nagelfalz	30
Abbildung 4: Variationen des kapillären Netzwerks an dem Nagelwall	31
Abbildung 5: „Frühes“ Sklerodermiemuster (Vergr.200:1)	34
Abbildung 6: „Aktives“ Sklerodermiemuster (Vergr.200:1)	34
Abbildung 7: „Spätes“ Sklerodermiemuster (Vergr.200:1)	35
Abbildung 8: DermLite Foto® inkl. Powerpack	38
Abbildung 9: Verteilung der 3 SSc Muster aller PatientInnen	43
Abbildung 10: Verteilung der SSc Muster aller SSc PatientInnen & den 3 SSc Gruppen	44
Abbildung 11: 3.Finger einer SSc Patientin mit „frühen“ SSc Muster	47
Abbildung 12: 5. Finger einer SSc Patientin mit reduzierter Kapillaranzahl und Elongationen	47
Abbildung 13: 4. Finger einer SSc Patientin („aktives“ SSc Muster)	48
Abbildung 14: Perikapilläres Ödem	48
Abbildung 15: 4. Finger einer SSc Patientin mit „aktiven“ Muster	49
Abbildung 16: 4. Finger einer SSc Patientin mit Mikroblutungen / Hämosiderin- Ablagerungen	49
Abbildung 17: Weitwinkelansicht eines gesamten Nagelfalzes	50
Abbildung 18: Neoangiogenese	50
Abbildung 19: Bsp. von dermatoskopischen Bildern des „aktiven“ SSc Musters	51
Abbildung 20: Bps. von dermatoskopischen Bildern des „frühen“ SSc Musters	52
Abbildung 21: Bps. von dermatoskopischen Bildern des „späten“ SSc Musters	52

Abbildung 22: Mittels DermLite® aufgenommene (Vegr.10:1) Nagelfalz d. weiblichen SSc Pat. C.S.	53
Abbildung 23: Demonstration der Score Berechnung für die Pat. C.S.	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Immunmodulation und spezifische Autoantikörper bei der Pathogenese der SSc	8
Tabelle 2: ACR Kriterien 1980	9
Tabelle 3: Kriterien nach Le Roy	9
Tabelle 4: Neue ACR/EULAR Kriterien für die Klassifikation der SSc 2013	10
Tabelle 5: Organbeteiligung bei der SSc	16
Tabelle 6: Häufigkeiten wichtiger AK bei SSc Patienten	20
Tabelle 7: Normalbefunde	29
Tabelle 8: Die 4 Stadien nach Carpentier	32
Tabelle 9: Beschreibung der Sklerodermiemuster nach Cutolo	33
Tabelle 10: Demographische Charakteristika der mittels DermLite® untersuchten Patienten	42
Tabelle 11: Mittlere Erkrankungsdauer aller SSc Patienten (n=20) bezüglich der 3 SSc Muster	44
Tabelle 12: Deskriptive Statistik der erfassten kapillären Veränderungen mittels Dermatoskopie in Bezug auf die Gesamtzahl der PatientInnen und den 3 Formen der SSc	45
Tabelle 13: Ermittlung der 6 kapillarmikroskopischen Hauptparameter der Finger D2-D5 li+re bei der Patientin C.S.	54
Tabelle 14: Aufschlüsselung des Verlaufsscores für die semi-quantitative Auswertung (nach Cutolo M. et al.)	54
Tabelle 15: Darstellung der errechneten Score-Ergebnisse aus der semi-quantitativen Auswertung für die 6 kapillarmikroskopischen Hauptparameter	55

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Bei der Systemischen Sklerodermie (SSc) handelt es sich um eine polymorphe chronisch – progrediente Systemkrankheit des kollagenen Bindegewebes, dessen Ätiologie noch weitgehend unbekannt ist. Charakterisiert wird sie durch das klinische Merkmal der Hautfibrose mit oder ohne Beteiligung innerer Organe, einer frühen Mikroangiopathie und spezifischer Autoantikörper.

Eine frühe Diagnose kann die Krankheitsprognose positiv beeinflussen, da eine Therapie nicht erst verspätet erfolgt, nachdem sich mikrovaskuläres Remodelling, Gewebsfibrose oder Atrophie bereits irreversibel manifestiert haben. Auch Veränderungen der Krankheitsaktivität sollten rechtzeitig erkannt werden, um das Outcome der Patienten zu verbessern. (1)

Daher wurde in letzter Zeit verstärkt daran gearbeitet ein Tool zu finden, welches zu einer verbesserten Diagnostik führt. Ein solches Hilfsmittel stellt die Kapillarmikroskopie dar, die die für die SSc pathognomonischen mikrovaskulären Anomalitäten der Nagelfalz identifizieren kann.

Zahlreiche Arbeiten über die Thematik der Kapillarmikroskopie der Nagelfalz wurden kürzlich von Dermatologen und Rheumatologen publiziert und deren putative Rolle als Biomarker wurde wissenschaftlich belegt. (2)

Die deutsche Arbeitsgruppe für Kapillarmikroskopie veröffentlichte 2010 eine Arbeit für eine einheitliche deutschsprachige Nomenklatur und betonte, dass die Kapillarmikroskopie, vor allem bei der systemischen Sklerose, als bildgebendes Untersuchungsverfahren, einen hohen diagnostischen und prognostischen Wert hat. (3)

Im Laufe der letzten Jahre stieg die Anzahl der Publikationen über die Kapillarmikroskopie mittels einem handlichen Dermatoskop als nicht-invasives bed-side Verfahren erheblich und die Vorteile dieser Untersuchung weckten immer mehr das Interesse von Dermatologen weltweit.

Obwohl die Evaluierung der Kapillaren der Nagelfalz mittels Dermatoskop eine einfache Methode ist, ist sie noch nicht so weitverbreitet eingesetzt wie die Kapillarmikroskopie. Ein möglicher Grund dafür könnte sein, dass die Durchführung der Kapillarmikroskopie vielmehr von Rheumatologen erfolgt, die im Umgang mit dem Dermatoskop nicht so

geübt sind und über deren diagnostischen Möglichkeiten nicht gleich gut, wie Dermatologen, informiert sind. (4)

Aus diesem Grund soll mit dieser Diplomarbeit der Weg für die Kapillarmikroskopie mittels eines Dermatoskops (DermLite Foto ®) in die Routinediagnostik bei Sklerodermie an der Klinik für Dermatologie und Venerologie Graz bereitet werden, um diese simple und kostengünstige Methode in der Zukunft im klinischen Alltag, sowohl als ein neues diagnostisches Hilfsmittel, als auch für das „Follow-up“ der Patienten zu implementieren.

1.2 Systemische Sklerodermie – Ein Überblick

1.2.1 Definition

Synonym: Diffuse Sklerodermie, Systemisklerose, progressive systemische Sklerodermie (5)

Die Systemische Sklerodermie zählt zum Formenkreis der Kollagenosen. Laut Definition handelt es sich dabei um eine chronische Multisystemerkrankung des kollagenen Bindegewebes, die von einer ödematös – entzündlichen letztlich in eine krankheitsbestimmende sklerosierende Phase übergeht. (5) Zusätzlich zur Haut können auch innere Organe im Sinne einer Sklerose betroffen sein (Gastrointestinal-, Respirationstrakt, Niere). (6)

Innerhalb des vielgestaltigen Krankheitsbildes lassen sich, je nach Ausmaß der Hautsklerose, zwei Verlaufsformen abgrenzen, die Akrosklerodermie (limitiert kutane Systemische Sklerodermie) und die diffuse Sklerodermie (diffus kutane Systemische Sklerodermie). (7)

1.2.2 Epidemiologische Eckdaten

Zuverlässliche epidemiologische Studien über die Systemische Sklerodermie, sind auf Grund ihrer Seltenheit und ihrer heterogenen klinischen Präsentation besonders schwer durchführbar.

Die Prävalenz wird zwischen 3- 24 / 100.000 Einwohner geschätzt und scheint in Nord Amerika und Australien im Vergleich zu Europa und Japan höher zu sein. Schätzungen über die Inzidenz stiegen in den 50iger und 80iger Jahren signifikant, dies könnte jedoch mit einem wachsenden Bewusstsein der Ärzte und einer besser werdenden Diagnostik in Hinblick auf die Krankheit zusammenhängen. Aktuell liegt die Inzidenz zwischen 2- 20 / Mio. / Jahr. (6) , (8)

Meistens manifestiert sich die Krankheit während des 3. bis 5. Lebensjahrzehnts. Ein erhöhtes Risiko besteht beim weiblichen Geschlecht (3:1; in der 2. und 3. Dekade bis zu 8:1) und bei afrikanischer Herkunft. Auch eine Assoziation mit bestimmten HLA – Typen wird als möglicher Risikofaktor in Betracht gezogen. (6) , (8)

Berichte über sporadisch vorhandene Gruppen höherer Prävalenz legen als denkbare Risikofaktoren auch Umweltfaktoren nahe. Insbesondere Siliciumdioxid (Quarze) und Kontakt mit Lösungsmitteln, werden mit der SSc, belegt durch zahlreiche rigorose Fall – Kontroll - Studien, assoziiert. (8)

Ethnische Faktoren scheinen sowohl eine Rolle für die Prädisposition als auch für das Erscheinungsbild der Erkrankung, zu spielen. Die Inzidenz, die in unterschiedlichen Altersgruppen erhoben wurde, ist bei afro-amerikanischen Frauen höher als bei der weißen weiblichen Bevölkerung; hierbei liegt der größte Unterschied in der Altersgruppe unter 54 Jahren. Auch ist die diffuse Form der SSc häufiger bei der schwarzen Bevölkerung vorzufinden. Eine diffuse SSc, ein höheres Alter bei Krankheitsbeginn und der frühe Befall innerer Organe sind potenzielle Risikofaktoren für eine reduzierte Überlebensrate. Aktuell verbesserte sich die Zehn-Jahresüberlebensrate der SSc von 50% in den Siebzigern auf über 70 % signifikant. Die mittlere Überlebenszeit liegt bei ungefähr 12 Jahren nach Diagnose. (9)

Pulmonale Fibrose, Pulmonale Hypertonie sind heutzutage die zwei wichtigsten Gründe für ein letales Ende. Eine diffuse kutane Form, sowie eine kardiale, pulmonale als auch renale Beteiligung sind unabhängige Risikofaktoren für SSc – assoziierte Mortalität. (8) Nikotinabusus scheint kein prädisponierender Faktor für die SSc darzustellen. (10)

1.2.3 Pathogenetische Hypothesen und Mechanismen

Bis heute wird die Pathophysiologie dieser Autoimmunerkrankung noch nicht ganz verstanden. Daher verläuft die Therapie, auf Grund von fehlenden kausalen Therapieansätzen, oft frustan und kann bestenfalls zum Krankheitsstillstand aber zu keiner Heilung führen. (6)

Trotz einiger neuen Erkenntnisse, verantwortlich für die Entstehung der SSc, ist es noch immer unklar, was die initiierenden Ereignisse sind und wie unterschiedlich die Prozesse in Hinblick auf Trigger - Faktoren und verstärkende Mechanismen ablaufen, welche eben die Entwicklung einer Haut- und Organfibrose mit charakteristischer Vaskulopathie verursachen. (5)

Ähnlich wie bei anderen Autoimmunerkrankungen, welche nicht organspezifisch sind, ist bekannt, dass die Ätiopathogenese aus einer Interaktion multipler Faktoren, die sowohl eine individuell - genetische Komponente, als auch Einflüsse aus der Umwelt umfassen, resultiert. (11)

Aktuelle Hypothesen, besagen, dass eine komplexe Wechselbeziehung aus diesen drei Elementen: Vaskuläre Dysfunktion, angeborene und erworbene Immundysregulation und eine exzessive Aktivierung von Fibroblasten den pathophysiologischen Prozess bestimmt. Die vermehrte Anzahl an Fibroblasten ist verbunden mit einer übermäßigen Ablagerung und Remodelling der Extrazellulär Matrix (EZM), was schlussendlich zur krankheitsdeterminierenden Fibrose führt. (11)

Ein besseres Verständnis über die Pathogenese dieser unheilbaren Störung, könnte zu zielgerichteten und effektiveren Therapien in der Zukunft führen. (12)

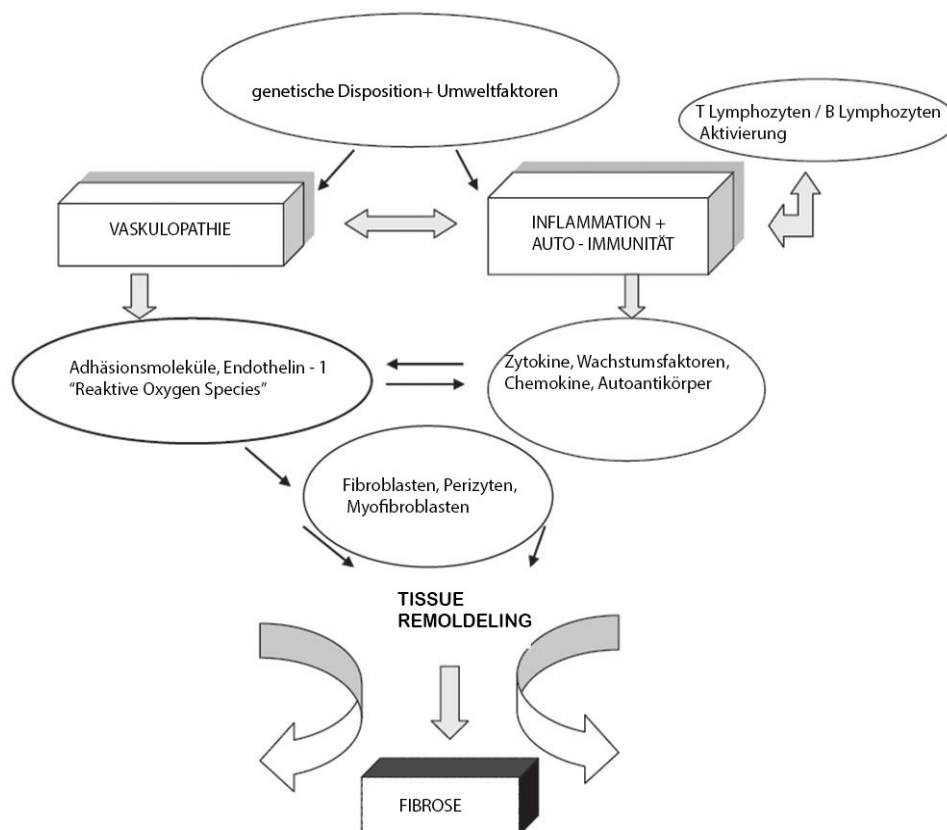


Abbildung 1: Pathophysiologische Mechanismen der SSc (11)

Proliferative Vaskulopathie

Die Raynaud Symptomatik, bei fast allen Patienten mit SSc, oft in schwerster Ausprägung, vorhanden, unterstreicht die Bedeutung der Vaskulopathie im pathogenetischen Kontext der Erkrankung. Pathogenetische Ansätze besagen, dass sich nach einer Schädigung und einer Aktivierung von Endothelzellen durch unbekannte Faktoren die Vaskulopathie entwickelt. (11)

Die Theorie über diese endotheliale Aktivierung wurde in einigen Studien bestätigt, in denen erhöhte Plasmaspiegel und eine erhöhte Expression von „von Willebrand Faktor“, interzellulären Adhäsionsmolekülen, Endothelin-1 und Thrombomodulin, das auch nachweislich eine exzessive Apoptose der Endothelzellen repräsentiert, gefunden wurden. (13)

Die chronische endotheliale Schädigung führt zu einer vermehrten Produktion von „Platelet Derived Growth Factor“ (PDGF) mit konsekutiver Thrombozytenaktivierung und –adhäsion und zur reduzierten fibrinolytischen Aktivität (6) und zusätzlich zur einer gesteigerten Permeabilität und Leukozytenadhäsion der Blutgefäßwand. Endothelin-1, ein potenter Vasokonstriktor wird in erhöhter Zahl produziert und ist wiederum für eine steigende Leukozytenadhäsion an das Endothel verantwortlich und bewirkt die Immigration und Proliferation glatter Muskelzellen in der Intima der Gefäßwand und eine Aktivierung von Fibroblasten. Diese Prozesse führen zu einem enormen Elastizitätsverlust und einem progressiven Verlust des vaskulären Lumens, was letztendlich zu einer Gewebnekrose und Hypoxie führt. Der Mangel an Sauerstoff und eine ineffektive Gefäßreparatur sorgen für veränderte morphologische und funktionelle Kapillaren, die mit der Kapillarmikroskopie der Nagelfalz dargestellt werden können. Hypoxie im Gewebe gefolgt von der Produktion des Hypoxie-induzierenden Faktors (HIF-1), setzt erneut einen Circulus vitiosus in Gang. Erhöhte Aktivierung von Immunzellen, Fibroblasten, „Transforming Growth Factor β “ (TGF β) und Ablagerungen in der Extrazellulär Matrix, verschlimmern den hypoxischen Zustand und der resultierende oxydative Stress („Reactive Oxygen Species“ ROS) wirkt proinflammatorisch und profibrotisch. (11)

Perizyten wirken einer Zellmigration und Proliferation entgegen, jedoch sind sie bei der SSc modifiziert. Durch den Verlust dieser protektiven Eigenschaft kommt es zusätzlich zu einem deutlichen Überschuss an EZM, die sich perivaskulär ablagert und wiederum den Prozess der proliferativen Vaskulopathie verstärkt. (11)

Fibrose

Es ist erwiesen, dass eine persistierende Überproduktion von Kollagen und anderen Makromolekülen des Bindegewebes zum pathologischen Kennzeichen der Systemischen Sklerodermie, der progressiven Fibrose, führt. (14)

Diese unkontrollierte Kollagenproduktion der Fibroblasten in der Haut der SSc Patienten wurde sowohl in vivo als auch in vitro bestätigt. Die transkriptionelle Aktivität verschiedenster Gene, die für Extrazellulär – Matrix – Moleküle kodieren, ist in den Fibroblasten bei SSc hochreguliert. (15)

Die Menge an EZM wird unter physiologischen Umständen durch eine balancierte Produktion von Matrixbausteinen und durch dessen Abbau mittels Matrix Metalloproteinase und dem dazugehörigen Inhibitor kontrolliert. (16)

Eine Überexpression der EZM produzierenden Zellen kann durch zahlreiche Zytokine, welche von Monozyten, T- Lymphozyten und Fibroblasten getriggert werden, ausgelöst werden. Studien zufolge regulieren die Zytokine, wie zum Beispiel, „Transforming Growth Factor β “ (TGF β), „Connective Tissue Factor“ (CTGF), Interleukin (IL)-1, IL-(4), „Platelet – derived Growth Factor“ (PDGF), „Epidermal Growth Factor“ (EGF) und der Tumornekrosefaktor (TNF- α), die dermale Fibroblastenaktivität und die EZM-Ablagerung. (16)

Einen besonderen Stellenwert nimmt TGF β ein, da dieser Faktor im Überschuss in Endothelzellen, in gefäßumgebenden Fibroblasten und in Entzündungszellen im pathologischen Gewebe, exprimiert wird. (15)

Künftige Studien über die biologischen Effekte dieser Zytokine, könnten wichtige Schlüsselinformationen für das Verständnis der Pathogenese und zur Entwicklung einer medikamentösen Therapie, zielgerichtet auf jene unkontrollierten fibrotischen Prozesse, liefern. (14)

Immunsystem und Autoantikörper

Sowohl eine Beteiligung des humoralen als auch des zellulären Immunsystems, dessen Mediatoren eine Brücke zwischen der vaskulären und profibrotischen Prozesse darstellen, spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese. (11)

B-Lymphozyten repräsentieren die Seite des humoralen Systems. Hinweisend für eine Expression wurden chronisch aktivierte Marker (CD19, CD85), an Hand von DNA Mikroarraytechniken, detektiert. (11)

Die naiven B-Zellen überwiegen zwar in ihrer Anzahl im Vergleich zu den Gedächtniszellen, diese sind jedoch in ihrer Aktivität gesteigert. Dieses Wissen ermöglicht uns heutzutage eine Therapie mit monoklonalen AK (Belimumab und Rituximab) gegen B-Zellen einzusetzen, die auch eine Co - Stimulation zwischen B-Lymphozyten und T-Lymphozyten blockieren. (11), (17)

Die T-Lymphozyten repräsentieren die pathogenetische Rolle des zellulären Immunsystems, indem eine erhöhte Rate an CD4 + Zellen, ausgehend von perivaskulären Entzündungszellen und von einer oligoklonalen Aktivierung, zu der Produktion von profibrotischen Zytokinen führen. Eine Erhöhung der IL-2 Rezeptoren, dessen Werte mit dem Rodnan Skin Score korrelieren, spiegelt die oligoklonale Aktivierung der T-Lymphozyten wider. Die Tatsache, dass Th2-Zellen im Vergleich zu den T- Helferzellen im Profil der SSc überwiegen, ist den Zytokinen (siehe Tabelle 1) und dem „Monocyte Chemoattractant Protein – 1 (MCP – 1), zuzuschreiben. (11)

Spezifische Autoantikörper charakterisieren die klinische Form und Prognose der Erkrankung. Sie repräsentieren am deutlichsten die Beteiligung des humoralen Immunsystems in den pathogenetischen Prozessen. (11)

Dennoch, gibt es bis heute keine wissenschaftlichen Beweise, dass die Autoantikörper für die klinischen Manifestationen verantwortlich sind. (18)

Zu den Autoantikörpern, dessen pathogenetische Rolle aktuell am besten nachgewiesen wurde, zählen Anti-Scl70-AK (Anti-Topoisomerase I-Antikörper) und ACA (Anti-Zentromer-Antikörper), welche überwiegend gegen Endothelzellen und den PDGF-Rezeptor wirken. (13)

ACA kommen charakteristisch erwiesen bei der limitierten SSc vor und sind mit der späten Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie, digitaler Ulcera und Gastrointestinalen (GIT)-Komplikationen assoziiert. Bei der limitierten Form finden sich auch, häufig bei Männern Anti-Th/To Antikörper, die mit einer interstitiellen Lungenfibrose und früher Mortalität verknüpft sind, Anti-PM/Scl-AK und Anti-U1RNP-AK, die besonders häufig bei Overlap-Formen nachweisbar sind. (11)

Hingegen ist die Präsenz des Scl70-AK mit der diffusen Form assoziiert und zugleich mit höherem Risiko einer Organbeteiligung und muskuloskeletalem Befall, wie zum Beispiel Kontrakturen der Finger, eng verbunden. Seltener werden Anti-RNA Polymerase III-AK (POL3), in Verbindung mit renalen Krisen, einer rasch – progressiven Hautfibrose und einer milden Beteiligung der Lunge und des GIT- Trakts gefunden. (19) Weiters in nur

selteneren Fällen nachweisbar, ist Anti – U3RNP (Fibrillarin), welches bei der afro-amerikanischen Population gehäuft gefunden wird und eine schlechtere Prognose voraussagt. (20)

Effektorzellen	Pathophysiologische Prozesse	Beteiligte Moleküle
<ul style="list-style-type: none"> • T-Lymphozyten • B-Lymphozyten 	<ul style="list-style-type: none"> • Generelle und lokale Aktivierung von T- und B-Lymphozyten, oligoklonale Expansion • Transendotheliale Immigration von CD4+ aktivierten T-Lymphozyten • Produktion und Freisetzung von profibrotischen Auto – AK und Zytokinen 	<ul style="list-style-type: none"> • Auto- AK (Anti -PDGF, Anti-Endotheliale Zellen, Anti-Scl70, Anti-Zentromer) • Profibrotische Zytokine: IL- 4, IL-6, IL-10, IL-13 • Interleukin -2- Rezeptor

Tabelle 1: Immunmodulation und spezifische Autoantikörper bei der Pathogenese der SSc (11)

1.2.4 Klassifikation der SSc

Entwicklung der Klassifikationskriterien

In Abwesenheit von diagnostischen Tests, die eine vorhandene oder fehlende SSc beweisen können, wurden in der Vergangenheit verschiedene Klassifikationskriterien entwickelt. (21, 22) In erster Linie steckte hinter diesen Kriterien der Gedanke einer Erschaffung einheitlicher Definitionen, um in etwaigen Studien Patienten aus verschiedenen Forschungszentren besser vergleichen zu können. Der diagnostische Zweck stand hierbei nicht im Fokus, obwohl diese Kriterien von praktizierenden Ärzten ebenfalls über die letzten zwei Dekaden dafür genutzt wurden. (23), (24) Naheliegend, da sich Klassifikationskriterien größtenteils in der Liste der diagnostischen Kriterien, widerspiegeln. (23)

Diagnose (mindestens 1 Haupt- oder 2 Nebenkriterien)		
ACR Kriterien	Hauptkriterium	Proximale Dermatosklerose (proximal der Fingergelenke)
	Nebenkriterium	Sklerodaktylie, Fingerspitzenulzera bzw. Verlust des Subkutangewebes der Fingerspitzen, beidseitige basale Lungenfibrose

Tabelle 2: ACR Kriterien 1980 (21)

Der erste große Schritt in Richtung einheitlicher Klassifikation wurde 1980 von der ACR („American College of Rheumatology“, früher bekannt unter ARA „American Rheumatism Association) gesetzt. (21), (22)

Die Kriterien von 1980 basieren auf einem Major- und 4 Minorkriterien. Der Patient gilt als erkrankt, wenn das Hauptkriterium oder mindestens 2 der Nebenkriterien erfüllt werden. Eine genau Aufschlüsselung ist in der Tabelle 2 zu finden. (21) Zu dieser Zeit wurden die ACR – Kriterien an Hand eines Patientenkollektivs mit ausgeprägter und seit langem bestehender SSc entwickelt. Daher erfüllen Patienten mit einer frühen SSc und 20 % der limitierten SSc nicht die Klassifikationskriterien und sind somit aus klinischen Studien ausgeschlossen. (22)

Limitierte Form	Sklerose der Akren, Ausbreitung zentripetal nur bis zum Ellenbogen- (Knie)gelenk, Beteiligung der Gesichtshaut möglich, Raynaud-Phänomen meist seit mehreren Jahren (häufig ACA-positiv)
	<i>Weitgehend identisch mit CREST-Syndrom (Kalzinose, Raynaud-Phänomen, Ösophagusmotilitätsstörung, Sklerodaktylie, Teleangiektasien)</i>
Diffuse Form	Progressive systemische Sklerose, Sklerose, die über die Akren hinausgeht, Rumpfbeteiligung, Reihenfolge: Stamm, Gesicht, Akren; Sehnenreiben; weniger als 1 Jahr bestehendes Raynaud-Phänomen (häufig Scl70 positiv)

Tabelle 3: Kriterien nach Le Roy (25)

Auf Grund neuer Erkenntnisse über SSc – spezifische Auto- Antikörper (AK) und charakteristischen Kapillarveränderungen an dem Nagelfalz, erstellten 1988 LeRoy et al neue Kriterien. (22), (25) Diese schließen klinische Merkmale, Autoantikörper, kapillarmikroskopische Veränderungen mit ein. Bis heute gilt die Unterteilung in die limitierte und diffus kutane Form der SSc (siehe Tabelle 3). (25) 2001 überarbeiteten

LeRoy und Medsger die Klassifikation erneut, um den Begriff der „frühen SSc“, gekennzeichnet durch kapillarmikroskopische Sklerodermie – Muster der Nagelfalz, und SSc-spezifische Autoantikörper in die Kriterien mit einzubeziehen. (26)

Studien von Lonzetti et al. und M. Cutolo, bewiesen, dass der Einschluss von Kapillarveränderungen und Teleangiektasien, die Sensitivität der ACR Kriterien, vor allem in Bezug auf eine frühe Diagnose der SSc und die Identifizierung von Patienten mit einer limitierten Form, signifikant verbessert (von 34 % auf 89 %). (24), (27)

2013 schloss sich ein Komitee aus Mitgliedern der ACR und EULAR („The European League Against Rheumatism“) zusammen und publizierte die aktuellste Klassifikation für die Systemische Sklerodermie. Die kürzlich veröffentlichten Kriterien erreichten 91 % Sensitivität und 92 % Spezifität. Im Vergleich dazu erzielten die Kriterien von 1980 eine Sensitivität von 75 % und eine Spezifität von 72 %. Es wurde entschieden, dass das alleinige Zeichen einer Hautverdickung der Finger bis zum Metacarpophalangeal - Gelenk genügt, um einen Probanden als SSc Patienten zu klassifizieren. Wenn dieses Merkmal nicht vorhanden ist, werden 7 zusätzliche Kriterien mit unterschiedlicher Gewichtung in der Punktevergabe, bewertet. Diese Kriterien sind aus der Tabelle 4 zu entnehmen. Zwei Kategorien, nämlich Hautverdickung der Finger und Läsionen an den Fingerspitzen, enthalten 2 unterschiedlich mögliche Manifestationen. Falls beide Merkmale positiv sind, zählt als Score dieser Kategorie die höhere Punktezah der 2 Manifestationen. Die maximale Punkteanzahl ist neunzehn und ein Patient mit dem Score ≥ 9 gilt als SSc-Patient. (22)

ACR / EULAR Kriterien für die Klassifikation der SSc

Kategorien	Untergruppen	Punkte
I. Hautverdickung der Finger beider Hände prox. des MCP- Gelenks <i>(ausreichendes Kriterium)</i>		9
1. Hautverdickung der Finger	„Puffy fingers“ Sklerodaktylie (dist. des MCP - Gelenks)	2 4
2. Läsionen an den Fingerspitzen	Digitale Ulzera „Pitting scars“ an den Fingerspitzen	2 3
3. Teleangiektasien		2

4. Verändertes Kapillarmuster am Nagelfalz		2
5. PAH und oder interstitielle Lungenerkrankung	PAH Interstitielle Lungenerkrankung	2 2
6. Raynaud Phänomen		3
7. SSc- spezifische AK	Anti-Zentromer, Anti - Topoisomerase I (anti-Scl- 70), Anti -RNA--Polymerase III-AK	3

Tabelle 4: Neue ACR/EULAR Kriterien für die Klassifikation der SSc 2013 (22)

1.2.5 Klinische Erscheinungsbilder

Das Krankheitsbild der Sklerodermie kann sich grundsätzlich als eine lokalisierte bzw. zirkumskripte Sklerodermie (ZS) oder systemischen Sklerodermie (SSc) präsentieren. Die umschriebene Form, auch Morphea oder lineare Sklerodermie genannt, ist durch einen lokalisierten Prozess der Hautsklerose, der konsekutiv zu einer Hautatrophie und manchmal auch zur Atrophie des extrakutanen Gewebes führt, gekennzeichnet. (6) Die zirkumskripte Form zeigt einen zwar langwierigen aber benignen Verlauf. Kinder und Jugendliche sind im Vergleich zur SScs öfters davon betroffen. (28) Eine Assoziation mit dem Raynaud- Syndrom oder eine Systembeteiligung tritt typischerweise nicht auf. Daher werde ich in meiner Arbeit nicht mehr näher auf die ZS eingehen. (6)

Raynaud – Phänomen

Das Raynaud – Phänomen (RP) ist durch Attacken eines akut arteriellen Gefäßspasmus an den Akren, getriggert durch Kälte und Stressfaktoren, charakterisiert. (29) Das RP ist bei über 90 % der SSc Patienten positiv. Typisch für dieses Phänomen, erstmals von Maurice Raynaud 1862 beschrieben, gibt es eine dreiphasige bzw. trikolor Abfolge. Zu Beginn steht die schmerzhafte Ischämie (weiß) der Finger und Zehen, gefolgt von einer Zyanose bzw. Blutstase (blau) und einer dritten Phase, in der es zu einer reaktiven Hyperämie mit intensiver Rotverfärbung kommt. Die Sequenz weiß – blau- rot kommt nicht immer zwingend in dieser Reihenfolge vor. Absolut essentiell für die Diagnose des RP ist das Auftreten von mindestens zwei Phasen, vor allem die der Ischämie. (28), (30)

In Europa liegt die Prävalenz des Raynaud Phänomens zwischen 2 – 21 %. Die geographische Diskrepanz in der Prävalenz ist auf lokal unterschiedliche Klimaverhältnisse zurückzuführen. (31) Eine höhere Prävalenz liegt bei Menschen, die in kälteren Regionen leben und eine positive Familienanamnese haben, vor. Generell ist diese Durchblutungsstörung bei Frauen bis zu 5-Mal häufiger als bei Männern (32)

Auch bestimmte Berufe erhöhen das Risiko ein Raynaud Phänomen zu entwickeln. So ist unter Bauarbeitern in 20 %, Forstarbeitern in 40 %, im Erzbergwerk in 50 % und unter Werkstattarbeitern bis zu 80 % das RP nachweisbar. (33)

Wenn das Raynaud Phänomen ohne eine zugrundeliegende Erkrankung bzw. als ein isolierter Befund auftritt, bezeichnet man es als primäres oder idiopathisches RP. Wohingegen das sekundäre RP mit einem weiten Spektrum von Erkrankungen assoziiert sein kann. Für das sekundäre RP ursächliche Erkrankungsbilder sind atherosklerotische Gefäßwandläsionen, Thrombangitis obliterans, neurologische Erkrankungen (Karpaltunnelsyndrom, Polymyelitis, Syringomyelitis, Multiple Sklerose), Schultergürtelsyndrome, Wirbelsäulenerkrankungen, Trauma (Vibrationen, Hypothenar-Hammer-Syndrom, Kälteschäden), Nebenwirkungen von Medikamenten (Beta-Blocker, Ergotamin, Zytostatika, hormonale Antikontrazeptiva), paraneoplastische Erkrankungen, hämatologische Erkrankungen (Polyzytämie), Intoxikation (PVC, Schwermetalle). (34), (33)

Nichtsdestotrotz ist das sekundäre Raynaud Phänomen, in den meisten Fällen, eine Manifestation einer zugrundeliegenden Kollagenose. In der Tat, ist das RP, wie bereits anfangs erwähnt, bei 80-95 % der Patienten mit systemischer Sklerodermie vorhanden, bei 75 % der Patienten mit „mixed connective tissue disease“ (CTD) und bei 20-25 % der Patienten mit systemischen Lupus Erythematoses oder rheumatoider Arthritis. Unter diesen Umständen geht das Raynaud Phänomen der Grunderkrankung oft Jahre voraus. (35)

Für gewöhnlich präsentiert sich das primäre RP erstmals schon in der Jugend und zeigt eine deutlich mildere und benigne Verlaufsform, im Vergleich zum sekundären RP, mit einem symmetrischen Auftreten an beiden Händen unter Aussparung des Daumens. Komplikationen, wie Nekrosen oder Ulzerationen an den Fingern in Folge der Hypoxie, kommen nicht vor. Das primäre Raynaud weist keine Veränderungen in der Kapillarmikroskopie, keine erhöhte BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit) oder positive Autoantikörper, auf. In Verbindung mit Kollagenosen zeigt das sekundäre Raynaud asymmetrische Attacken und eine intensivere, meist schmerzvolle, Symptomatik und wird

oft begleitet von Ulzera oder Nekrosen, einer erhöhten BSG und spezifischen Autoantikörpern. (28), (36) Die Kapillarmikroskopie der Nagelfalz wird seit Dekaden als eine objektive Evaluierungsmethode zur Differenzierung zwischen primärem und sekundärem Raynaud Phänomen verwendet. Typisch pathologische Merkmale, die für ein sekundäres Raynaud sprechen würden, sind Megakapillaren und avaskuläre Felder. (37)

Die limitierte SSc (lSSc)

Das Raynaud Phänomen, gilt als Initialsymptom und geht den Veränderungen der Haut in beinahe 100 % der Fälle Jahre, gelegentlich sogar Dekaden, voraus. (6) Eine Induration der Haut macht sich meist im Laufe der Zeit, bevorzugt in der 4. oder 5. Dekade klinisch bemerkbar, was eine definitive klinische Diagnose oft verzögert. (30) Die lSSc ist mit 60 % die häufigste Unterform. (28)

Der Hautbefall ist akral betont und breitet sich zentripetal, beginnend an den Händen und Füßen bis zum Hand- bzw. Sprunggelenk reichend, aus (Typ I). Proximalerer Befall der Extremitäten, nämlich bis zum Ellbogen bzw. Kniegelenk, und eine Beteiligung des Gesichts können sich auch entwickeln (Typ II). Ein Befall innerer Organe ereignet sich in verspäteter Form und wird nach Jahren oder Jahrzehnten erst klinisch manifest. (30) Dennoch stellen in 15 % der Fälle eine pulmonalen Hypertonie eine ernsthafte Komplikation dar. (28) Das CREST – Syndrom zählt auch zu dieser Subgruppe. (30) Pathognomonisch sind bei 70-80 % der Patienten die Anti-Zentromer-Antikörper (ACA) positiv. Typisch sind auch dilatierte Kapillarlumen, für gewöhnlich ohne Kapillardropout im Nagelfalz. (25)

Die diffuse SSc (dSSc)

In Angesicht einer vorexistierenden Raynaud - Symptomatik kurzer Dauer von 1-2 Jahren präsentiert sich dSSc mit einer viel rapideren und progressiveren Verlaufsform. Die Hautläsionen entstehen meist zuerst am Stamm und können sich zentrifugal auf Extremitäten, Akren und Gesicht ausbreiten. Ein Sehnenreiben wird auch beschrieben, dessen frühe Manifestation mit einer schlechteren Prognose korreliert. Eine frühe und signifikant höhere Inzidenz für eine interstitielle Lungenbeteiligung, renaler, gastrointestinaler und kardialer Komplikationen prägen das klinische Bild der dSSc. (25)

Anti-Scl70-Antikörper sind in 70 % der Fälle vorhanden und erreichen eine Spezifität von bis zu 100 %. (28) Die Kapillarmikroskopie der Nagelfalz kann sowohl dilatierte, als auch destruierte Kapillaren (Hämorrhagien) detektieren. Ein kapillarer „drop – out“ im Nagelfalz kann das Krankheitsbild der dSSc noch zusätzlich komplementieren. (25)

Overlap – Syndrom

Um die 10 % der Patienten mit systemischer Sklerodermie haben klinische Merkmale eines Überlappungssyndroms, bei dem sich klinische und serologische Charakteristiken von einzelnen Autoimmunkrankheiten, überschneiden. Dabei können zum Beispiel, die rheumatoide Arthritis, der systemische Lupus Erythematoses, die Dermatomyositis / Polymyositis oder das Sjörgen Syndrom mit typischen Zeichen der SSc assoziiert werden und das klinische Spektrum der SSc über eine limitierte und diffuse Form hinaus erweitern. Oft zu sehen sind eine Raynaud Symptomatik, erhöhte ANA und U1RNP Antikörper. Die Hautveränderungen können sich als eine Schwellung und einer Sklerodaktylie der Hände präsentieren, eine Ausbreitung proximal des Handgelenks ist jedoch selten. Weitere häufige Probleme sind eine mögliche Arthritis, Ösophagusbeteiligung, pulmonale Diffusionsstörung, Myositis und Serositis. Wohingegen renale Krisen kaum auftreten. (28)

Verlauf der Hautsklerose und Folgen für die Physiognomie

Die Sklerose der Haut ist das Kennzeichen der SSc und stellt in den meisten Fällen das definitive Diagnosekriterium dar. Drei Phasen der Hautbeteiligung werden beschrieben. Als erstes entwickelt sich eine ödematöse Phase, in der sich geschwollene und teigige Finger und Hände zeigen. Diese typische wurstartige Schwellung der Finger wird auch als „puffy fingers“ genannt. In dieser initialen Phase ist es oft schwierig das klinische Bild mit anderen Kollagenosen oder dem Karpaltunnelsyndrom zu unterscheiden. Den größten diagnostischen Wert in dieser Krankheitsphase haben die Kapillarmikroskopie und positive Antinukleare Antikörper. Zweitens folgt eine indurative bzw. sklerosierende Phase, charakterisiert durch eine enorme Verdickung mit fehlender Verschieblichkeit und Elastizität der Haut. In diesem Stadium sclerosum erscheint die Haut gespannt, verhärtet, wachsartig glänzend und hypo- oder hyperpigmentiert. Im Zuge der fortschreitenden Sklerose kommt es zur Sklerodaktylie und einer zunehmender Beugekontraktur, was zu

einer eingeschränkten Beweglichkeit der Finger führt. Unter diesen Umständen ist ein vollständiger Faustschluss oft kaum mehr möglich. Ein weiteres Zeichen progressiver Akrosklerose, sind die Madonnenfinger mit verkürzten, schlanken und zugespitzten Finger. Letztendlich setzt eine atrophische Phase ein, bei der die verdickte Haut einen weicheren und dünneren Eindruck macht. Im Verlauf können sich unterschiedlichste Nagelveränderungen, wie zum Beispiel die Onycholyse und Onychodystrophie, als auch trophische Ulzerationen an den Fingerspitzen, auch digitale Ulzera, entwickeln. Letztere werden als sehr schmerzvoll beschrieben und haben eine schlechte Heilungstendenz. Auch besteht eine signifikante Assoziation zwischen Morbidität und Beeinträchtigung der Lebensqualität und diesen „pitted scars“, die sowohl bei der limitierten, als auch diffuser Form auftreten können.

Patienten, die initial bereits in jungen Jahren eine progressiven systemischen Sklerodermie mit einem erhöhten modifizierten Rodnan Skin Score (mRSS) zeigen und keine vasodilatatorische Therapie bekommen, haben ein höheres Risiko für die Entwicklung digitaler Ulzera. (29) Der Rodnan Skin Score dient zur Quantifizierung der Hautsklerose und stellt einen gut validierten Parameter dafür dar. Ein weiteres Zeichen für eine Vaskulopathie und gestörte Vaskularisierung, sind die Teleangiektasien, die typischerweise im Gesicht und an den Händen zu sehen sind und sich besonders oft bei der ISSc manifestieren. Im späten Stadium und häufig mit zahlreichen Teleangiektasien im Gesicht assoziiert, kann sich eine Kalzinose entwickeln. Meistens entsteht sie auf der volaren Seite der Fingerspitzen und gelegentlich auch über den Gelenken, wie zum Beispiel über dem Metacarpophalangeal- und Interphalangealgelenk. Diese subkutane Kalzinose kann auch zu schmerzhaften Ulzerationen führen. Abhängig vom SSc – Typ kann der sklerosierende Prozess auch charakteristische Veränderungen im Gesicht bewirken. Es manifestiert sich in einer glänzenden glatten und straffen Gesichtshaut mit faltenlosen Wangen („Verjüngungseffekt“) und einer zusätzlich limitierten Mimik („Maskengesicht“). Durch eine Schrumpfung kann sich das Bild der Mikrostomie, bedingt durch ein eingeschränktes Öffnen der Mundwinkel, präsentieren. Charakteristisch mit perioralen radiären Furchen zeigt sich der sogenannte „Tabaksbeutelmund“. Auch typisch, jedoch selten zu sehen, ist die Verkürzung des Frenulums mit konsekutiver Bewegungseinschränkung der Zunge. Auf den ersten Blick erscheinen Sklerodermie Patienten sehr ähnlich auszusehen, da auf Grund der progressiven Hautsklerose die individuelle Physiognomie verloren geht. (5), (6), (38), (30)

Organbeteiligungen

Das klinische Erscheinungsbild der systemischen Sklerodermie ist sehr heterogen und kann oft irreführend sein. Einen groben Überblick der potentiell involvierten Organe im Rahmen dieser Multisystemerkrankung, soll die Tabelle 5 verschaffen.

Organ	Klinische Zeichen	Häufigkeit
Haut	<ul style="list-style-type: none"> • Sklerose der Haut • Raynaud Phänomen • Verminderte Gesichtsmimik • Mikrostomie, „Tabaksbeutelmund“ • Digitale Ulcera 	90 %
Lunge	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosierende Alveolitis • Interstitielle Lungenfibrose • PAH 	40- 80 %
Niere	<ul style="list-style-type: none"> • Renale Krisen • Arterielle Hypertonie • Nephrosklerose • Proteinurie 	30 %
Herz	<ul style="list-style-type: none"> • Myokardiale Fibrose • Pericarditis • Perikardiale Fibrose • Herzinsuffizienz • Herzblock 	10- 25 %
Muskuloskelettales - System	<ul style="list-style-type: none"> • Synovitis • Myositis / Myopathie • Arthritis 	Variabel 10 % 70%
Schleimhäute	<ul style="list-style-type: none"> • Augen, Mund - und Genitalschleimhäute (Sicca-Symptomatik) 	Variabel

Tabelle 5 Organbeteiligung bei der SSc; Inhalt bezieht sich aus folgender Quelle (30)

Gastrointestinaltrakt

Gastrointestinale Beschwerden stellen die häufigsten viszeralen Manifestationen bei der systemischen Sklerodermie dar. Dysphagie und Sodbrennen, die zwei häufigsten Symptome, sind auf eine Motilitätsstörung der Speiseröhre und auf einen ösophagealen

Reflux zurück zu führen. Beinahe 85 % der SSc Patienten zeigen einen Reflux detektiert mittels 24h pH Monitoring. (39)

Mangelnde Peristaltik verzögert die Magenentleerung und kann die Motilität des Dün- und Dickdarms beeinflussen. Als Folgesymptome kann es zu einer Pseudoobstruktion oder Malabsorption mit einem sekundären bakteriellen Befall kommen. Eine Malabsorption kann sich auch aus einer Pankreasinsuffizienz entwickeln. Eine kürzlich erschienene Studie zeigte, dass Patienten mit systemischer Sklerodermie eine reduzierte exokrine Sekretion haben, jedoch sehr selten in einem klinisch relevanten Ausmaß. (38)

Respirationstrakt

Die klinischen Symptome einer Lungenbeteiligung stehen mit 40-80 % an zweithäufigster Stelle. Hierbei können eine fibrosierende Alveolitis (75%), pulmonale Fibrose und eine pulmonal arterielle Hypertonie mit 21 % differenziert werden. Die Lungenbeteiligung ist ein wichtiger Parameter für die 5-Jahresüberlebensrate, die bei einem Befall auf 50-70 % abfällt. (40), (41)

Eine Fibrose der Lunge zeigt sich eher bei der diffusen SSc, während eine pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) eher charakteristisch für eine limitierende Form ist. Widersprüchlich zu bisherigen Annahmen über die ISSc als eine mildere und prognostisch günstigere Verlaufsform, zeigten neuste Studien dass eine PAH in beiden Subgruppen gleich oft vorkommen kann. Die PAH ist das Resultat einer progressiv schädigenden Umstrukturierung der pulmonalen Arterien mit initialer Proliferation der Intima, gefolgt von Hypertrophie der Media und myxoider Degeneration zu einem permanenten Verschluss der Gefäße führend. Kontinuierliche inflammatorische Prozesse mit einer Produktion von Zytokinen und Komponenten der EZM haben fibrotische Veränderungen des umgebenden Lungengewebes zu Folge. Anfänglich stellt die Lungenschädigung eine Belastungsdyspnoe mit unproduktivem Husten dar. In späteren Stadien manifestiert sich eine Ruhedyspnoe. (30)

Niere

Eine renale Beteiligung manifestiert sich klinisch in ungefähr 30 % der Patienten mit systemischer Sklerodermie. In den letzten Jahren wurde die Signifikanz der renalen Krisen in Studien und unterschiedlichen Datenbanken aufgenommen. Dabei stellte sich klar heraus, dass eine renale Krise besonders oft bei Patienten in einem frühen Stadium der diffusen Form in den ersten zwei Jahren manifestiert und mit einer Langzeittherapie mit Kortikosteroiden korreliert. (42), (43)

Signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer renalen Krise sind: Anämie, Perikarderguss, Herzinsuffizienz und eine rasch-progressive Hautfibrose. (44)

Symptome, wie Kopfschmerzen, Sehstörung, epileptische Anfälle und eine reduzierte GFR, werden bei einer arteriellen Hypertonie beschrieben. Anfänglich zeigt sich als Zeichen einer Nierenbeteiligung eine Proteinurie, was bereits mit einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist. Pathologische Läsionen entwickeln sich via Zellvermehrung der Intima der Gefäße mit darauffolgender überschüssiger Ansammlung von EZM in den renalen Arterien. Folglich kommt es zu einer reduzierten Perfusion der Nierenrinde mit Aktivierung des Renin-Angiotensin Systems. (30)

Das Renin-Angiotensin-System spielt bei der Pathogenese der malignen Hypertonie eine große Rolle. Eine erhöhte Plasma Reninaktivität konnte bei SSc Patienten nachgewiesen werden, weshalb man zu dem Entschluss kam, dass die frühzeitige Gabe von ACE – Hemmern eine renale Krise verhindern könnte. Mit dieser neugewonnen Erkenntnis konnte in den letzten Jahren die Mortalität in Bezug auf renale Krisen bei SSc Patienten, welche bis dato die häufigste Todesursache in frühen SSc Stadien darstellte, erheblich reduziert werden. (38)

Herz

Weiss et. al entdeckte vor 48 Jahren die Entität der Herzerkrankungen bedingt durch die Sklerodermie. Sowohl das Myokard, als auch das Perikard kann im Falle einer kardialen Fibrose und vaskulärer Störung betroffen sein. (38) Wahrscheinlich führen wiederholte zirkulatorische Turbulenzen zur Myokardfibrose. (45) Klinisch äußert sich die kardiale Beteiligung als eine rezidivierende Perikarditis mit Perikarderguss, eine Herzinsuffizienz und partielle oder komplette Reizleitungsstörung (AV- Blocks). (30)

Muskuloskelettales – System

Gelenk – und Muskelbeteiligung können im variablen Ausmaß und oft nur mit unspezifischen klinischen Symptomen zum Vorschein kommen. Myopathien und Myositiden werden bei 10 % der Patienten gefunden und korrelieren besonders mit Anti-PM/Scl Antikörpern. Eine Beteiligung der Muskulatur ist gehäuft beim Overlap – Syndrom mit der Manifestationen einer Dermatomyositis zu sehen. Das klinische Bild der Arthritis ähnlich der rheumatoiden Arthritis wird sogar bei bis zu zwei Drittel der Patienten bereits im frühen Stadium der diffusen Form beobachtet. (30)

Sicca – Symptomatik

Eine enorme Trockenheit der Augen, im Mund – und Genitalbereich spricht für die Sicca Symptomatik. Grund dafür ist eine progressive Zerstörung der sekretorischen Drüsen in Mund – und Genitalbereich, was zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Patienten führt. (30)

Psychische Auswirkung

Neben den somatischen Gründen und Symptomen, sollte man auch die emotionalen Auswirkungen berücksichtigen. Lifestyle und Lebensqualität sind bei SSc Patienten auf Grund einer Hautsklerose, reduzierter pulmonaler Funktion oder digitaler Ulzera massiv limitiert. Emotionale bzw. psychische Belastungen in Folge der Erkrankung sollten daher genauso schnell erkannt werden, wie all die anderen klinischen Manifestationen einer systemischen Sklerose. (46)

1.2.6 Diagnostik (47), (6), (5)

Meistens werden die diagnostischen Maßnahmen für die Erstdiagnose im Rahmen eines stationären Aufenthaltes abgehandelt, um die Entscheidung über eine Therapie rasch zu treffen und mit dieser möglichst frühzeitig beginnen zu können. Die weiteren regelmäßigen Verlaufskontrollen können danach auch ambulant erfolgen.

Generell sollte jeder Sklerodermie Patient, abhängig vom klinischen Verlauf, zumindest einmal im Jahr gründlich klinisch durchgecheckt werden, um eine potentielle Progression der Krankheit nicht zu übersehen. Ein besonderes Augenmerk sollte dabei auf die Lungenfunktion, Echokardiographie (rechtes Herz), EKG und Proteinurie gelegt werden. Die Untersuchungen möglicher Organbeteiligungen sind an jeden Patienten individuell bezüglich Zeitintervalle und Häufigkeit anzupassen.

Das Labor kann für Diagnosestellung oft wegweisend sein. Dabei wichtig ist der Nachweis von verschiedenen Autoantikörpern, diese werden in der Tabelle 6 näher beschrieben. Titerhöhe und Titerverlauf der antinukleären Antikörper sind nicht abhängig von der Krankheitsaktivität. Deren Bedeutung liegt eher in der Krankheitsprognose und sie helfen bei der Einordnung der Erkrankung in die unterschiedlichen Subgruppen.

Meistens sind die Routinelaborparameter im Normbereich, können sich aber im späteren Verlauf je nach Organmanifestationen verändern. In der Regel sind vor allem in akuten

Krankheitsschüben eine erhöhte BSG als Aktivitätsmarker, das CRP (C-Reaktives Protein), erhöhte Rheumafaktoren (RF), eine Hypergammaglobulinämie, ein falsch positiver VDRL (Venereal Disease Research Laboratory Test), eine Thrombozytose und Komplementverminderung nachweisbar.

Eine Proteinurie, Retention harnpflichtiger Substanzen, ein Hypertonus und eine verminderte GFR können hinweisend für eine renale Beteiligung sein. Auf eine Resorptionsstörung im Magen-Darm-Trakt mit Vitamin B12 und Eisenmangel zurückzuführen, kann eine Anämie gefunden werden. Eine Erhöhung der Muskelenzyme können Zeichen einer Myositis sein.

Ösophagus und Magen – Darm – Trakt können durch regelmäßige Gewichtskontrollen, bei einem klinischen Verdacht mit einem Videoschluckakt- Röntgen, bei negativen Schluckakt und anhaltenden Symptomen mit einer Ösophagusmanometrie und bei Beschwerden an Hand einer Gastro/Kolonoskopie durchgeführt werden. Die Funktion der Lunge kann mittels Lungenfunktion überprüft werden, dabei gilt hier als wichtiger Parameter die DLCO (Diffusing capacity or Transfer factor of the lung for carbon monoxide), Blutgase, Thoraxröntgen und HR-CT. Eine eventuelle Beteiligung des Herzens kann mittels EKG, Auskultation, USKG (Ultraschallkardiogramm) und bei Bedarf mit einem 24h - EKG und Stressechokardiographie beurteilt werden. In seltenen Fällen ist eine Herzkatheteruntersuchung notwendig. Die Raynaud Phänomen kann durch eine akrale Pulsoszillographie und Kälteprovokation mit einem 10°C Eisbad bestätigt werden.

	Häufigkeit %	Bemerkungen
ANA positiv	Ca. 90- 95	Screeningparameter
Anti-Zentromer-AK	35	Limitierte Form der SSc, PAH
Anti-Scl70-AK	30	Diffuse Form der SSc, DU
		↑ Risiko für Lungenfibrose
Anti-PM-Scl-AK	5	Überlappungssyndrom Myositis
Anti-U1-RNP-AK	5	Überlappungssyndrom
Anti-RNA-Polymerase-AK	4	↑ Risiko für renale Krise

Tabelle 6: Häufigkeiten wichtiger AK bei SSc Patienten; Angaben in d. Tabelle beziehen sich aus dem Register der DNSS (48)

AK Antikörper, ANA antinukleäre Antikörper, PAH pulmonale arterielle Hypertonie, DU digitale Ulzeration.

1.3 Kapillarmikroskopie der Nagelfalz

1.3.1 Kapillarmikroskopie früher und heute

Die Anfänge der Kapillarmikroskopie lassen sich bis ins 16. Jahrhundert zurückverfolgen, als 1663 Johann Christophorus Kohlhaus, der erste Klinker, ein primitives Mikroskop verwendete, um die Nägel umgebenden kleinen Blutgefäße betrachten zu können. Der italienische Physiker Giovanni Rasori (1766 – 1837) beobachtete als erster den engen Zusammenhang zwischen der Bindehautentzündung und Erscheinung eines „unentwirrbaren Knotens von Kapillarschlingen“ (engl. „*inextricable knot of capillary loops*“) mittels eines Vergrößerungsglasses. (49), (50) Er betonte auch, dass „die Regionen, aus der sich dieses Phänomen entwickelt, krankhaft rötlich werden“. (51)

Von dem Zeitpunkt an, als Maurice Raynaud (1834-1881) seine These (52) über lokale ischämische Prozesse an Händen, Füßen, Nase und der Zunge in Paris (1862) präsentierte, wurde die Kapillarmikroskopie als eine wichtige Untersuchung zur Visualisierung der mikrovaskulären Beteiligung anerkannt und bald darauf wurde Raynaud namengebend für das Phänomen, welches über die Jahre ein äußerst wichtiges klinisches vaskuläres Zeichen vieler Kollagenosen wurde. (49)

Die mikrovaskuläre Komponente ist ein Schlüsselmerkmal der Raynaud – Symptomatik. Die zurzeit beste Technik zur Darstellung der Nagelfalzkapillare ist eine intravitale Kapillarmikroskopie. Im Jahre 1911, entdeckte Lombard, dass mittels eines Mikroskops nach der tropfengroßen Auftragung von Immersionsöl periunguale Hautkapillaren beim Menschen dargestellt werden können. (53) Weiss standardisiert 1916 die kapillarmikroskopische Technik und konnte bereits Fotos von Kapillaren mit Hilfe einer primordialen Kamera machen. (49)

Schlussendlich, verwendeten Brown und O’Leary die kapillarmikroskopische Analyse, um im Detail die Veränderungen darzustellen, welche die mikrovaskuläre Komponente während der Raynaud Symptomatik bei systemischer Sklerose charakterisieren. (54) Trotzdem kritisierten in den frühen 30iger Jahren Allen, Brown und Hunt die „mikrovaskuläre Theorie“ von Raynaud und behaupteten, dass eine makrovaskuläre Komponente im Entwicklungsprozess der schwerwiegenden Schädigung des akralen Gewebe, involviert ist. (49)

Für die Geschichte der Kapillarmikroskopie ist das Werk von Otfried Müller von besonders großer Relevanz. Müller publizierte 1939 eine breite Kollektion von ihm selbstgemalten kapillarmikroskopischen Bildern in Farbe. (55)

Trotz dieser frühen Arbeit, geriet die Kapillarmikroskopie danach für zahlreiche Dekaden in Vergessenheit. Erst als in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts durch die intensive Arbeit von Hildegard Maricq und E. Carwile LeRoy wurde der Nutzen dieser Technik in Hinblick auf die Charakterisierung des Raynaud - Phänomens wieder geschätzt und die Kapillarmikroskopie gewann wieder an Wert. Diese zwei Autoren publizierten nämlich 1973 die erste Arbeit, in der spezifische kapillarmikroskopische Muster bei SSc beschrieben wurden. (56) Zusätzlich beobachteten 1976 dieselben zwei Autoren die kontinuierliche Modifikation des Kapillarflusses während einer Kälteexposition, sowohl bei primärem, als auch bei sekundärem Raynaud- Phänomen. (57) Dabei entdeckten sie, dass der kapillare Blutfluss bei systemischer Sklerodermie komplett sistiert, beim primären RP unterbrochen wird und bei gesunden Probanden kontinuierlich war.

Als 1988 LeRoy et al die SSc in die zwei Untergruppen, diffus und limitiert, klassifizierte, inkludierte er auch zum ersten Mal das kapillarmikroskopische Muster in die ACR Kriterien. (25) In den 80igern und 90igern unterstützten detaillierte Studien von Bolinger, Grassi, Carpentier und Herrick den Gebrauch der Kapillarmikroskopie bei rheumatischen Erkrankungen. (58), (59), (60)

Im Jahr 2000, reklassifizierte Cutolo et al drei bestimmte Kapillarmuster der Nagelfalz mittels Videokapillaroskop für die Beurteilung des Aussehens und der Progression Sklerodermie-spezifischer Mikroangiopathien. Die drei videokapillaroskopisch erfassten Veränderungen an der Nagelfalz (NVC) definierte er in ein „frühes“, „aktives“ und „spätes“ Muster. (61) Diese Methoden wurden quantifiziert und validiert. (49)

Wie schon bereits im Kapitel der SSc-Klassifikation erwähnt, berichteten 2001 Lonzetti et al, dass die Sensitivität bei der limitierten SSc mit dem Einschluss der Kapillarmikroskopie der Nagelfalz und sichtbaren Teleangiektasien in die ACR Kriterien von 34 % auf 89 % verbessert wird. (62)

Eine noch aktuellere Studie von Hudson untersuchte 101 SSc Patienten, hauptsächlich Frauen in einem durchschnittlichen Alter von \pm 59 Jahren. 67 % davon erreichten die ACR Kriterien. Bei Berücksichtigung von pathologischen Veränderungen der Nagelfalzkapillaren, identifiziert mittels Dermatoskop, und sichtbaren Teleangiektasien stieg die Sensitivität der Kriterien von 67 % auf bis zu 99 %. Obwohl die Ergebnisse deutlich demonstrieren, dass die kapillarmikroskopischen Analyse die Sensitivität der ACR Kriterien steigert, stellten ein fehlendes Beurteilungsschema und Punktesystem ein großes Manko in dieser Studie dar. (27)

Diese Einschränkung für eine objektive Bewertung der Kapillarmuster behob Cutolo kürzlich, indem er ein Punktesystem für die semiquantitative Beurteilung der mikrovaskulären Veränderungen erstellte. (63)

Im Jahre 2010 veröffentlichte Cutolo in Zusammenarbeit mit einem Ausschuss an internationalen Experten das erste Lehrbuch, namens „Atlas on Capillaroscopy in Rheumatic Disease“, indem alle wichtigen Aspekte rund um die Kapillarmikroskopie erläutert werden.

In den letzten 10 bis 15 Jahren führten neue technische Erkenntnisse über die digitale Bildbearbeitung und – Dokumentation und die forcierte Arbeit von Cutolo im Bereich der Videokapillaroskopie zu einem breiten Anklang der Methode. (3)

Das wachsende Interesse und eine intensive Forschung auf diesem Gebiet, führten folglich zu 330 Papers über die Kapillarmikroskopie, die während der letzten 10 Jahre im „PubMed“ festgehalten wurden, was beinahe 50 % der gesamten 700 Publikationen, die seit 1951 über dieses Thema veröffentlicht wurden, ausmacht. (49)

Des Weiteren werden seit 2004 jedes Jahr internationale Seminare über Kapillarmikroskopie von der EULAR organisiert und diese werden von Teilnehmern aus aller Welt besucht. 2010 wurde zum ersten Mal eine Studiengruppe über Kapillarmikroskopie und rheumatologische Erkrankungen während des jährlichen Kongresses der ACR gegründet. (49) Aufgrund erhöhter Erwartungen gegenüber einer schnelleren Diagnostik, weckten portable und handlichere Methoden das Interesse der Dermatologen und Rheumatologen und werden als eine sehr gute Alternative zur konventionellen Kapillarmikroskopie gesehen. Auf die Instrumente zur Durchführung der Untersuchung gehe ich im nächsten Kapitel genauer ein.

Der oben angeführte geschichtliche Exkurs und die wichtigsten beschriebenen Meilensteine in Bezug auf die Kapillarmikroskopie, sollen den Entwicklungsprozess und den neusten Stand der Lage über Kapillarmikroskopie bei der systemischen Sklerodermie darstellen.

Nach einigen Recherchen über dieses Thema, kam eindeutig hervor, dass die Kapillarmikroskopie, sei es mittels Videokapillaroskop oder Dermatoskop (4), der Nagelfalz einen wichtigen Stellenwert bei SSc einnimmt. Die kapillarmikroskopische Analyse der Nagelfalz spielt nämlich, vor allem für eine möglichst frühe Diagnose von an Sklerodermie erkrankten Menschen als diagnostisches Hilfsmittel eine unverzichtbare

Rolle. Zusätzlich hilft die Kapillarmikroskopie eine mögliche Progression der Erkrankung zu erkennen und daraus resultierend eine adäquate Therapie frühzeitig anzupassen. (64)

1.3.2 Techniken zur Durchführung der Kapillarmikroskopie

Heutzutage steht eine große Bandbreite an Möglichkeiten bzw. Geräte zur Verfügung, um Kapillare des Nagelwalls darstellen zu können.

In manchen Fällen, reicht sogar das geschulte Auge oder eine einfache Lupe, um gröbere Veränderungen, vor allem die sogenannten Megakapillare oder Blutungen (siehe unten), zu erkennen. Für eine präzisere Darstellung bedarf es jedoch Medien mit einer höheren Auflösung.

Zurzeit stellt die direkte Beurteilung durch das binokulare Mikroskop den Goldstandard dar. Mit dieser Methode ist es möglich die anatomische Ebene dreidimensional zu betrachten, Farben naturgetreu wiederzugeben und einen raschen Wechsel zwischen Übersichtsaufnahmen und Vergrößerungen herzustellen. Zusätzlich besteht mit dem binokularen Mikroskop eine geringere Wahrscheinlich für Druckartfakte.

Die deutsche Arbeitsgruppe „Kapillarmikroskopie“, ein Zusammenschluss von Ärzten aus den Bereichen der Rheumatologie, Dermatologie und Angiologie, haben einen Konsens über die Mindestanforderungen der technischen Standards für die zur Kapillarmikroskopie eingesetzten Geräte, erstellt. Dies soll den Qualitätsvergleich der Ergebnisse optimieren. Aktuell erfüllen viele (konventionelle) Mikroskope diese Mindeststandards. (3)

Das Kapillarmikroskop sollte folgende Eigenschaften aufweisen:

Ein Lichtmikroskop mit mobilem Armsystem sollte eine Optik mit großem Frontlinsenabstand (Betrachtung mit 1–2 cm zum Finger) ermöglichen. Ein Okularmikrometer mit Eichmöglichkeit (zur Bestimmung von Durchmesser und Längen) oder eine geeichte Größenbestimmung im digitalen Bild sollten verfügbar sein. Die Optik sollte mindestens 2 Vergrößerungen, eine Übersicht und eine 160/200-fache Vergrößerung bieten. Besser sind mehrstufige oder stufenlose Brennweitenvariationen (3)

Um keine Gefäßerweiterung oder Schädigung durch Wärme zu bewirken, soll ein Kaltlicht zur Beleuchtung angewendet werden. Das Licht soll ungefähr in einem Winkel von 45 Grad einfallen. Als Alternative kann mittels Ringlicht die Ansicht diffus ausgeleuchtet werden. Die Möglichkeit, eine digitale Kamera für die Archivierung der Aufnahmen an das Mikroskop zu verbinden, sollte gegeben sein. (3)

Der alltägliche Gebrauch einer Weitwinkel, in-vivo Kapillarmikroskopie der Nagelfalz am Bett des Patienten, ist gerade dabei sich in die rheumatologischen und dermatologischen klinischen Standardtätigkeiten zu integrieren. Das platzraubende Equipment notwendig für die photographische Dokumentation der Kapillaraufnahmen (d.h. Auflicht – Stereomikroskop oder binokulares Mikroskop mit zusätzlich verbundener Kamera), erschwert die Integration dieser Technik in die klinische Routinearbeit. (65) Die mögliche Brauchbarkeit und Vorteile handlicher Ophthalmoskope und Dermatoskope für den kapillarmikroskopischen Gebrauch (mit geringerer Vergrößerung) wurden in letzter Zeit propagiert. (66), (67), (68)

Grundsätzlich kann die Kapillarmikroskopie mit einer Linse mit geringer (z.B. 20 - fache) oder hoher Vergrößerung (z.B. 200 - fache) durchgeführt werden. Die Instrumente mit einer niedrigeren Bildvergrößerung ermöglichen eine globale Beurteilung des gesamten Nagelwallbereichs (Weitwinkel – Kapillarmikroskopie). Diese Geräte erzeugen eine panoramahafte Darstellung des kompletten mikrovaskulären Netzwerks der Nagelfalz. (69) Nicht zu vergessen ist, dass genau mit dieser Technik die bahnbrechenden deskriptiven Papers bezüglich bestimmter Kapillarmuster bei Sklerodermie („scleroderma pattern“ siehe unten) von Maricq et al im letzten Jahrhundert beschrieben wurden. (70)

Alternative Beispiele zur binokulären Mikroskopie für eine einfache Visulisierung der Kapillare am Nagelfalz sind Ophthalmoskope, gebräuchliche Dermatoskope, modifizierte Dermatoskope, und Auflicht – Stereomikroskope (siehe Abb.2) Diese Techniken liefern zwar Bilder mit einer geringeren Vergrößerung und Qualität (Bildauflösung), sind jedoch eine gute Alternative für eine kapillare Analyse in den Fällen, wenn eine „bed - side“ oder weniger zeitaufwändige Diagnostik gefordert wird. (71)



Abbildung 2: Verschiedene Geräte für die kapillarmikroskopische Analyse; Bildnummer 1- 3; (1) Weitsicht – Mikroskop, (2) Dermatoskop, (3) Videokapillarmikroskop (50) (4) Ophthalmoskop (Heine Mini Ophthalmoskop ®, DE, Heine)

Kürzlich wurden zahlreiche Arbeiten über den Gebrauch der Dermatoskope und Ophthalmoskope publiziert und Autoren postulierten die Anwendung dieser Geräte für die Untersuchung der vaskulären Alterationen am Nagelwall. (67), (65), (72), (66)

Das Dermatoskop ist eine in - vivo, nichtinvasive und einfache Technik, die häufig von Dermatologen zur Diagnose von pigmentierten Läsionen verwendet wird, jedoch neue Möglichkeiten in der Anwendungen von Dermatoskopen, eben wie zum Beispiel für die Darstellung von vaskulären Läsionen rückte in den letzten Jahren immer mehr in den Vordergrund. (66), (68)

Beispiele für bereits studiengetestete neue Geräte sind, das nicht portable digitale Epiluminescence (Auflicht) Dermatoskop (ED) und Documax ® (Derma Instruments, San Diego, CA, USA), welches ein portables Videomikroskop mit einer 30 - fachen Vergrößerung ist. Am Markt erhältliche Dermatoskope mit einer 10 - fachen Standardbildvergrößerung sind z.B. das Heine Dermatoskop® (Heine Optotechnik, Herrsching, Deutschland), das DermLite ProGen II® (3Gen, CA, USA), das DermLite® (3Gen, Dana Point, CA, USA) und das DermLite Foto® (3Gen, LLC, San Juan Capistrano, CA, USA).

Bei der Studie von Bergman hat das Heine Delta Dermatoskop ® Ergebnisse hoher Sensitivität und Spezifität bei der Sklerodermie, Dermatomyositis und anderen Mischkollagenosen geliefert, vergleichbar zu jenen mit einer konventionellen Kapillarmikroskopie. (67) Sontheimer zeigt, dass die Kombination aus einem Dermatoskop mit 10 – fach Vergrößerung, mit dem Namen DermLite ®, und einer digitalen Kamera einen effektiven Weg zur Registrierung von vaskularen Veränderungen am Nagelwall bei Dermatomyositis darstellt. (65) Eine detailliertere Beschreibung von DermLite ® erfolgt im Kapitel meiner Methodenwahl.

Mittlerweile sind unterschiedlichste Ausführungen von modifizierten Dermatoskopen am Markt erhältlich. Sie sind meistens alle nach demselben Schema aufgebaut und unterscheiden sich in ein paar Feinheiten. Prinzipiell ermöglichen die Dermatoskope eine 10 - 15 fache Vergrößerung und können über adaptierte Zwischenstücke mit einer digitalen Kamera verbunden werden, um eine digitale Photodokumentation und darauffolgende Archivierung zu ermöglichen oder sie sind gleich in der fertigen Kombination mit einem digitalen Fotoapparat erhältlich. Grundsätzlich sind einige digitale Kameras mit diesem Prinzip kompatibel. Laut Literatur wurden für diese Technik die Nikon Coolpix 995 (65), Sony Cybershot (4) oder wie in meiner Arbeit die Canon Powershot G12 verwendet. Bei den meisten Dermatoskopen, wie z.B. beim DermLite Foto, ist, im Vergleich zur konventionellen Mikroskopie oder Ophthalmoskopie, kein zeitraubendes Auftragen von Immersionsölen notwendig. Mit Hilfe eines aufladbaren „Powerpacks“ wird ein freibewegliches Arbeiten gewährleistet und das lästige Suchen nach einer Steckdose gehört der Vergangenheit an.

Ein weiteres innovatives Instrument für die Kapillarmikroskopie ist die durch Cutolo vorangetriebene Videokapillarmikroskopie, bestehend aus einer Kombination von Mikroskop und digitaler Videokamera. Diese Methode erreicht eine signifikant höhere, nämlich eine von 50 bis 1000 – fache, Vergrößerung und ermöglicht eine präzise Messung der kapillarmikroskopischen Parametern. Einige Werte, sei es die Länge, Weite oder Kapillardichte können an Hand spezieller Software – Programme berechnet werden. (73), (74), (75) Durch die enorme Vergrößerung wird es möglich, einzelne Kapillaren bis ins Detail darzustellen und es besteht auch die Möglichkeit den Blutfluss in den Mikrogefäßen zu messen. Ein weiterer Vorteil ist, dass das System eine optische Sonde beinhaltet, die man direkt an den Finger der Patienten führen kann, wodurch der direkte Kontakt mit dem

Nagelfalz gegeben ist. Dies erleichtert die Untersuchung von Patienten mit SSc, die bereits eine ausgeprägte Beugekontraktur der Finger haben. (76)

1.3.3 Anwendungsgebiete

Primäres versus Sekundäres Raynaud - Phänomen

Die Raynaud Symptomatik ist das wichtigste Kennzeichen der mikrovaskulären Beteiligung bei vielen rheumatischen Erkrankungen und ist besonders bei der systemischen Sklerodermie von großer Bedeutung. Die Kapillarmikroskopie hat für eine Kollagenose einen sehr hohen negativen prädiktiven Faktor (> 90%) bei Probanden mit Raynaud Syndrom. Hingegen liegt der positive prädiktive Faktor bei ca. 50 %, jedoch ist dies höher als jeder andere Screening – Test. (77) Annähernd 15 – 20 % der RP-Patienten, die mikrovaskuläre Veränderungen aufweisen (detektiert mit NCV) und / oder Autoantikörper haben, entwickeln eine Kollagenose innerhalb der nächsten zwei Jahre (erfüllten zu Studienbeginn keine Kriterien). (36)

Systemische Sklerodermie („Sklerodermiemuster“) und andere Kollagenosen („Sklerodermie – artige Muster“) (50)

Die Mehrheit der Patienten mit klinisch erkennbarer systemischer Sklerodermie zeigt eine typische Kombination aus Kapillarveränderungen am Nagelfalz, welche einfach durch das Wiedererkennen bestimmter definierter „Sklerodermiemuster“ (siehe unten) beurteilt werden kann. Dutzende Arbeiten über die Kapillarmikroskopie haben herausgebracht, dass diese Methode bei der Sklerodermie, unter allen anderen Kollagenosen, am Aussagekräftigsten ist, weil sie die spezifischsten Ergebnisse liefert. Ähnliche Kapillarveränderungen, auch als „Sklerodermie-artige Muster“ bezeichnet, werden bei der „frühen“ SSc (bevor sich typische klinische Merkmale der SSc manifestiert haben), Dermatomyositis, Mischkollagenosen und undifferenzierten Bindegewebserkrankungen gesehen. Im Gegensatz zur SSc und Krankheiten aus dem Sklerodermie - Spektrum (SDS „Skleroderma spectrum disorder“), zeigen andere Kollagenosen, wie der systemische Lupus Erythematoses (SLE) und das Sjörgen's Syndrom (SS), keine eindeutig pathognomonische Kapillarmuster. Bei diesen Bindegewebserkrankungen können normale, nichtspezifische und „borderline“ Kapillarveränderungen nachgewiesen werden.

1.3.4 Anatomie und Morphologie der Kapillare am Nagelfalz

In den meisten Arealen der Finger sind die Kapillaren in einem 90 Grad Winkel zur Hautoberfläche in dermalen Papillen angelegt, so dass nur die Spitze der Kapillarschlinge in einer Punkt oder Komma - Form ersichtlich ist. Diese sind nährstoffreiche Kapillaren, welche 15 % der kutanen Mikrozirkulation ausmachen. Die restlichen 85 % werden für die Thermoregulation benötigt. Im Bereich der Nagelfalz verlaufen die Kapillarschlingen in der Fingerachse beinahe parallel zur Hautoberfläche und in der distalen Reihe können sie in ihrer ganzen Länge besonders gut eingesehen und beurteilt werden. (71)

Eine Kapillare besteht aus einem afferenten und efferenten Schenkel und die Kapillardichte nimmt mit dem Alter zu. Diverse Manipulationen, kleine Verletzungen, Konstitution und Stellung der Nagelfalz können die Länge der Kapillare beeinflussen. Bei Gesunden liegt die Anzahl der Kapillare in der distalen Reihe zwischen 9 – 14 Schlingen / mm (\varnothing 9 / mm). Die mit Erythrozyten gefüllten Kapillaren ermöglichen es, analog zu einer radiologischen Untersuchung mit Kontrastmittel, den kapillaren Blutfluss, der sich physiologisch homogen laminär verhält, zu messen. Der sogenannte Lichthof entspricht dem Stratum papillare, welches sich gut von der Epidermis (dunklerem Stratum granulosum) abhebt. (3)

Grundsätzlich ist es sehr wichtig die gesunde Kapillarmorphologie zu kennen, so dass eine signifikante Mikroangiopathie identifiziert oder ausgeschlossen werden kann. Trotz definierter Angaben über die Anatomie und Morphologie der Kapillare (siehe Tabelle 7), besteht eine weite intra – und interindividuelle Variabilität innerhalb der gesunden Bevölkerung. Jedoch sollten auch andere Kapillarformen, wie zum Beispiel Torquierungen und Verzweigungen, in einer sehr geringen Prävalenz vorzufinden sein, um über ein normales kapillarmikroskopisches Bild sprechen zu können. (50)

Die Abbildung 3 zeigt ein Beispiel für eine kapillarmikroskopische Aufnahme eines Gesunden.

Morphologische Parameter	Bei Gesunden / Finger
Dichte	9 – 14 Kapillare /mm (\varnothing 9/mm)
Länge	200 – 300 μ m
Lumen:	8-10 μ m (afferent) bzw. 10 -14 μ m (efferent)
	Durchmesser gesamt < 35 μ m

Tabelle 7: Normalbefunde



Abbildung 3: Beispiel einer Kapillarmorphologie eines Gesunden am Nagelfalz mittels Videokapillaroskop. 200 – fache Vergr. (73)

1.3.5 Die wichtigsten kapillarmikroskopischen Parameter unter pathologischen Bedingungen

Kapillarmikroskopische Studien auf dem Gebiet der rheumatischen Erkrankungen fanden eine Reihe von mikrovaskulären Anomalien mit einer eindeutig hohen pathologischen Signifikanz heraus. Die Kapillarveränderungen am Nagelbett werden in sogenannte „Majorkriterien“ und „Minor kriterien“ unterteilt. Extrem erweiterte Kapillare (Megakapillare), Desorganisation des kapillaren Netzwerks, Mikrohämmorrhagien, polymorphe Expression der Neoangiogenese und Kapillarverlust zählen zu den Hauptkriterien, welche besonders für das Erkennen einer möglichen Kollagenose bei Patienten mit primären Raynaud – Phänomen relevant sind. Die „Minor – Veränderungen“ sind Parameter mit einer eher ungewissen pathologischen Signifikanz. Dazu gehören, Torquierung, bizarre Kapillarformen, gering homogene Erweiterung von Kapillarschlingen, Hauttransparenz und Sichtbarkeit des Subpapillaren Venenplexus. Während morphologische Erscheinungen aus den Nebenkriterien auch bei der gesunden Population vorkommen kann, sind die „Major – Anomalien“ als eindeutig pathologisch einzuordnen. (78)

Prinzipiell können die am häufigsten beschriebenen Veränderungen wie folgt aufgelistet werden: (79)

Veränderungen der Kapillare:

- Kaliberschwankungen (persistierende Variabilität der Dicke eines Schenkels um > 50%)
- Ektasie (Ausweitung des Lumens > 50% den Scheitel bzw. den ganzen Schenkel betreffend)

- Elongation (Verlängerung einzelner oder mehrerer Kapillaren um 50 % bzw. 350 μm)
- Torquierung (afferenter und efferenter Schenkel kreuzen sich an mind. 2 Stellen)
- Verzweigung (patholog. Verbindungen zw. afferentem u. efferentem Schenkel, verschiedenen Kapillaren oder Gefäßneubildungen)
- Megakapillare (Ausweitung des Kapillarlumens $> 50 \mu\text{m}$)

Veränderungen der Kapillardichte:

- Avaskuläre Areale / verminderte Dichte (fokaler od. diffuser Verlust von Kapillaren)

Veränderungen des Blutflusses:

- Sludge (reversibles Sistieren des Blutflusses bzw. sichtbare Aggregation von Erythrozyten; meist von mehreren Kapillaren)
- Thrombose (irreversibler akuter Verschluss einer Kapillare mit livider bis bräunlicher Farbe, fehlender Flussnachweis)

Extrakapilläre Veränderungen

- Blutungen (Nachweis von extravasalen Erythrozyten bzw. deren Abbauprodukt: Hämosidern)
- Ödeme (verwaschenes Bild und Strukturen mit hellem Schimmer aufgrund extrakapilläre dermalen Flüssigkeitszunahme in der hellen Papille = Lichthof)

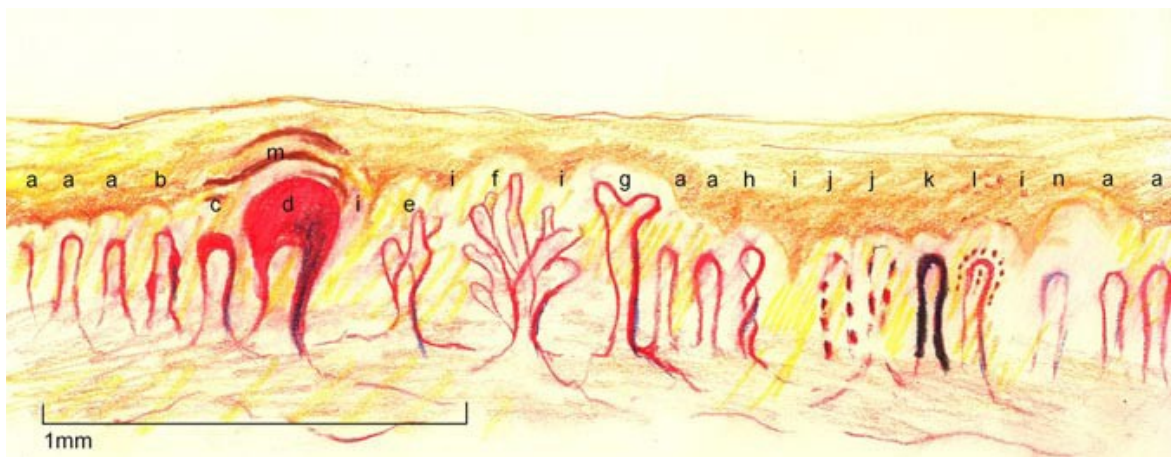


Abbildung 4: Variationen des kapillären Netzwerks an der Nagelwall; Normalbefund (a), Kaliberschwankung (b), Ektasie (c), Megakapillare (d), Verzweigung (e), Büschelkapillare (f), Elongation (g), Torquierung (h), Rarefizierung (i), Sludge (j), Kapillarthrombose (k), punktförmige Mikroblutung (l), konfluierende (zwiebelschalenartige) Blutung (m), Ödem (n) (3)

1.3.6 Typische Kapillarmuster bei SSc („Sklerodermiemuster“, „scleroderma pattern“)

Nahezu sämtliche der oben beschriebenen kapillaroskopischen Veränderungen können bei der systemischen Sklerodermie gleichzeitig vorkommen. Grundsätzlich wird das Erscheinungsbild des „Sklerodermiemusters“, vor allem von einer zunehmenden strukturellen Veränderung der Kapillare mit einem progredienten Verlust der Kapillardichte geprägt. (80), (3) Der Blutfluss ist in Anbetracht einer verlangsamten Flussgeschwindigkeit und gehäuft vorkommenden Staseperioden ebenfalls verändert. (81) Carpentier verfasste 1983 den „Atlas der Kapillaroskopie“, in dem er die Veränderungen der Kapillare an der Nagelfalz, bedingt durch den Prozess der Mikrozirkulationsstörung, in die irreversiblen 4 Stadien bei SSc definierte. Eine genaue Beschreibung der Stadieneinteilung ist aus der Tabelle 8 zu entnehmen. (82)

Stadium I (Ektasie)	Aufweitung des Lumens > 50 % den Scheitel oder einen ganzen Schenkel betreffend. Typisch für die frühen Veränderungen bei der Sklerodermie sind fokale Kapillarektasien und Einblutungen. Die Dichte ist noch normal, ein Ödem möglich.
Stadium II (einzelne Megakapillare)	„Megakapillare“ = Aufweitung des Kapillarlumens über 50 µm. Im Verlauf bilden sich ein zunehmendes Begleitödem aus, eine Rarefizierung der Kapillardichte und eine Zunahme der ektatischen Kapillaren bis Megakapillare.
Stadium III (überwiegende Megakapillare)	Im Zwischenstadium nehmen Megakapillaren, Deformierungen und ein Ödem zu, die Dichte ab.
Stadium IV (Narbe)	Im Spätstadium sind nur noch sehr wenige, überwiegend deformierte Kapillaren und ein ausgeprägtes Ödem darstellbar, größere Abschnitte sind gefäßfrei.

Tabelle 8: Die 4 Stadien nach Carpentier

Vorausgehende Studien von Maricq und Le Roy haben im Jahre 1980 innerhalb der Klassifikation „Sklerodermie“ zwei Hauptkategorien entworfen: „aktives“ („active“) und „langsame“ („slow“) Muster („pattern“). (83)

Wie bereits erwähnt, erlebte die Nagelbett – Kapillarmikroskopie (NCM) bzw. ins Besondere die Videokapillarmikroskopie (NVC), nachdem sie über Jahre hin in Vergessenheit geriet, durch Cutolo und sein emsiges Team eine „Renaissance“ in ihrer Anwendung.

Kürzlich wurden von Cutolo et al die Kapillarveränderungen dargestellt mittels NVC bei SSc Patienten in 3 verschiedene Gruppen reklassifiziert, um eine effektivere Beurteilung der Erscheinung und Progression der Sklerodermie – bedingten Mikroangiopathie zu ermöglichen. Innerhalb der Kategorie „Sklerodermie“ werden folgenden drei Muster („pattern“) unterschieden: „frühes“ Muster („early pattern“), „aktives“ Muster („active pattern“) und das „späte“ Muster („late pattern“). (61) (siehe Abbildungen 5-7) Die Stadien I und II können der modifizierten Einteilung „frühes“ Muster / Stadium nach Cutolo gleichgesetzt werden. Das Stadium IV kann dem „späten“ Stadium und das Stadium III (überwiegend Megakapillare) dem „aktiven“ Muster zugeordnet werden. (61)

Zusätzlich wurde kürzlich ein Verlaufs - Score für die SSc entwickelt, welchen ich im Kapitel meiner Ergebnisse genau erklären werde.

Früh („early“)	Einige erweiterte Kapillaren bzw. Megakapillaren, vereinzelt kapilläre Hämorrhagien, relativ unauffällige Kapillarverteilung, kein sichtbarer Kapillarverlust
Aktiv („active“)	Zahlreiche Megakapillare und kapilläre Hämorrhagien, milder Kapillarverlust, diskrete Desorganisation der Kapillararchitektur, fehlende oder diskret verzweigte Kapillare
Spät („late“)	Irreguläre Erweiterung der Kapillare, einige oder fehlende Megakapillare sowie Hämorrhagien, schwerer Kapillarverlust mit ausgedehnten avaskulären Arealen, Desorganisation der normalen Kapillaranordnung und verzweigte Kapillare / Kapillarbüschel

Tabelle 9: Beschreibung der Sklerodermiemuster nach Cutolo (61)

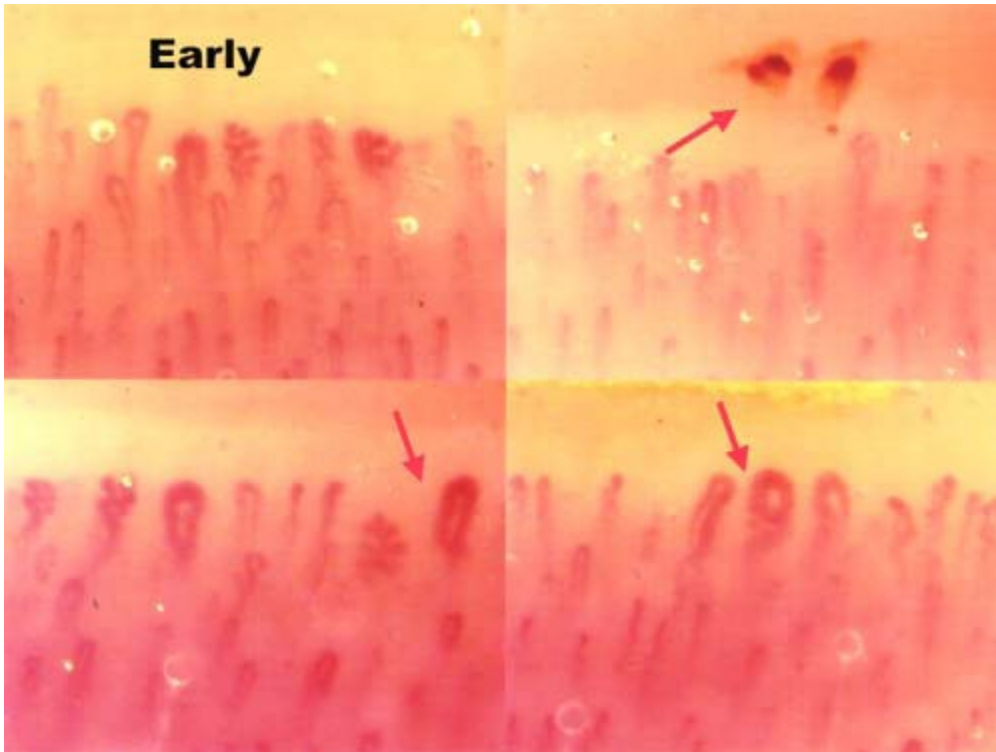


Abbildung 5: „Frühes“ Sklerodermiemuster (Vergr. 200:1)
 roter Pfeil: rechts oben Mikrohämorrhagien; links + rechts unten: dilatierte Kapillare (80)

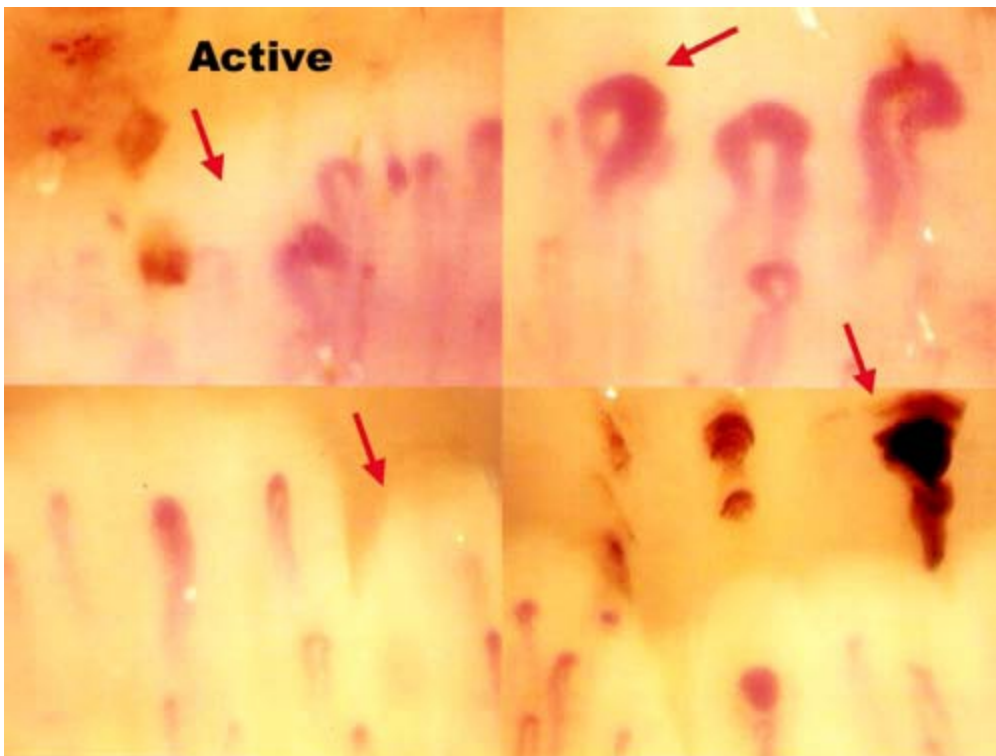


Abbildung 6: „Aktives“ Sklerodermiemuster (Vergr. 200:1)
 roter Pfeil: links oben: Kapillarverlust; rechts oben: Megakapillare; links unten: perivaskuläres Ödem;
 rechts unten: Mikrohämorrhagien + Hämosiderin-Ablagerung (80)

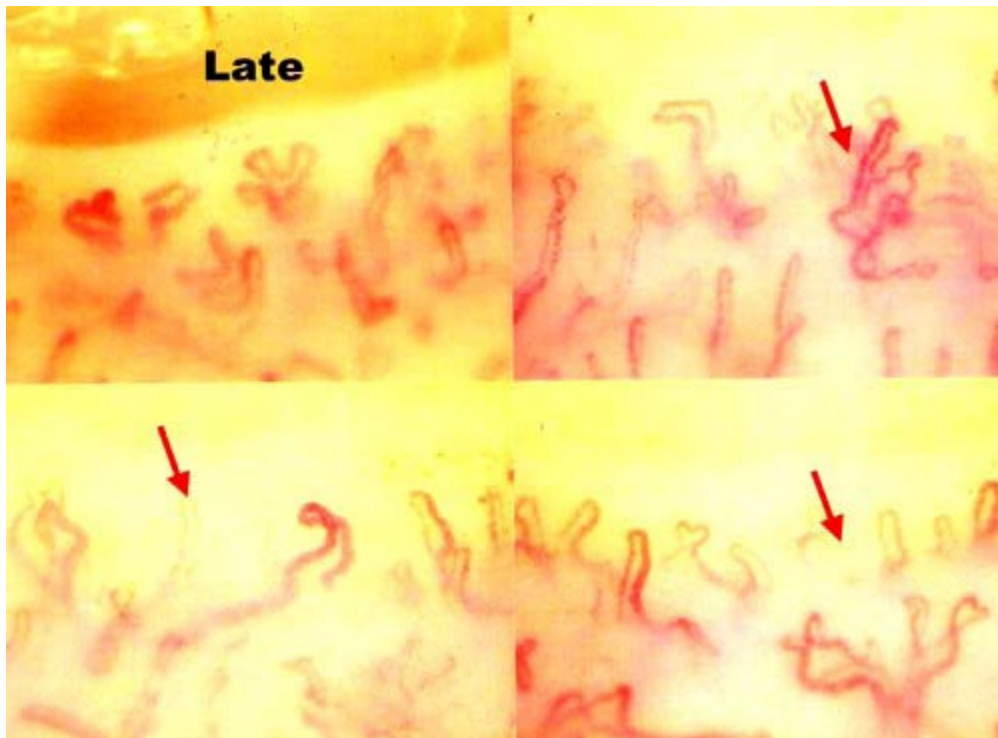


Abbildung 7: „Spätes“ Sklerodermiemuster (Vergr. 200:1)
 roter Pfeil: rechts oben.: Verzweigungen; links unten.: Kapillarverlust / avaskuläres Areal; rechts unten: Neoangiogenese (80)

2 Ziel der Arbeit

Im Rahmen der Patientenkontrolluntersuchungen gibt es verschiedene Parameter, die den Krankheitszustand und – Aktivität darstellen, wie z.B. die DLCO und der Rodnan Skin Score. Auch das kapillarmikroskopische Muster ist ein solcher Parameter. Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die Kapillarmikroskopie für den jeweiligen Arzt, der Sklerodermie Patienten betreut, zu vereinfachen.

Dazu sollen kapilläre Alterationen der Nagelfalz mittels eines mit einer Digitalkamera verbundenen Dermatoskops (DermLite®) untersucht werden. Die spezifischen Kapillarveränderungen sollen die Zuordnung zu den einzelnen Stadien der systemischen Sklerodermie und deren pathognomonischen kapillären Sklerodermiemustern (aktiv, früh und spät) ermöglichen. An Hand dieser Arbeit soll aufgezeigt werden, dass die Durchführung der Nagelfalzuntersuchung mittels Dermatoskop, eine sowohl leicht durchführbare (gut zugängliche) als auch zuverlässige und valide Methode zur Darstellung von kapillären Veränderungen ist. Mit Hilfe dieser Arbeit soll dieses Verfahren in die Routinediagnostik bei der systemischen Sklerodermie an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz implementiert werden. Des Weiteren erfolgt eine

unmittelbare Digitalisierung der Bilder. Anschließend ist eine Speicherung im Image Archive möglich.

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Untersuchtes Patientenkollektiv

Vor dem Studienbeginn wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz ein Votum für die vorliegende Diplomarbeit eingeholt. Die Auswahl des Patientenkollektives erfolgte prospektiv. Einschlusskriterium für die Durchführung der Dermatoskopie war eine bereits diagnostizierte systemische Sklerodermie. Alle erfassten PatientInnen befanden sich in regelmäßiger Kontrolle und Therapie an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz. Viele der betreuten Sklerodermie Patienten erschienen mit vorab fixierten Terminen zu einer durchblutungsfördernden monatlichen Ilomedin–Infusions-Therapie. Im Rahmen dessen wurden 25 PatientInnen mit systemischer Sklerodermie während des tagesklinischen Aufenthaltes erfasst. Daraus mussten 5 Patienten ausgeschlossen werden, da der Nagelfalz nicht adäquat beurteilt werden konnte. Jene Patienten zeigten an mehreren Fingern traumatische Verletzungen am Nagelwall, sei durch eine zu aggressive Maniküre (zu kurze Nagelfalz), durch Onychophagie oder bedingt durch berufliche Tätigkeiten, oder die Fingerspitzen waren von frischen digitalen Ulzera betroffen. Durch den Ausschluss wurde eine fehlerhafte Interpretation der Mikroangiopathie vermieden.

Für die Kapillarmikroskopie mittels DermLite® wurden sowohl männliche als auch weibliche Sklerodermie Patienten jedes Alters mit eingeschlossen unabhängig von der Dauer der Erkrankung und des individuellen Krankheitsverlaufs. Die Patienten wurden vor Ort über die Durchführung der Dermatoskopie mit dem DermLite® informiert und erhielten zusätzlich eine Patienteninformation mit detaillierter Erklärung über die Dermatoskopie und deren Aussagekraft für die Sklerodermie. Anschließend musste jeder Patient eine Einwilligungserklärung unterschreiben.

Klinische Daten, wie z.B.: Erkrankungsdauer, Organbefall und Rodnan Skin Score, wurden für jeden einzelnen Patienten auf Dokumentationsbögen (CRF‘ s) festgehalten.

3.2 DermLite®

Für meine Diplomarbeit habe ich das DermLite® Foto (3Gen LLC, CA), ein kompaktes Dermatoskop, verwendet. Es liefert gekreuzt - polarisiertes Licht, wodurch ein vorausgehendes Applizieren von Immersionsöl auf der zu untersuchenden Nagelfalz, nicht mehr notwendig ist. Diese Tatsache stellt einen erheblichen Vorteil gegenüber anderen am Markt erhältlichen Dermatoskopen, wie z.B. das Heine Dermatoskop oder Dermo Genius Ultra, dar, weil dadurch zeitsparender gearbeitet werden kann und bis auf die digitale Kamera mit integriertem DermLite® kein zusätzliches Equipment mehr benötigt wird.

Das Handdermatoskop enthält eine weiße Leuchtdiodentechnologie (24 LED's) mit einem hochwertigen zusammengesetzten Viererobjektiv. Das linear polarisierte Licht eliminiert das von der Haut reflektierte Licht, wodurch eine Störung in der Bildqualität verhindert wird.

Die ölfreie („trockene“) Auflichtmikroskopie ermöglicht eine exakte Betrachtung durch hohe Qualität mit 10 – facher Vergrößerung, Farbkorrektur und der reduzierten Bildverzerrung. DermLite® kann im Grunde genommen an fast alle digitale Kameras und auch Videorekorder angeschlossen werden, um Bilder aufzunehmen.

Für die Digitalisierung meiner kapillarmikroskopischen Aufnahmen wurde die Canon Powershot G12 mit dem DermLite Foto – System verbunden. Zwischen Dermatoskop und Außenring der Kameralinse wird zusätzlich ein Kamera – Objektiv, über welches das Dermatoskop mit der digitalen Kamera angeschraubt wird, montiert. Nach einfacher und schneller Entfernung des DermLite Systems vom Linsengehäuse der Kamera, kann die Canon PowerShot zur konventionellen digitalen klinischen Photographie dienen. Eine aufladbare, jedoch sehr langanhaltende Lithium-Ion-Batterie (Powerpack 850), wird auf dem oberen Teil der Kamera über ein Schiebehaltungssystem montiert und die Batterie wird wiederum mit dem Dermatoskop über ein kurzes Kabelstück verknüpft. Somit wird es ermöglicht, lange Zeit freibeweglich die kapillare Analyse an Patienten ortsunabhängig durchzuführen.



Abbildung 8: DermLite® Foto inkl. Powerpack

3.3 Von der Foto – Aufnahme zum Befund

3.3.1 Klinisches „Setting“

Jeder Proband musste sich für Minimum 15 – 20 Minuten bei einer Raumtemperatur von 20 – 22 ° Celsius im Untersuchungsraum aufhalten bevor die Kapillarmikroskopie mittels Dermatoskop durchgeführt wurde. Auf diese Weise konnte eine Vasokonstriktion der Kapillare, wie sie nach Aufenthalt in der Kälte entsteht, vermieden werden, welche zu falsch positiven avaskulären Feldern führen könnte.

Während der Aufnahmen befand sich der Patient in sitzender Position mit den Händen auf Brusthöhe an einem Tisch.

3.3.2 Fotodokumentation (Durchführung und Ablauf der Dermatoskopie mittels DermLite®)

In der Regel sollte bei jedem Proband die Nagelfalz von zumindest 8 Fingern, den Daumen ausgeschlossen, untersucht werden, um keine eventuell vereinzelt vorkommenden Kapillarveränderungen zu übersehen. In meiner Arbeit wurden 20 Sklerodermie Patienten zur Beurteilung herangezogen, deren Nagelfalzkapillaren examiniert, fotografiert und dokumentiert wurden. Wie bereits aus vorigen Arbeiten bekannt, liefern der vierte und

fünfte Finger die akkuratesten morphologischen Bilder für die kapillarmikroskopische Beurteilung. Ursache dafür ist eine bessere Hauttransparenz im Vergleich zum Daumen, des zweiten oder dritten Fingers.

Bevor ich mit der kapillarmikroskopischen Untersuchung mittels DermLite® bei den Sklerodermie Patienten an der Klinik begann, setzte ich mich der Handhabung und Funktionen der digitalen Kamera und des Dermatoskops intensiv auseinander. Eine weitere essentielle Voraussetzung für die spätere Dermatoskopie von an Sklerodermie erkrankten Probanden, sind Kenntnisse über die gesunde Kapillarmorphologie und Architektur der Nagelfalz. Grundlegend für die Begutachtung der Nagelfalz ist, zwischen unauffälligen und pathologischen kapillarmikroskopischen Mustern unterscheiden zu können. Eine detaillierte Beschreibung über die gefunden Kapillarveränderungen folgen im Ergebnissteil.

Anfangs gestaltete sich die Erhaltung von scharfen Bildern eher als ein schwieriges Unterfangen, die optimale Einstellung konnte jedoch nach einigen Probeaufnahmen gefunden werden. Dabei fiel die Wahl auf den Autofokus.

Bei den Fotos musste darauf geachtet werden, Weitwinkelansichten anzufertigen, um die gesamte Nagelwall mit einem vollständigen mikrovaskulären Netzwerk auf einem Bild darstellen zu können. Die detaillierte und präzise Beurteilung einzelner Kapillarsequenzen erfolgte nach der Digitalisierung anschließend am PC.

Generell wurde der Untersuchungskopf (die Achse des Objektivs) in einem annähernd 90 ° Winkel zur Nagelfalz aufgelegt. Die Positionierung des Untersuchungskopfes war jedoch an jeden Patienten individuell anzupassen, da bei manchen Probanden auf Grund krankheitsbedingter Beugekontrakturen der Finger bestanden. Dabei war es besonders wichtig eine ausreichende Kontaktfläche zwischen Auflichtmikroskop und Nagelfalz herzustellen, um bestmögliche Aufnahmen zu erzielen. Weiters war es äußerst wesentlich darauf zu achten einen nicht zu starken Druck auf die Nagelwall auszuüben, da auf dem Bild sonst Druckartefakte entstanden und die sonst sichtbaren Kapillaren folglich verschwanden.

Für die Durchführung der Dermatoskopie wurde bis auf das DermLite® mit verbundener Digitalkamera ansich kein weiteres Equipment benötigt. Ein durchsichtiges Lineal im mm Maßstab wurde bei den Fotos ins Bild dazugelegt, um sich später für die qualitative und semi-quantitative Auswertung in der Aufnahme am PC zu orientieren, damit Kapillardimensionen und – Dichte exakt beurteilt und ausgezählt werden können.

3.3.3 Bildbearbeitung am PC

Nach der digitalen Fotodokumentation, wurde für jeden einzelnen Patient ein Ordner mit den Fotos angelegt. Daraus wurden für die 8 Finger jene Bilder mit der besten Darstellung des kapillären Netzwerks am Nagelfalz ausgewählt. Mit Hilfe von Standard-Bildbearbeitungsprogrammen können die Aufnahmen, die mittels Dermatoskop mit einer 10-fachen Vergrößerung angefertigt wurden, zusätzlich vergrößert werden. Erst nach der Digitalisierung und Darstellung in auf gezoomter Bildauflösung, kann eine konkrete Beurteilung der kapillarmikroskopischen Parameter erfolgen. In einigen Fällen wurde mit Hilfe von Adobe Photoshop (CS6) Helligkeit, Kontrast oder Farbsättigung adjustiert, um dadurch eine noch bessere Qualität zu erreichen und eine exaktere Kapillarbeurteilung zu erzielen. Für die anschließende semi-quantitative Beurteilung wurde ebenfalls mittels Photoshop (CS6) ein Maßstab eingefügt. Dieser Maßstab hatte eine Gesamtlänge von 2mm, welcher wiederum in μm unterteilt wurde.

3.3.4 Interpretation der Fotos

Für die Interpretation der Fotos wurden zwei verschiedene Herangehensweisen ausgewählt.

Alle 20 Probanden wurden an Hand einer qualitativen Beurteilung in der Form eines kapillarmikroskopischen Berichts ausgewertet und befundet. Im Rahmen dieses Berichtes wurden alle besonderen kapilläre Merkmale und Auffälligkeiten zusammengefasst, um ein besseres Verständnis über all die Aspekte der Mikroangiopathie an dem Nagelfalz zu verschaffen. Prinzipiell wurde mit dieser qualitativen Methode begutachtet, ob das kapillarmikroskopische Bild mit einer klinischen Erscheinungsform der Sklerodermie vereinbar ist und abschließend wurde entsprechend der gefundenen Kapillarveränderungen eine Conclusio verfasst. Folgende Parameter wurden untersucht: Beurteilbarkeit (gut/mäßig/schlecht); Hauttransparenz; perivaskuläres Ödem; Desorganisation der normalen kapillären Anordnung und Verteilung entlang der Nagelfalz; Dichte (avaskuläre Areale); Kapillardimensionen: normal, Ektasien, Riesenskapillare; Mikrohämorrhagien und Verzweigungen / Neoangiogenese.

Aus dem Pool der 20 Sklerodermie Patienten wurden 5 Probanden für eine semi-quantitative Auswertung herausgenommen und damit beurteilt. In einem 1mm großen Beurteilungsfeld wurden die einzelnen kapillarmikroskopischen Parameter anhand eines Scores (0-3) semi-quantifiziert. Eine genaue Aufschlüsselung des Scores ist aus der

Tabelle 16, welche im Ergebnisteil folgt, zu entnehmen. Dieses Punktesystem wurde für 6 Parameter angewandt. Diese lauten wie folgt: Kapillarverlust, vergrößerte Kapillare, Megakapillare, Mikrohämmorrhagien / Hämosiderin – Ablagerung, Desorganisation der Kapillaranordnung und Verzweigung

Die genauen Schritte für eine Auswertung mit dem Score werden in der Tabelle 15, 16 und Abbildung 4 demonstriert und werden im Rahmen meiner Ergebnisse erläutert.

3.3.5 Speichern im Image Archive

Als letzter Schritt wurden die Aufnahmen, angefertigt mittels DermLite®, im Image Archive an der Dermatologie und Venerologie gespeichert. Die Speicherung und Archivierung der Fotos soll in Zukunft bei jedem kapillarmikroskopisch untersuchten Patient in der Routinediagnostik bei Sklerodermie erfolgen. Somit wird den Sklerodermie Patienten eine optimale Verlaufskontrolle der Kapillarveränderungen gewährleistet.

4 Ergebnisse – Resultate

4.1 Allgemeine Ergebnisse

4.1.1 Patientencharakteristika

Wie in der Tabelle 10 gezeigt wird, weisen 16/20 Patienten eine limitierte, 2/20 eine undifferenzierte und 2/20 eine diffuse systemische Sklerodermie auf.

Der Anteil der weiblichen Patienten überwiegt mit 85 % und das Durchschnittsalter berechnet aus der Gesamtzahl der SSc Patienten beträgt 59,75 Jahre (27-75). Die durchschnittliche Erkrankungsdauer liegt bei der Gruppe der limitierten SSc mit 9,75 Jahren am höchsten.

Von den 20 SSc Patienten hatten alle das Raynaud – Phänomen und der durchschnittliche Rodnan Skin Score betrug 7,1. Fingerspitzenulzera (aktiv bzw. anamnestisch) wurde in 45 % (n=9) aller Patienten beobachtet. 90 % der Patienten (18/20) präsentierten geschwollene Finger („puffy fingers“) und 45 % (9/20) zeigten Kontrakturen der Hände. Unter den Organmanifestationen wurde eine Beteiligung der Lunge und des Ösophagus mit jeweils 50 % (10/20) am häufigsten dokumentiert. 50 % (8/16) der Patienten mit der limitierten Form zeigten eine pulmonale und ösophageale Beteiligung. Beide Patienten mit einer

diffusen SSc (2/2) hatten eine Lungenbeteiligung und 50 % (1/2) präsentierten bereits eine pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) und eine Beteiligung des Ösophagus. Patienten, erkrankt an der undifferenzierten Form des SSc, zeigten keine Lungenbeteiligung. 100 % (2/2) aus dieser Gruppe hatten „puffy fingers“ und 50 % (1/2) litten an einer ösophagealen Manifestation der SSc.

	SSc Patienten gesamt	Undifferenzierte SSc	Limitierte SSc	Diffuse SSc
Anzahl der Patienten	20	2	16	2
Weiblich	85 % (17/20)	100 % (2/2)	87,5 % (14/16)	50 % (1/2)
Männlich	15 % (3/20)	0 %	12,5 % (2/16)	50 % (1/2)
Mittleres Alter (Min-Max)	59,75 (27-75)	61 (56-66)	59,94 (27-75)	57 (51-63)
Erkrankungsdauer der SSc (in Jahre, Min-Max)	9 (1-29)	5,5 (2-9)	9,75 (1-29)	6,5 (6-7)
Fingerspitzenulzera (Anamnese oder aktiv)	45 % (9/20)	0 %	50 % (8/16)	50 % (1/2)
Raynaud-Symptomatik	100 %	100 %	100 %	100 %
Teleangiektasien	50 % (10/20)	0 %	56,25 % (9/16)	50% (1/2)
Mikrostomie	35 % (7/20)	0%	37,5 % (6/16)	50% (1/2)
Kontrakturen der Hände	45 % (9/20)	0%	50 % (8/16)	50 % (1/2)
Puffy Fingers	90 % (18/20)	100 % (2/2)	93,75 % (15/16)	50 % (1/2)
Lunge	50 % (10/20)	0 %	50 % (8/16)	100 % (2/2)
PAH	40 % (8/20)	0 %	43,75 (7/16)	50 % (1/2)
Ösophagus	50 % (10/20)	50 % (1/2)	50 % (8/16)	50 % (1/2)
Herz	0 %	0 %	0 %	0 %
Niere	5 % (1/20)	0 %	6,25 % (1/16)	0 %
Gelenke	20 % (4/20)	0 %	12,5 % (2/16)	100 % (2/2)
ANA	75 % (15/20)	100 %	68,75 % (11/16)	100 % (2/2)
ACA	50 % (10/20)	100 % (2/2)	50 % (8/16)	0 %
Scl70-AK	25 % (5/20)	0 %	25 % (4/16)	50 % (1/2)
Weitere AK	45 % (9/20)	100 % (2/2)	43,75 % (7/16)	0%
Illomedin Infusionen	85 % (17/20)	50 % (1/2)	100 % (16/16)	0 %
Immunsuppressiva	5 % (1/20)	0 %	6,25 % (1/16)	0 %
Tracleer	25 % (5/20)	0 %	31,25 % (5/16)	0 %
Rodnan Skin Score (Mittelwert)	7,2 (1,5-25)	5,5 (4-7)	6 (1,5-17)	18,5 (12-25)

Tabelle 10: Demographische Charakteristika der mittels DermLite® untersuchten Patienten

4.2 Qualitative Beurteilung

Alle 20 Sklerodermie Patienten wurden hinsichtlich der in der Tabelle 12 angeführten kapillarmikroskopischen Parameter qualitativ beurteilt. Dabei wurden insgesamt 160 Fotos ausgewählt (20 Patienten á 8 Fotos) und analysiert. Einige Beispiele für die wichtigsten kapillarmikroskopischen Veränderungen, welche mittels DermLite® und anschließender Digitalisierung gefunden wurden, sind in den Abbildungen 11 - 18 dargestellt.

Die qualitative Beurteilung erfolgte in Form eines zusammenfassenden Berichts über die wichtigsten pathologischen Kapillarveränderungen. Im Anschluss wurde beurteilt, ob die Kapillaralterationen mit den pathognomonischen Veränderungen der systemischen Sklerodermie vereinbar sind.

Alle Patienten wiesen typische SSc Kapillarmuster auf.

Abschließend wurden die dermatoskopisch erhobenen Veränderungen entsprechend der vorliegenden kapillären Anomalien in ein „frühes“, „aktives“ oder „spätes“ SSc - Muster eingeteilt. Das am häufigsten nachgewiesene Sklerodermiemuster war das „aktive“. Sowohl in der Gruppe aller SSc Patienten (60%) als auch in den Subgruppen limitierte (62,5%) und diffuse SSc (100%) wurden überwiegend charakteristische Kapillarveränderungen aus dem „aktiven“ Muster, gekennzeichnet durch zahlreiche Megakapillaren, gefunden. An zweiter Stelle kommt das „frühe“, gefolgt vom „späten“ Sklerodermiemuster. In der Abbildung 9 und 10 wird die prozentuelle Verteilung der Häufigkeiten der SSc Muster graphisch dargestellt. Die Abbildungen 19-21 veranschaulichen dermatoskopische Kapillaraufnahmen für die 3 verschiedenen SSc Muster; früh, aktiv und spät.

Abbildung 9

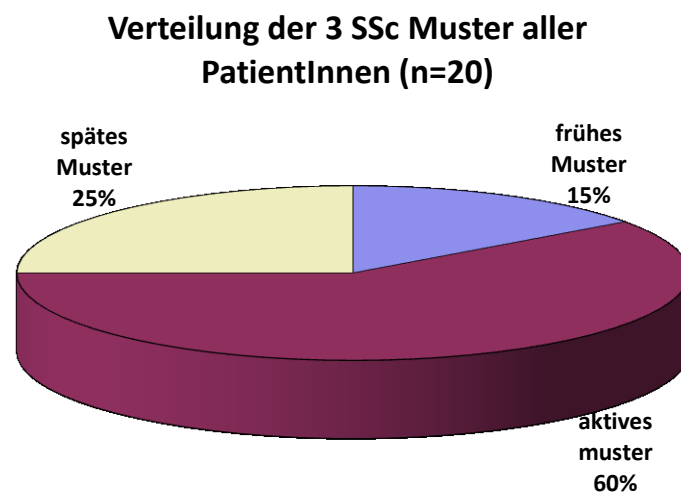
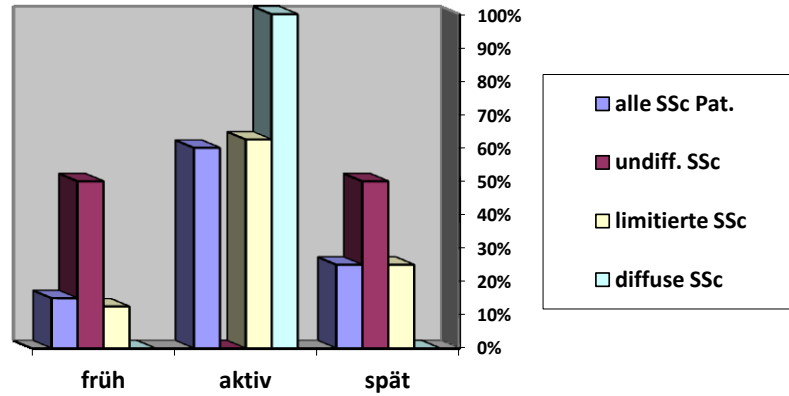


Abbildung 10

Verteilung der SSc Muster aller SSc PatientInnen & den 3 SSc-Gruppen



Mittlere Erkrankungsdauer in Bezug auf die 3 SSc Muster

Um den Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer der Patienten mit systemischer Sklerodermie und den 3 Mustern, „früh“, „aktiv“ und „spät“ zu veranschaulichen, wurde die mittlere Erkrankungsdauer aus dem gesamten Patientenkollektiv errechnet (siehe Tabelle 11). Die mittlere Erkrankungsdauer bei Patienten mit einem „frühen“ Muster betrug 5,3 Jahre, mit einem „aktiven“ Muster 6,75 Jahre und mit einem „späten“ Muster 16,6 Jahre.

	„Früh“ 15 % (3/20)	„Aktiv“ 60 % (12/20)	„Spät“ 25 % (5/20)
Mittlere Erkrankungsdauer (in Jahre, Min-Max)	5,3 (2-7)	6,75 (2-17)	16,6 (9-29)

Tabelle 11: Mittlere Erkrankungsdauer aller SSc Patienten (n=20) bezüglich der 3 SSc Muster

	Alle SSc Patienten n= 20	Undiff. SSc n=2	Limitierte SSc n=16	Diffuse SSc n=2
Beurteilbarkeit				
• Gut	• 30 % (6/20)	• 50 % (1/2)	• 25 % (4/16)	• 50 % (1/2)
• Mäßig	• 55 % (11/20)	• 50 % (1/2)	• 56,25 % (9/16)	• 50 % (1/2)
• Schlecht	• 15 % (3/20)	• 0 %	• 18,75 % (3/16)	• 0 %
Perikapilläres Ödem	100 %	100 %	100 %	100 %
Desorganisation d. kapillären Anordnung	40 % (8/20)	50 % (1/2)	37,5 % (6/16)	50 % (1/2)
Reduktion der Kapillardichte				
• Normal ≥9/mm	• 0%	• 0 %	• 0 %	• 0 %
• Reduziert 4- 9/mm	• 87,5 % (14/20)	• 50 % (1/2)	• 68,75 % (11/16)	• 100 % (2/2)
• stark reduziert 1- 3/mm	• 30 % (6/20)	• 50 % (1/2)	• 31,25 % (5/16)	• 0 %
Irregulär dilatierte Kapillare	90 % (18/20)	100 % (2/2)	87,5 % (14/16)	100 % (2/2)
Megakapillare	80 % (16/20)	50 % (1/2)	81,25 % (13/16)	100 % (2/2)
Mikrohämorrhagien	75 % (15/20)	50 % (1/2)	75 % (12/16)	100 % (2/2)
Verzweigungen / Neoangiogenese	15 % (3/20)	50 % (1/2)	6,25 % (1/16)	50 % (1/2)
Stadieneinteilung				
• Frühes SSc Muster	• 15 % (3/20)	• 50 % (1/2)	• 12,5 % (2/16)	• 0 %
• Aktives SSc Muster	• 60 % (12/20)	• 0 %	• 62,5 % (10/16)	• 100(2/2)
• Spätes SSc Muster	• 25 % (5/20)	• 50 % (1/2)	• 25 % (4/16)	• 0 %

Tabelle 12: Deskriptive Statistik der erfassten kapillären Veränderungen mittels Dermatoskopie in Bezug auf die Gesamtzahl der PatientInnen und den 3 Formen der SSc.

Die Beurteilbarkeit der Nagelfalz ist abhängig von der Hauttransparenz, der individuellen anatomischen Anlage des Nagelwalls und eventuell kosmetischen Manipulationen in diesem Bereich. Bei 15 % aller PatientInnen war die Beurteilbarkeit eher schlecht, jedoch war bei der Mehrheit eine gute oder mäßige Beurteilung möglich.

Alle Patienten unabhängig der SSc Form wiesen ein perivaskuläres Ödem auf (siehe Abbildung 14). Bei keinem der Patienten wurde eine normale Kapillaranzahl gefunden. Am häufigsten zeigten die Patienten mit 87,5 % (14/20) eine Dichte zwischen 4-9 Kapillaren/mm.

Irregulär dilatierte Kapillaren und Megakapillaren (siehe Abbildungen 13, 16, 17) waren die zwei häufigsten detektierten kapillarmikroskopischen Parameter. Bei 90 % (18/20) aller Patienten, 100% (2/2) der undifferenzierten und diffusen und bei 87,5 % (14/16) der limitierten SSc Patienten konnten irregulär vergrößerte Kapillaren beobachtet werden. Riesenkapillaren wurden bei 80% (16/20) aller Patienten gefunden. 50% (1/2) aus der Gruppe der undifferenzierten SSc, 100 % (2/2) der diffusen und 81,5 % (13/16) der limitierten SSc Patienten präsentierten Megakapillaren.

Mikrohämorrhagien (siehe Abbildungen 15,16) wurden bei 75% (15/20) Patienten gefunden

Wohingegen Verzweigungen und Zeichen einer Neoangiogenese innerhalb des untersuchten Patientenkollektives mit lediglich 15 % (3/20) seltener beobachtet werden konnten (siehe Abbildung 18).

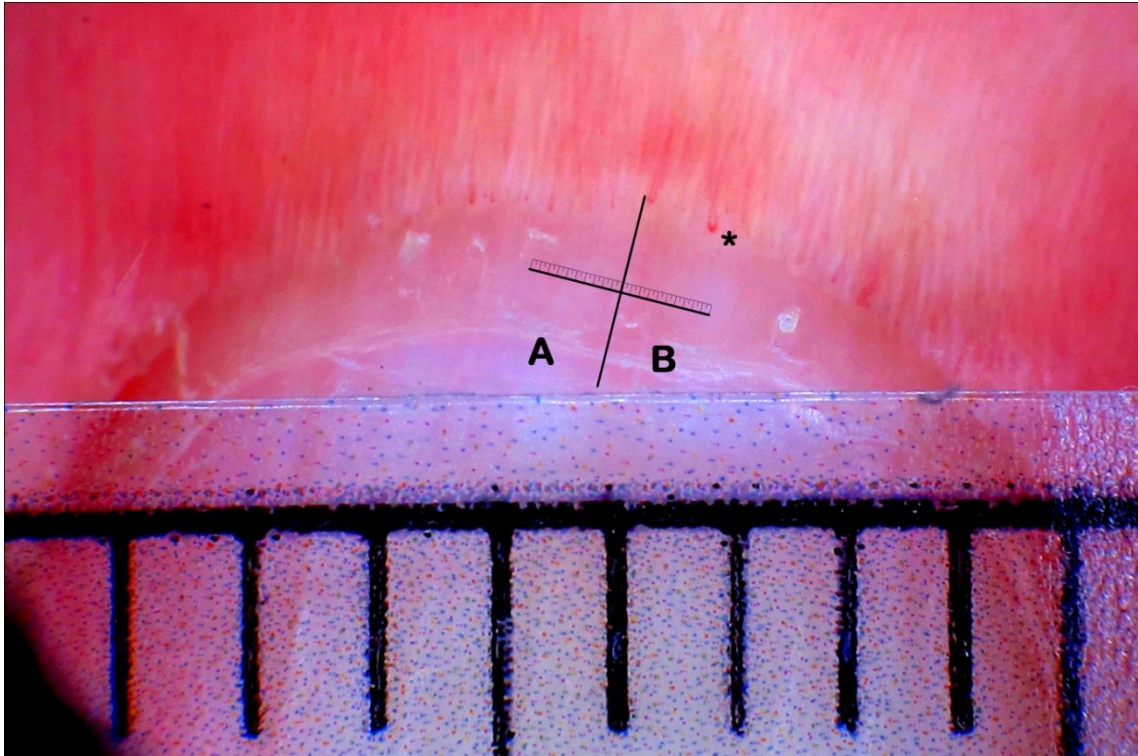


Abbildung 11: 3. Finger einer SSc Patientin mit „frühen“ SSc Muster; (*) zeigt eine Scheitelektasie

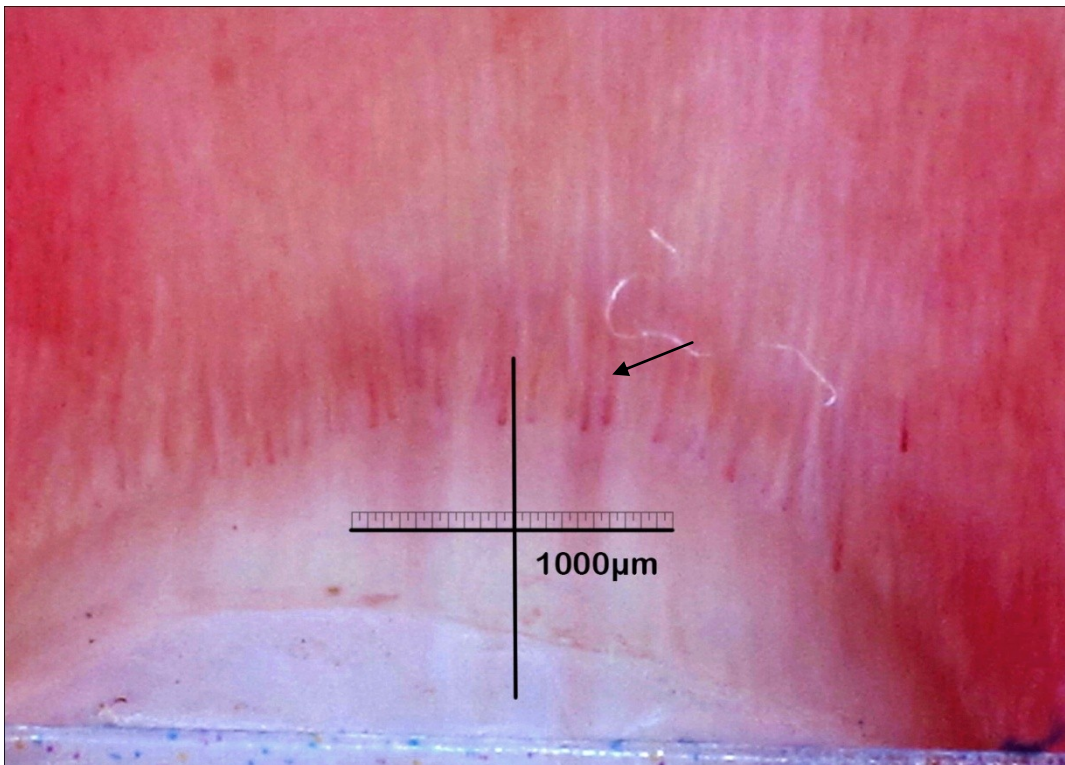


Abbildung 12: 5. Finger einer SSc Patientin; reduzierte Kapillaranzahl/mm (ca. 6/mm); (→) weiters sind Elongationen zu erkennen (Länge >350µm)

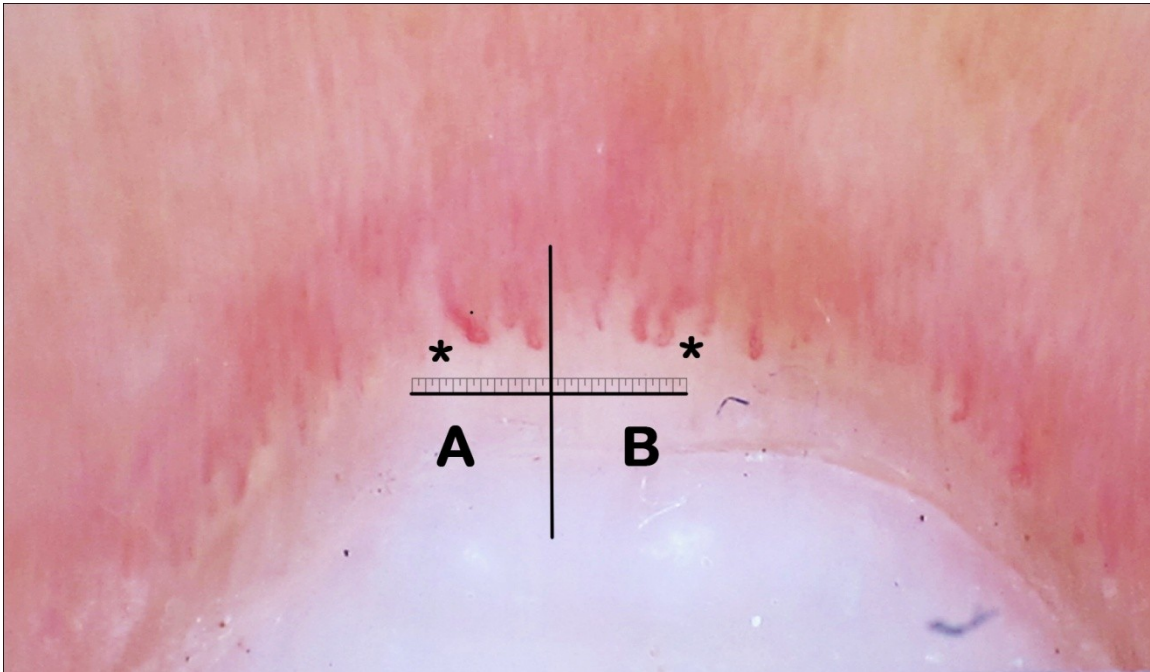


Abbildung 13: 4.Finger einer SSc Patientin („aktives“ SSc Muster); (*) Megakapillare (>50 μ m)

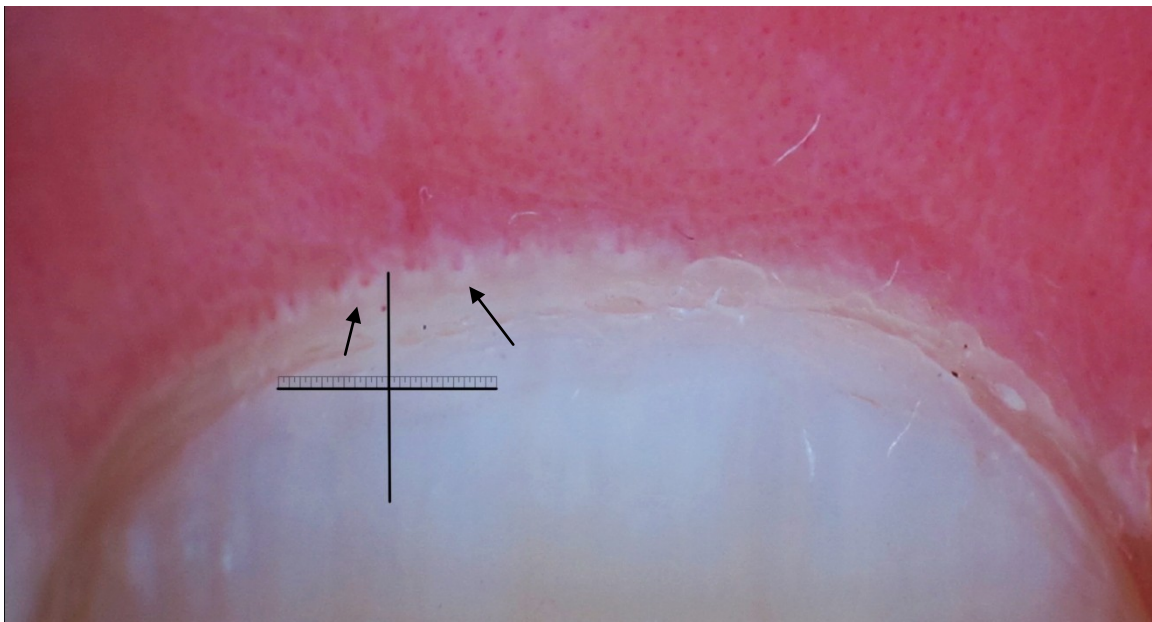


Abbildung 14: (→) Perikapilläres Ödem (präsentiert sich als heller Lichthof um die Kapillare)

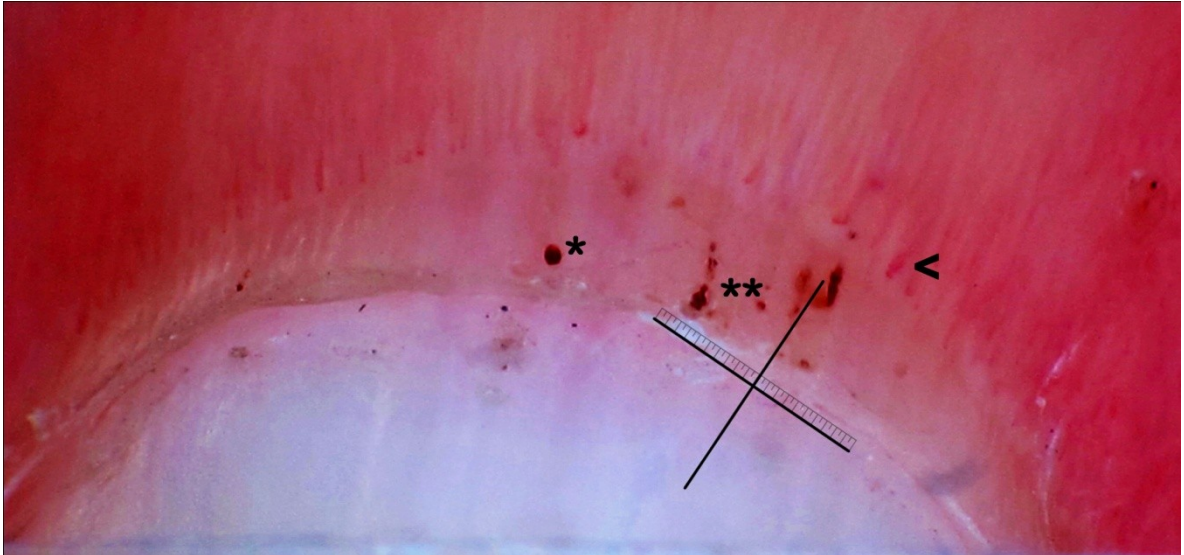


Abbildung 15: 4. Finger einer SSc Patientin mit „aktiven“ SSc Muster; (*) zeigt eine punktförmige Blutung; (**) zeigt konfluierende Hämosiderin- Ablagerungen; (<) zeigt dilatierte Kapillare

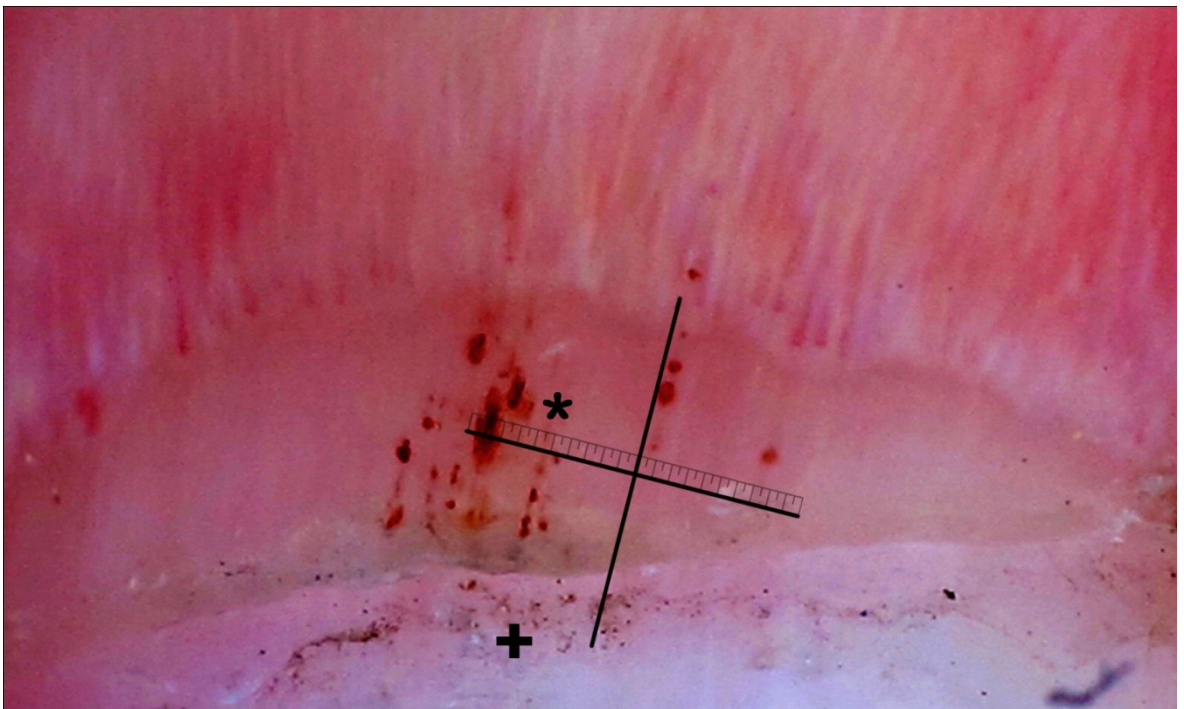


Abbildung 16: 4. Finger einer SSc Patientin; (*) multiple punktförmige und tlw. konfluierende Mikroblutungen / Hämosiderin-Ablagerungen; (+) Schmutz

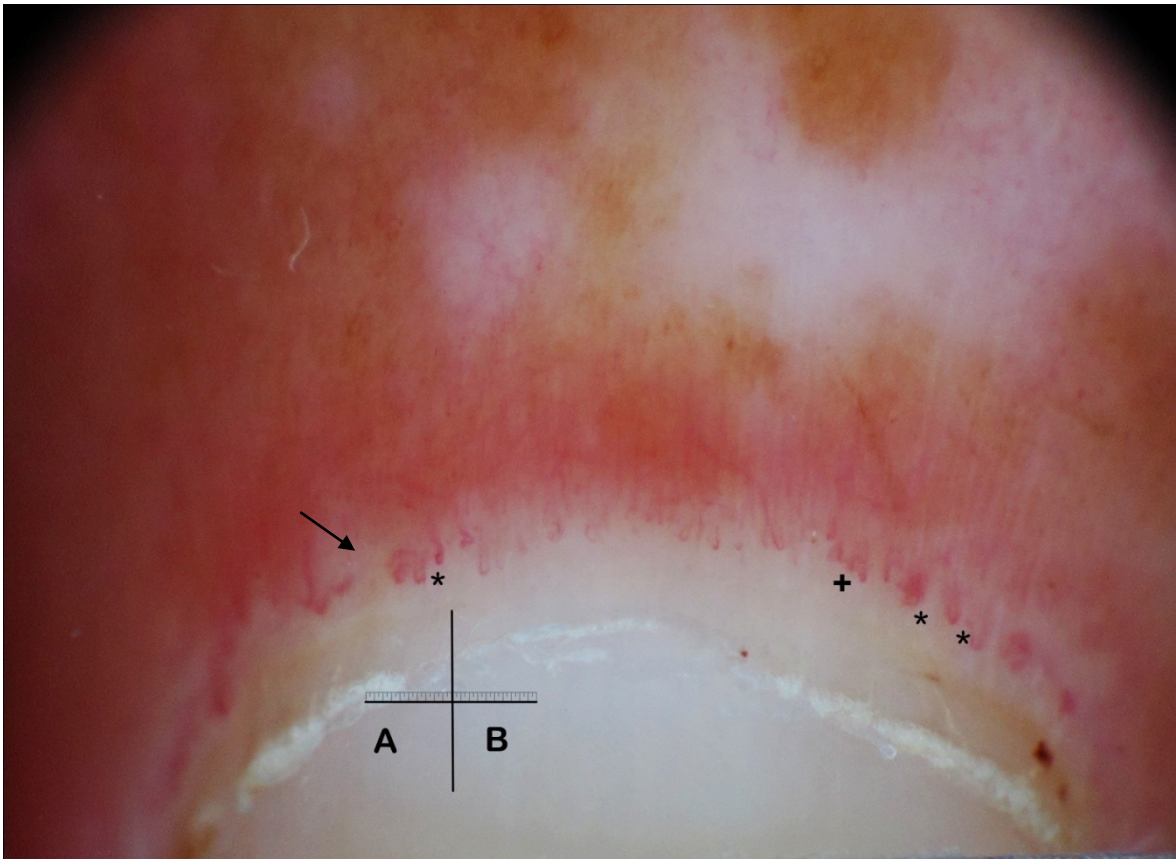


Abbildung 17: Weitwinkelansicht eines gesamten Nagelfalzes; diffus verteilte irregulär vergrößerte Kapillaren (+) und Riesenkapillaren (*); reduzierte Dichte (<math>< 9 \text{ Kap/mm}</math>); (→) zeigt auf ein avaskuläres Feld

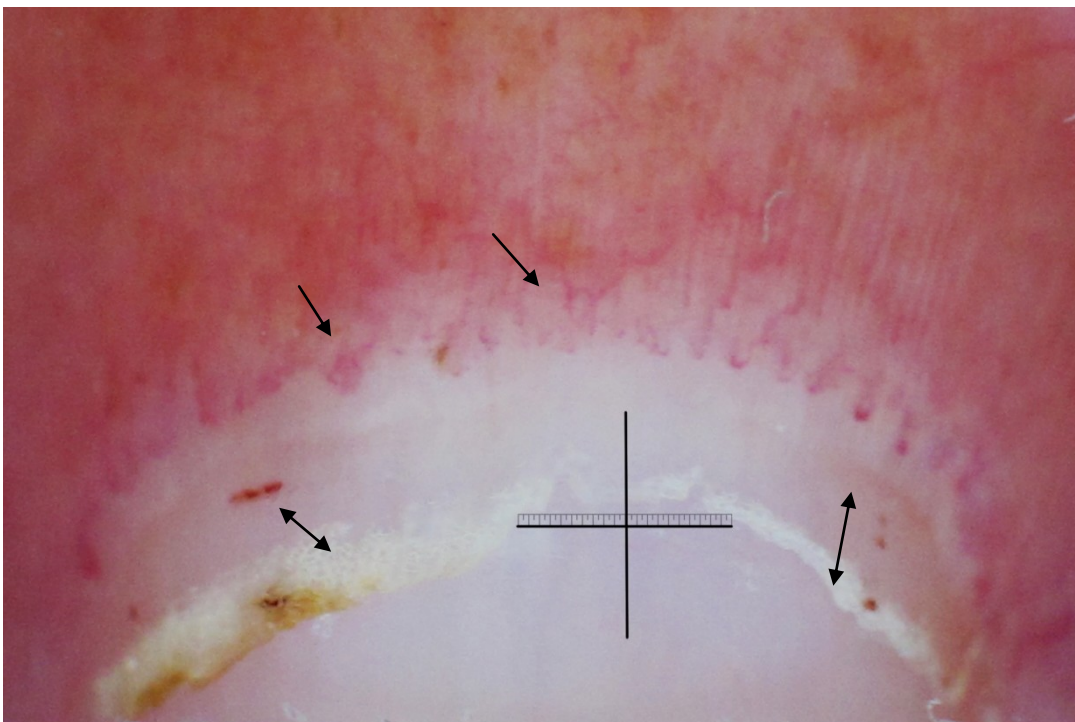


Abbildung 18: Neoangiogenese; Im Randbereich Dilatationen sichtbar; (→) zeigen auf dünne Gefäßzeichnungen mit Verzweigungen. Der linke Pfeil deutet auf eine „Büschelkapillare“. Hinweis auf Neoangiogenese aufgrund des Kapillarverlustes. Die Doppelpfeile zeigen auf Mikroblutungen (↔)

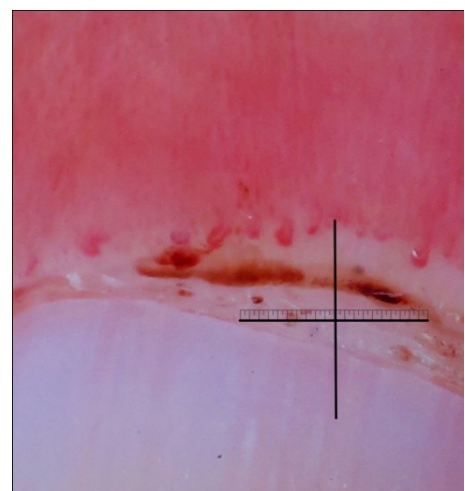
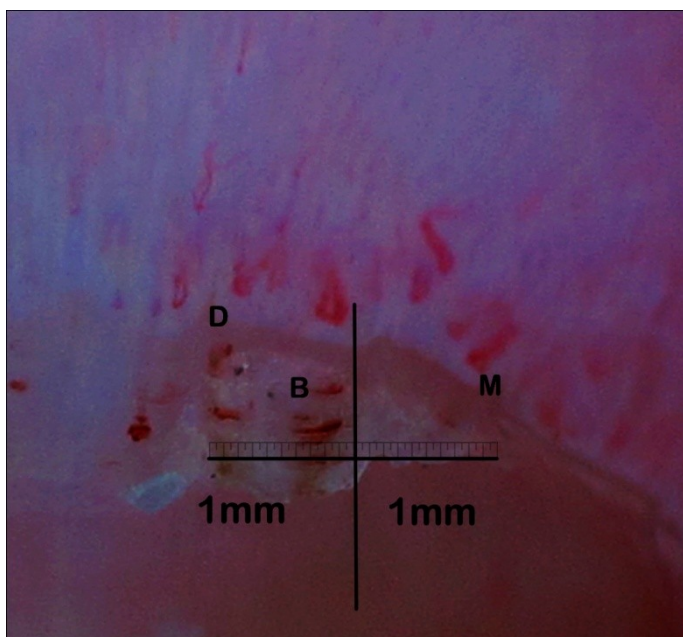
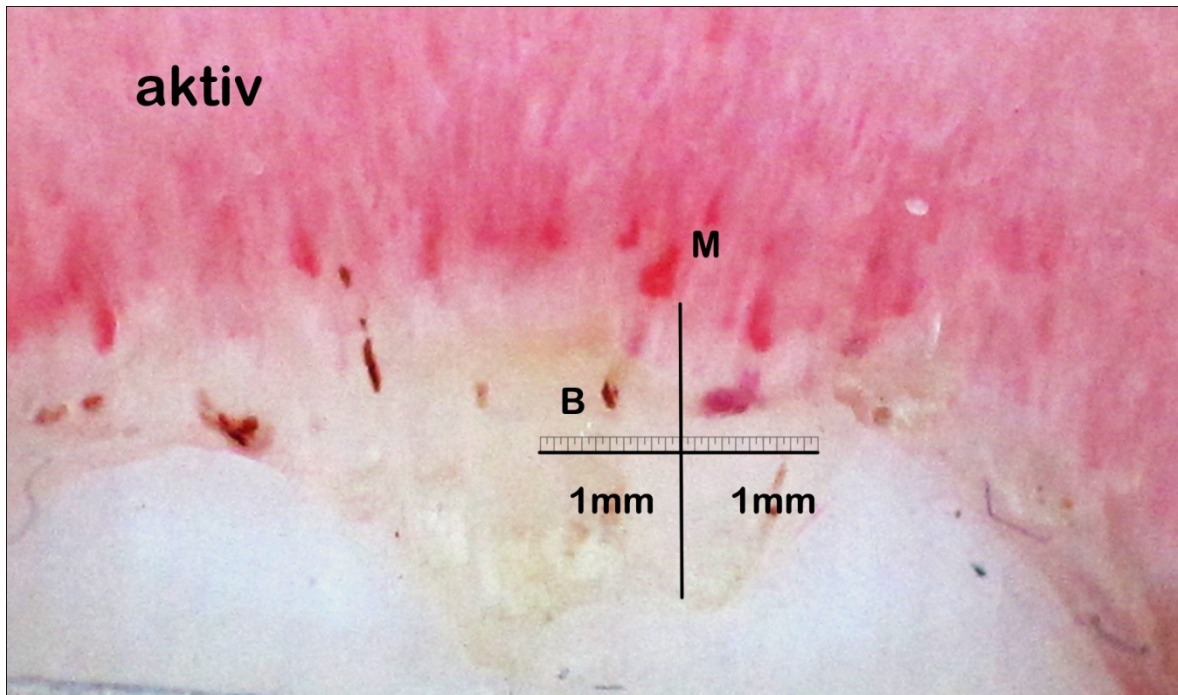


Abbildung 19: Beispiele von dermatoskopischen Bildern (DermLite®) des „aktiven“ SSc Musters.
 D= dilatierte Kapillare; B= Blutung (links unten: zwiebelschalenartig konfluierend); M= Megakapillare

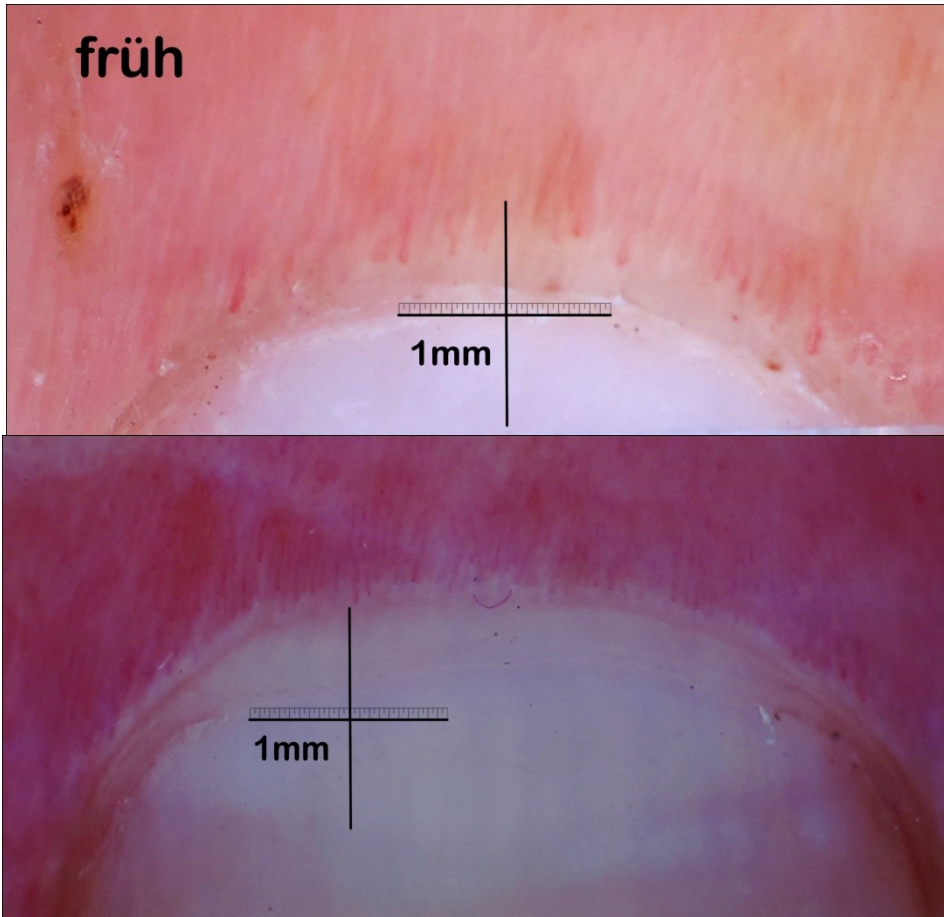


Abbildung 20: Bsp. von dermoskopischen Bildern des „frühen“ SSc Musters; Typischerweise zu sehen: relativ gut erhaltene Anordnung u. Architektur der Nagelfalzkapillaren, kein evidenter Kapillarverlust, wenig dilatierte- / Riesenskapillare, kaum kapilläre Blutungen (nähere Beschreibung siehe Tab. 9)

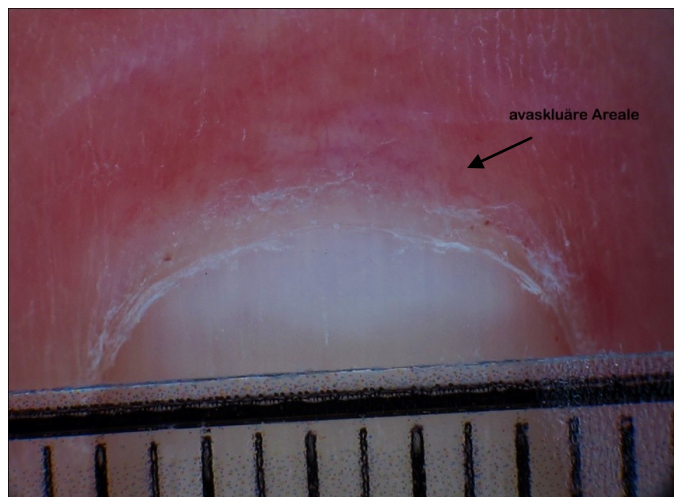


Abbildung 21: Bsp. von dermoskopischen Bildern des „späten“ SSc Musters; Typischerweise zu sehen: fehlende Megakapillare u. Blutungen, deutlicher Kapillarverlust mit avask. Arealen, Desorganisation der kapillären Architektur, Verzweigen (Pfeil, links); (siehe Tab. 9)

4.3 Semi-quantitative Auswertung

5 Probanden, davon alle weiblich, wurden für eine genauere Beurteilung aus dem gesamten Patientenkollektiv ausgewählt. 4 Patientinnen gehörten zur limitierten und eine Patientin zur undifferenzierten Gruppe der SSc. Aus diesen 5 Probanden wiesen 3 ein aktives SSc Muster und 2 das frühe SSc Muster auf. Diese lieferten mitunter die dermatoskopisch akkuratesten aufgenommenen Fotos.

Anhand eines Patientenbeispiels werden nun die Schritte für die semi-quantitative Auswertung veranschaulicht.

Wie aus der Abbildung 22 zu entnehmen, setzt sich das Beurteilungsfeld aus 2 mal 1 mm zusammen und wird mit jeweils „A“ und „B“ benannt. Der Abschnitt „A“ bzw. „B“ wird wiederum in Mikrometer unterteilt, um die Unterscheidung zwischen einer dilatierten Kapillare und einer Megakapillare ($>50\mu\text{m}$) treffen zu können.

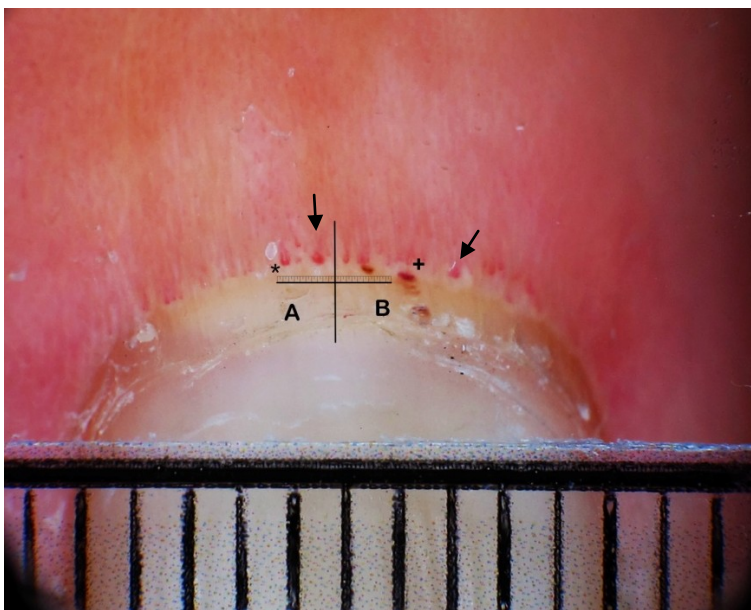


Abbildung 22: Mittels DermLite® aufgenommene (Vegr.10:1) Nagelfalz der weiblichen SSc Pat. C.S; Zusätzlich zu dem ins Bild gelegte Millimeterlineal wurde ein Maßstab in Mikrometer eingefügt. „A“ = 1mm= 1000 μm ; „B“= 1mm= 1000 μm ; Zu sehen sind (→) Megakapillaren, (*) Scheitelektasien und (+) ältere Mikrohämorragien

Die Tabelle 13 zeigt wie der Verlaufscore bei der Patientin C.S. errechnet wurde. Jeder Finger (D2-D5 links und rechts) á 2x1mm wurde mit dem Score für die semi-quantitative Auswertung (siehe nächste Seite Tabelle 14) beurteilt und je nach Ausmaß der kapillären Alterationen und Reduktion der Dichte wurde für „A“ und „B“ ein Wert zwischen 0-3 eingetragen.

6 PARAMETER	D2 re		D3 re		D4 re		D5 re		D2 li		D3 li		D4 li		D5 li	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
(Kapillaranzahl / mm)	6	3	5	5	4	3	5	4	4	4	2	4	6	3	3	4
1. Irregulär vergrößerte Kapillare	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	2	1
2. Megakapillare	0	2	0	0	2	2	2	3	2	1	0	1	1	2	2	1
3. Mikrohämorrhagie / Hämosiderin Ablagerung	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	3	2	2	0
4. Kapillarverlust (Kapillar Anzahl / mm)	2	3	2	2	2	3	2	2	2	2	3	2	2	3	3	2
5. Desorganisation der Kapillaranordnung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
6. Verzweigung / Neoangiogenese	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Score (MW)	1. 0,5		1. 1		1. 0		1. 0		1. 1		1. 0		1. 1		1. 1,5	
	2. 1		2. 0		2. 2		2. 2,5		2. 1,5		2. 0,5		2. 1,5		2. 1,5	
	3. 0,5		3. 0		3. 0,5		3. 0,5		3. 0,5		3. 0		3. 2,5		3. 1	
	4. 2,5		4. 2		4. 2,5		4. 2		4. 2		4. 2,5		4. 2,5		4. 2,5	
	5. 0		5. 0		5. 0		5. 0		5. 0		5. 1,5		5. 0		5. 0	
	6. 0		6. 0		6. 0		6. 0		6. 0		6. 0		6. 0		6. 0	

Tabelle 13: Ermittlung der 6 kapillarmikroskopischen Hauptparameter der Finger D2-D5 li+re bei der Patientin C.S. , bei der ein „aktives“ SSc Muster vorliegt. D= Digitus; re= rechts; li= links; MW= Mittelwert

An jedem Finger wurde für jeden einzelnen kapillaroskopischen Parameter der Mittelwert aus den zwei Beurteilungsfeldern evaluiert. Die Mittelwerte der 6 Parameter aller 8 Finger wurden addiert und der endgültige Wert wurde durch 8 dividiert. Die detaillierte Rechnung wird in der Abbildung 23 dargestellt.

Score:	(Kap./mm)
0	Keine Kapillarveränderungen
1	< 33% Kap. Veränderungen
2	33-66 Kap. Veränderungen
3	> 66 % Kap. Veränderungen
Score:	Dichte (9-14 Kap./mm; ϕ 9 Kap./mm)
0	> 9 Kap. / mm
1	7-9 Kap. / mm
2	4-6 Kap. / mm
3	1-3 Kap. / mm

Tabelle 14: Aufschlüsselung des Verlaufsscores für die semi-quantitative Auswertung (nach Cutolo M. et al) Kap.=Kapillare

1. Irregulär vergrößerte Kapillare
 $0,5+1+0+0+1+0+1+1,5/8= 0,62$

2. Megakapillare
 $2+0+2+2,5+1,5+0,5+1,5+1,5/8=1,44$

3. Mikrohämorrhagie / Hämosiderin Ablagerung
 $0,5+0+0,5+0,5+0,5+0+2,5+1/8= 0,56$

4. Kapillarverlust
 $2,5+2+2,5+2+2+2,5+2,5+2,5/8= 2,31$

5. Desorganisation der Kapillaranordnung
 $1,5/8= 0,19$

6. Verzweigung / Neoangiogenese. 0

Mikroangiopathy evolution score= 2,50

Abbildung 23: Demonstration der Score Berechnung für die Pat. C.S

In der Tabelle 15 sind die Score – Ergebnisse der semi-quantitativen Beurteilung aller 5 Patienten aufgelistet. Der jeweilige Proband erhielt für die einzelnen kapillären Parameter der Nagelfalz eine endgültige Punkteanzahl. Zusätzlich wurde für alle 5 Patienten der „mikroangiopathy evolution score“ errechnet, der sich aus Kapillarverlust, Desorganisation und Verzweigung zusammensetzt.

Patienten (n=5)	Irreg. vergrößerte Kapillare	Megakapillare	Mikrohämorrhagien / Hämosiderin- Ablagerung	Kapillarverlust	Desorganisation der Kapillaranordnung	Verzweigung/ Neoangiogenese	Mirkoangiopathy evolution score (0-9)
1. C.S.	0,62	1,44	0,56	2,31	0,19	0	2,5
2. T.E.	1,12	0,81	0,44	2,18	0	0	2,18
3. L.H.	0,75	2	0,63	2,37	0,38	0	2,76
4. G.M.	0,31	1,25	1	2,56	0,5	0	3,06
5. K.F.	0,28	1,5	1	2,78	0,71	0	3,49

Tabelle 15: Darstellung der errechneten Score-Ergebnisse aus der semi-quantitativen Auswertung für die 6 kapillarmikroskopischen Hauptparameter.

5 Diskussion

Nach wie vor, gilt in der Medizin das Streben nach neuen und innovativen Erkenntnissen als unerlässlich. Daher wird auch ein großes Augenmerk auf eine immer schneller werdende Diagnostik gelegt. Diese sollte nicht nur zeitsparend, sondern auch kostengünstig und einfach durchführbar sein.

Diese Gedanken über eine mit der Zeit gehende Diagnostik gaben auch den Anstoß für meine Diplomarbeit. Wie bereits eingangs erwähnt, ist die Kapillarmikroskopie eine langzeitbekannte Technik. Nachdem sie über die Jahre in den Hintergrund gerückt war, boomen nun wissenschaftliche Arbeiten über die Kapillarmikroskopie mit kompakteren, handlichen und tragbaren Geräten.

Ein dafür neu in Betracht gezogenes Verfahren, ist die Dermatoskopie.

Im Rahmen meiner Arbeiten wurde erstmals das DermLite® an der Klinik für Dermatologie und Venerologie Graz für die Dermatoskopie der Nagelfalz angewendet.

Dabei stellte sich die Frage, ob eine Visualisierung der wichtigsten kapillären Veränderungen durch eine Sklerodermie-bedingte Mikroangiopathie am Nagelfalz durch ein Dermatoskop möglich ist.

Es zeigte sich, dass eine 10 – fache Vergrößerung mittels DermLite® ausreichend ist, um die pathognomonischen Kapillaralterationen bei einer manifestierter Sklerodermie zu erkennen und darstellen zu können. 100 % aus unseren Probanden zeigten entsprechend der von Cutolo et al. erstellten Sklerodermiemustern charakteristische kapilläre Alterationen.

Allgemeine Beschreibung der Ergebnisse

Die Qualität der Beurteilung war individuell abhängig vom Patienten. Diese wurde nicht nur durch anatomische und potentielle Traumata beeinflusst, sondern auch von der Dauer der Erkrankung. Bei Patienten, die bereits eine jahre bzw. jahrzehntelange periphere Mikroangiopathie mit ischämischen Folgeschäden hatten, waren kaum Gefäße zu beobachten, da vor allem die Hauttransparenz an der Nagelfalz, bedingt durch die Sklerose, oftmals nicht erhalten war. Dennoch konnten von unseren Patienten 11/20 mäßig und 6/20 Patientin gut beurteilt werden.

Erläuterung der wichtigsten kapillarmikroskopischen Parameter bei SSc Mustern

Wie im Zuge der Arbeit bereits gesagt, zählen zu den bedeutendsten kapillarmikroskopischen Parameter der systemischen Sklerodermie, irreguläre Dilatationen, Megakapillaren oft verbunden mit Mikrohämorrhagien, wenn diese rupturieren und kollabieren, Kapillarverlust mit konsekutiven avaskulären Arealen und die Neoangiogenese (z.B. Verzweigungen). (76) Diese oben genannten Kapillarveränderungen ergeben die Sklerodermiemustern („Scleroderma pattern“), deren Sensitivität und Spezifität für eine SSc bei über 90 % liegt. (3), (51) Ähnliche Alterationen bei Diabetes mellitus (DM), Akrozyanose, Mischkollagenosen, undifferenzierten Kollagenosen und beim „Overlap-Syndrom“ werden als „sklerodermie-artige“ Kapillarmuster bezeichnet.

1. Erweiterte Kapillaren und Megakapillaren

Irregulär dilatierte Gefäßschlingen und auch Riesenkapillaren waren in unserer Untersuchung die zwei häufigsten dermatoskopisch nachgewiesenen Veränderungen. Bei 90 % konnten erweiterte Gefäße und bei 80 % aller Patienten konnten Megakapillaren gefunden werden. Somit ermöglichte die Dermatoskopie mittels DermLite® eine effiziente Visualisierung einer der eindeutigsten kapillarmikroskopischen Merkmale bei der systemischen Sklerodermie.

In der Studie von Blockmans konnte bei 100 % der untersuchten SSc Patienten, 86 % der DM Patienten und 56 % der undifferenzierten Kollagenosen („undifferentiated connective tissue disease“ UCTD) dilatierte Gefäße nachgewiesen werden. (84) Diese mikrovaskulären Dilatationen werden auf eine lokale autoregulatorische Antwort zur Gewebshypoxie zurückgeführt. (85) Auf alle Fälle, deutet eine symmetrische Mikrogefäß – Dilatation (>50µm) sowohl auf eine Gefäßwand als auch auf eine endotheliale Schädigung hin, was wiederum diese sehr frühe inflammatorische lokale Reaktion charakterisiert. Vorhandene homogen erweiterte Schlingen (Megakapillare) können irregulär erweiterten Kapillarschlingen (heterogen erweiterte Kapillare) vorausgehen oder damit assoziiert sein. (50)

Viele Studien ergaben, dass eine Zunahme des kapillaren Durchmessers bei einer Vielzahl von Umständen, wie zum Beispiel bei der systemischen Sklerose, Dermatomyositis, undifferenzierten Kollagenosen, Raynaud Phänomen, Diabetes mellitus, Akrozyanose und bei der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie, vorkommt. Allerdings grenzen sich

die Gefäßdilataationen bei der SSc aufgrund ihrer typischen Form von anderen oben genannten pathologischen Bedingungen ab. Sie zeigen eine charakteristische symmetrische Form, welche sowohl afferenten als auch efferenten Zufluss der Kapillare betrifft, oder bilden eine Art Hufeisenform. (51)

2. Mikrohämorrhagien

Mikrohämorrhagien können ebenfalls zu den frühen mikrovaskulären Schäden gezählt werden. Die dermatoskopisch untersuchten Patienten präsentierten in 75 % der Fälle (15/20) Mikroblutungen. Sie wurden bei allen 3 Formen der SSc gefunden.

Bei der Beurteilung der Hämorrhagien, muss man vor allem auch an eine traumatische Genese denken, um eine falsche Interpretation zu vermeiden. Dabei kann die Anordnung und Verteilung der Blutung behilflich sein. Isolierte kleine Blutungen können auch bei Gesunden, besonders nach einem Trauma, als eine einzige Hämosiderin – Ablagerung in einer normalen Kapillare beobachtet werden. Auf der anderen Seite, sind Mikroblutungen bei klinischen Erscheinungsformen der Sklerodermie generell eher multiple, bilateral und in einem engen Zusammenhang mit Megakapillaren, die dazu neigen aufzubrechen. Für eine Störung der Gefäßwand sprechen mehr als 3 diffus verteilte Blutungen. Ein Cluster von 1-3 Mikrohämorrhagien hingegen ist in der Regel nicht mit einer Erkrankung assoziiert. (3)

Dieser vaskuläre Befund stellt eine „Brücke“ zwischen sichtbaren Megakapillare und dem darauffolgenden Verlust an Kapillaren dar. Die Form und Gestalt der Hämorrhagien ist extrem variabel, sowie auch deren Farbe, welche mit dem unterschiedlichen Stadium der Hämoglobin - Degeneration zusammenhängt. Erst neu aufgetretene Blutungen sind elongiert, wohingegen ältere eher flach und in multiplen Schichten geformt sind („zwiebelschalenartig“). Frische Mikroblutungen sind rot, während ältere braun sind (Hämosiderin – Ablagerung). Somit ist eine veränderte Integrität der kleinen Gefäße und veränderte endotheliale Zellanordnung hier wiederum für eine mikrovaskuläre Extravasation der Erythrozyten verantwortlich. Manche kapillarmikroskopische Muster („kammartige“ oder „zwiebelschalenartig“) sind hinweisend auf synchrone Episoden viele Kapillarblutungen, möglicherweise gefolgt von prolongierter Zirkulationsstase. In manchen Fällen kann eine größere Ablagerung von Hämosiderin eine „kappenartige“ Gestalt annehmen. Zusätzlich könnten Mikroblutungen mit kapillaren Thrombosen in Beziehung stehen, wie zum Beispiel beim Antiphospholipid – Syndrom. Thrombotische Gefäße müssen jedoch in Anbetracht der Farbe und Form differenziert werden. (50)

3. Kapillardichte

Klassisch für eine SSc ist die verminderte Anzahl an Kapillarschlingen. Mit Hilfe einer quantitativen Auswertung, wurde gezeigt, dass eine reduzierte Kapillardichte, die beste prädiktive Komponente für das sekundäre RP ist. Genauer gesagt, der Kapillarverlust bis zu <30 Kapillare pro 5mm (bezogen auf eine Nagelfalz) hat eine Spezifität von 92 %. (86) Demnach wurde auch bei unseren 20 SSc Patienten eine reduzierte Kapillardichte festgestellt. Bei 87,5 % (14/20) konnte eine Kapillardichte zwischen 4-9/mm nachgewiesen werden. Laut Cutolo und Sander wird die Dichte mit einer schwerwiegenden Gewebshypoxie assoziiert und Veränderungen wie Megakapillaren und Büschelkapillaren aggravieren das Bild der Kapillarrarefizierung. (3), (50)

Damit übereinstimmend fiel in unserer Arbeit wiederholt auf, dass besonders im Bereich von Megakapillaren die Anzahl von kapillären Schlingen abnahm. Ein ausgeprägter Verlust der Kapillare kann an den ausgedehnten avaskulären Arealen erkannt werden und je nach Genese kommt es zu einem fokalen oder diffusen Verlust. Ein diffus verteilter Verlust durch einzeln verlorengegangene Kapillare, kann man meist nur durch das genaue Auszählen erkennen. Wohingegen fokale avaskuläre Felder bedingt durch den Ausfall einiger benachbarter Kapillare (Vaskulitis, Embolisierung von Gefäßen) schneller ins Auge springen. (3), (50)

4. Neoangiogenese

Der Kapillarverlust wird gefolgt von Gewebshypoxie und lokaler Produktion von Wachstumsfaktoren, wie zum Beispiel von VEGF („vaskular endothelial growth factor“). Dieser Faktor soll die Neubildung von Kapillaren stimulieren. Das Aussehen der neu entstandenen Gefäße kann extrem heterogen sein und, wenn sie bei einem Probanden in hoher Prävalenz vorkommen sollten, dann spricht dies nahezu ausnahmslos für eine späte Sklerodermie („late pattern“) oder für das sekundäre RP assoziiert mit DM oder MCTD („mixed connective tissue diseases“). Ein gehäuftes Vorkommen von verzweigten Kapillaren, welche enorm polymorph in Form und Größe sind und sich zu sogenannten Büschelkapillaren verästeln können, ist das morphologische Korrelat der Neoangiogenese. Unter unseren SSc Patienten sah man Zeichen einer Neoangiogenese in 15 % der Fälle, welchen eben auch mit dem „späten“ SSc Muster beurteilt wurden. Sämtliche Kapillaren, welche nicht unter die „normale“ Form (Haarnadelform) mit gewohnter Architektur, nahe im rechten Winkel zu Arteriolen und Venen stehend oder unter die „nichtspezifische“

(Torquierung) Form fallen, sind Zeichen für ein kompensatorisches Gefäßwachstum (Reparaturphänomen). (3), (50)

Erläuterung der SSc Muster („skleroderma pattern“)

Die SSc typischen mikrovaskulären Alterationen neigen zu einer progressiven Dynamik und repräsentieren das morphologische Korrelat zur Pathophysiologie der Erkrankung.

Obwohl der Verlauf der Stadien nach Carpentier als irreversibel und progredient beschrieben wird, kann es in einzelnen Fällen über Jahre hinweg zu einem Krankheitsstillstand oder sogar zu Besserung, vor allem bei der ISSc beobachtet, kommen. Eine strenge Korrelation zwischen kapillarmikroskopischen Befund und dem Antikörpertiter konnte jedoch bis jetzt nicht hergestellt werden. (87)

FRÜH In diversen wissenschaftlichen Arbeiten wurde belegt, dass die frühe Phase der systemischen Sklerodermie charakterisiert wird durch mehrheitlich Kapillaren mit normalem Durchmesser und durch die gleichzeitige Präsenz einer limitierten Anzahl an Gefäßdilatationen. Die Kapillaranzahl, Architektur des mikrovaskulären Netzwerks sind meist noch unauffällig. Daraus resultierend wird eine sorgfältige Untersuchung an jedem Finger impliziert. (61) Von unseren 20 SSc Patienten präsentierten 15% (3/20) das „frühe“ Sklerodermiemuster am Nagelfalz. Die Probanden mit diesem Kapillarmuster hatten charakteristischerweise mit 5,3 Jahren die kürzeste mittlere Erkrankungsdauer. Davon hatten 2 Patienten die limitierte und ein Patient die undifferenzierte Form der SSc. Der eine Proband mit der undiff. SSc hatte eine Erkrankungsdauer von 2 Jahren. Daher kann in diesem Falle die Phase der Krankheit mit der Phase des SSc Musters in Zusammenhang gebracht werden. Die 2 Patienten mit der ISSc hatten eine Erkrankungsdauer von 2 und 7 Jahren. Das verdeutlicht wiederum, dass das Kapillarmuster am Nagelwall mit der Erkrankungsdauer assoziiert werden kann und zeigt zusätzlich, dass vor allem bei der ISSc ein Krankheitsstillstand mit Sistieren in der „frühen“ Phase beobachtet werden kann. Dazu ein Studie aus dem Jahre 2004, die zeigte, dass Patienten mit einer limitierten Form eine kurze Erkrankungsdauer und eher ein „frühes“ bzw. „aktives“ Muster haben, wohingegen dSSc Patienten eine lange Krankheitsdauer und ein „spätes“ Kapillarmuster haben. (88) Widersprüchlich zu dieser angeführten Studie, wies aus unserem Patientenkollektiv die Gruppe der ISSc Patienten die längste Erkrankungsdauer auf. Jedoch ist dies aufgrund der geringen Anzahl an Patienten in den beiden Gruppen mit undifferenzierter SSc (2/20) und

diffusen SSc (2/20) Patienten nicht aussagekräftig genug. Dennoch wurde bei unseren Patienten mit ISSc auch das „aktive“ und „frühe“ SSc Muster im Vergleich zum „späten“ Muster häufiger beobachtet.

AKTIV Bei unserer Untersuchung mittels DermLite® war das am häufigsten detektierte Kapillarmuster mit 60% (12/20) das „aktive“. Dieses Ergebnis geht mit der von uns nachgewiesenen Häufigkeit von Megakapillaren mit 80% (16/20), charakteristisch für dieses Sklerodermiemuster, konform. Das „aktive“ Muster stellt das heterogenste kapillarmikroskopische Bild, geprägt von zahlreichen Riesenkapillaren, Mikroblutungen, perivaskulären Ödem und leichter Desorganisation der Kapillararchitektur mit reduzierter Kapillardichte entlang dem Nagelfalz. Die mittlere Erkrankungsdauer der SSc Patienten mit einem „aktiven“ Muster betrug 6,75 Jahre. Dieses Ergebnis geht ebenfalls mit der Annahme über eine Korrelation zwischen Phase der SSc- Muster und Dauer der Erkrankung konform. Am häufigsten wurde die „aktive“ Phase bei den Patienten mit der ISSc beobachtet. Zudem präsentierten ebenfalls beide Probanden mit einer dSSc (2/2) dieses Muster. Die Gruppe mit der ISSc hatte eine mittlere Erkrankungsdauer von 9,75 Jahren und die mit der dSSc eine Erkrankungsdauer von 6,5 Jahren (6-7).

SPÄT Da in unserem Patientenkollektiv mehrheitlich die aktive Phase der Kapillarveränderungen gesehen wurde, konnten folglich wenige Zeichen einer Neoangiogenese mit typischen Zeichen einer insuffizienten Vaskularisierung (z.B. Verzweigungen oder „Büschelkapillaren“) beobachtet werden. Lediglich in 15 % (3/20) zeigten sich solche Alterationen, was wiederum mit dem Anteil an SSc Patienten mit dem „späten“ Muster, nämlich 25 % aller SSc Patienten (5/20), zusammenhängen kann. 16,6 Jahre (9-29) ergab die mittlere Erkrankungsdauer bei dem Anteil mit diesem Kapillarmuster. Diese Gruppe hatte typischerweise die längste mittlere Erkrankungsdauer. Die „späte“ Phase sah man bei 50% (1/2) der Patienten mit der undiff. SSc, ansonsten war dieser Befund aus der Gruppe mit der ISSc vertreten. Typischerweise wurden Zeichen einer Neoangiogenese auch nur bei SSc Patienten, die eine lange Erkrankungsdauer hatten und gemäß den Veränderungen in ein „spätes“ SSc Muster eingeordnet wurden, nachgewiesen.

Ein weiterer hierbei wichtiger Punkt, wäre dass laut der deutschen Arbeitsgruppe „Kapillarmikroskopie“ Verzweigungen (engl. „ramified capillaries“) erst in entsprechender Vergrößerung mit einem Mikroskop und nicht mit einem Dermatoskop zu sehen sind. (3)

Dieser Aussage gegenüberstellend zeigte eine Publikation, in der der diagnostische Wert zwischen der Dermatoskopie und der Videokapillaroskopie („Videocapillaroscopy“ VCAP) verglichen wurde, dass sowohl die Dermatoskopie also auch die VCAP die deutlichen kapillarmikroskopischen Nagelfalz Muster („Nailfold capillary pattern“ NCP) effizient darstellen kann. Nennenswert ist jedoch, dass in dieser Studie, das „späte“ SSc Muster nicht dezidiert durch vorhandene Verzweigungen definiert wurde. Allerdings ist mit der VCAP, die sogar je nach Ausführung eine 500 – fache Vergrößerung leistet, eine detailliertere Evaluierung der NCP möglich. (4) Ausgedehnte bzw. ausschließlich avaskuläre Areale konnten repräsentativ für das „späte“ SSc Muster beobachtet werden. Das extensive Verschwinden von Kapillaren kann weite avaskuläre Areale erzeugen, was eine „wüstenartige“ Erscheinung in der distalen mikrovaskulären Reihe am Nagelbett entstehen lässt. Auch die Entwicklung von digitalen Ulzera und anderen klinischen Komplikationen der SSc werden mit dem Kapillarverlust und der konsekutiven Gewebshypoxie in Verbindung gebracht. (89), (90), (91) Diese Korrelation wurde in meiner Arbeit nicht untersucht, da die klinische Implementierung der Untersuchung im Fokus stand.

Bedeutung der Nagelfalzkapillaren – Auswertung

Laut Cutolo et al. genügt die qualitative Bewertung grundlegend um zwischen den Differentialdiagnosen primäres RP und sekundäres RP assoziiert mit einer SSc unterscheiden zu können. Die quantitative Bewertung attestiert mit „greifbaren Zahlen“ eine mikrovaskuläre Veränderung bei positiver Raynaud Symptomatik ± kapillarmikroskopischen SSc Mustern und / oder SSc-spezifischen Antikörpern bei Patienten („frühe SSc“, engl. „early SSc“), die gefährdet sind an einer SSc zu erkranken. (50)

Die semi-quantitative Methode liefert eine bestimmte Punkteanzahl aus den kapillarmikroskopischen Bildern, welche sich über die Jahre gemäß dem Krankheitsverlauf verändern könne. Daher ist sie vor allem für das weitere Monitoring der SSc Patienten essentiell. (63) Natürlich verändern sich auch im Laufe der Zeit die qualitativ beurteilten SSc Mustern genauso. (92)

Der „Microangiopathy evolution score“, gewonnen aus der semi-quantitativen Auswertung, scheint die mikrovaskulären Schäden im Krankheitsverlauf widerzuspiegeln und steigt mit Progression des Kapillarverlusts, sichtbarer Verzweigungen und

Desorganisation der natürlichen Kapillararchitektur. Wohingegen die Punkteanzahl für Megakapillare und Mikrohämorragien mit progressiver Entwicklung der SSc abnehmen. Kürzlich, stellte sich in einer prospektiven Untersuchung von Sulli et al. heraus, dass der „Microangiopathy evolution score“, kombiniert aus den vorher genannten spezifischen kapillarmikroskopischen Parameter, für die Quantifizierung der Veränderungen der mikroangiopathischen Komponente der Sklerodermie aussagekräftig ist. Dieser Score muss allerdings noch einer Validierung unterzogen werden. Bei einer Verlaufskontrolle von Patienten mit systemischer Sklerodermie besteht eine statistisch signifikante Variation der Punkteanzahlen für jeden einzelnen kapillarmikroskopischen Parameter. Kein statistisch signifikanter Unterschied konnte zwischen den Score-Ergebnissen aus den kapillarmikroskopischen Parametern und den diversen Autoantikörperprofilen (Anti-Scl70, Anti-Zentromer) oder zwischen dem Grad der Hautbeteiligung („limitiert“ bzw. „diffus“) errechnet werden. (93)

Die 3 wichtigsten Anwendungsgebiete

Diese möchte ich nochmal zum Schluss hin unterstreichen.

1. Kapillarmikroskopie kann zur Differenzierung zwischen primären Raynaud Phänomen und sekundärem RP bei rheumatischen Erkrankungen dienen.

Für eine fallweise diffizile Differenzierung zwischen primären und sekundären RP kann die Kapillaroskopie ausschlaggebend sein. Kollagenosen sind im Unterschied zum primären RP mit einem anderen Stellenwert, einer anderen Prognose oder Therapie verbunden. Der Nachweis der peripheren Mikroangiopathie ist Zeichen des sekundären Raynaud Phänomens. Homogen erweiterte mikrovaskuläre Schleifen sind die häufigsten und markantesten Merkmale bei sekundärem Raynaud Phänomen. Sogar das Vorfinden einer einzigen Kapillarschleife mit homogener Zunahme im Durchmesser $> 50\mu\text{m}$ (=Megakapillare) im Bereich der Nagelfalz, sollte als potentieller Marker für eine Mikroangiopathie assoziiert mit einem frühen Stadium einer Erkrankung aus dem „Sklerodermie – Spektrum“ (klinische Erscheinungsbilder der Sklerodermie, engl. „SSD= Skleroderma spectrum disorder“) gesehen werden. (94)

Demnach sollte die kapilläre Untersuchung bei allen Patienten mit einer manifesten Raynaud Symptomatik durchgeführt werden, auch wenn noch keine klinischen Anzeichen und Laborbefunde für eine bestimmte Kollagenose sprechen, da der Nachweis von pathologischen Kapillarveränderungen einen hohen positiven prädiktiven Wert für die

Entwicklung einer systemischen rheumatischen Erkrankung mit sich bringt. (71) In einer 2006 veröffentlichten Follow-up Studie wurden primäre RP Patienten über einen Zeitraum von ca. 30 Monaten mittels Evaluierung der Nagelfalz kontrolliert. Basierend auf den NVC von SSc Mustern, entwickelten 15 % der Patienten mit primärem RP über diesen Zeitraum ein sekundäres RP. Daher wird eine Verlaufskontrolle mittels Kapillarmikroskopie im 6-monatigen Abstand empfohlen, um den Übergang zum sekundären RP so früh wie möglich zu detektieren. (95)

Der Index namens PRINCE („Prognostic Index for Nailfold Capillaroscopic Examination“) soll in der klinischen Praxis als Screening-Verfahren genutzt werden und für bessere Vergleichswerte bei klinischen Studien dienen. Dieser Index soll eine 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines sekundären RP bei Patienten mit isolierter Raynaud Symptomatik voraussagen. (96)

2. Für eine signifikante Verbesserung der frühen Diagnose der SSc (engl. „early SSc“) bei vorhandenem Raynaud Phänomen durch die Anwendung der Kapillarmikroskopie. Eine frühe Diagnose kann wiederum die Krankheitsprognose positiv beeinflussen. (1), (51), (97), (94)

Als eine der frühestmöglichen erkennbaren Kapillaralterationen bei der SSc am Nagelfalz wurde das mikroskopische Bild von erweiterten Kapillarschlingen und Megakapillaren gemeinsam mit Mikrohämmorrhagien bestätigt. (81)

Alle Studien auf diesem Gebiet, bestätigten, dass die Kapillaroskopie ein essentielles bildgebendes Verfahren ist und einer der besten diagnostischen Tools für eine frühestmögliche Erkennung der systemischen Sklerodermie (engl. „early systemic sclerosis“) und damit assoziierten Konsequenzen ist. (98) Die geringe Sensitivität der ACR Kriterien, besonders bezüglich der Diagnose einer „frühen“ Sklerodermie und der limitierten kutanen SSc, kann durch Einschluss der gut erkennbaren Kapillarveränderungen (Sklerodermiemustern) signifikant verbessert werden. (24), (22) In Zahlen ausgedrückt hebt die Einbeziehung der kapillären Befunde am Nagelfalz die Sensitivität der ACR-Klassifikationskriterien bei der systemischen Sklerodermie von 67 % auf 99 %. Dies bedeutet, dass sich die derzeitigen Kriterien signifikant verbessern, wenn die Dermatoskopie eingesetzt wird. (99)

3. Die Kapillarmikroskopie ist hilfreich für die Verlaufskontrolle der Patienten. Sie ermöglicht eine Kontrolle über den Übergang bzw. über eine mögliche Progression zwischen den kapillarmikroskopisch erfassbaren drei SSc Mustern, „früh“, „aktiv“ und „spät“. (100), (92)

In einer longitudinalen Studie wurde der dynamische Verlauf der 3 SSc Muster über 84 Monate beobachtet und mit der Organbeteiligung assoziiert. Die Arbeit ergab, dass sich klinische Zeichen und Symptome gleichzeitig mit Progression morphologischer Kapillarveränderungen bei 60 % der SSc Patienten verschlechtern. Im Rahmen der Studie wurden folgenden Organmanifestationen mit dem kapillarmikroskopischen Befunden verglichen: Ösophagus, Lunge, Niere, Digitale Ulzera, Pulmonale Hypertonie, Sklerodaktylie und Ausmaß der Hautfibrose. Am Ende des Follow-ups wurde eine Beteiligung der Organe beim „aktiven“ bzw. „späten“ Sklerodermiemuster häufiger gefunden im Vergleich zur Häufigkeit der Beteiligung zu Beginn (Patienten die „frühe“ Muster vorwiesen). Aufgrund der Studienergebnisse, wurde empfohlen, dass bei Patienten, die eine rapide Progression (<1 Jahr) vom „frühen“ ins „aktive NVC“ Muster zeigen, engmaschig Kontrollen erfolgen sollten. (92)

Korrelationen aus der Literatur

Die kapillarmikroskopischen Muster wurden in letzter Zeit mit unterschiedlichen klinischen Aspekten und Manifestationen der systemischen Sklerodermie in Zusammenhang gebracht. Aufgrund einer zu geringen Anzahl an untersuchten SSc Patienten (n=20) und fehlender Homogenität (ungleiche Verteilung) bezüglich der Patientenzahl unter den Subformen der Sklerodermie-Gruppen, war unser Patientenkollektiv nicht repräsentativ genug, um eine aussagekräftige Korrelationen zwischen klinischen Erscheinungsbild (Beteiligung der Organe, Ulzera, Puffy fingers etc.) und Nagelfalzveränderungen herzustellen. Dennoch halte ich es für wichtig, dass die wichtigsten Korrelationen der vaskulären Alterationen im Rahmen der Diplomarbeit über die Implementierung der Dermatoskopie der Nagelfalzkapillaren genannt werden.

Zusammenfassend aus meinen Recherchen via PubMed können ein paar Punkte zur Kapillarmikroskopie und deren Assoziation mit der Klinik der SSc gesagt werden.

- Die putative Rolle der Kapillarmikroskopie bezüglich einer Organbeteiligung als Biomarker.

Eine 2012 publizierte Pilotstudie konnte zeigen, dass die SSc Muster (aktives und spätes Muster) die Entwicklung einer schwerwiegenden, peripher vaskulären und pulmonalen Beteiligung mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit vorhersagt. Wodurch die putative Rolle der Kapillarmikroskopie als Biomarker verdeutlicht wird. (2)

- Zusammenhang zwischen kapillarmikroskopischen Mustern und der Beteiligung innerer Organe. (Ösophagus, Lunge, PAH, Herz etc.)

In einer kürzlich erschienen Studie stellte sich ebenso zu anderen Publikationen heraus, dass Patienten mit „späten“ SSc Muster generell eher Organmanifestationen, vor allem öfters eine pulmonale und ösophageale Beteiligung, und einen schwerwiegenderen Krankheitsverlauf gegenüber Patienten mit „frühen/aktiven“ Muster zeigen. Eine weitere Studie fand bereits heraus, dass die mikrovaskulären Läsionen mit den Untergruppen der Krankheit korrelieren. (101), (102)

- Die Assoziation mit der Mortalität.

Eine Assoziation mit der Mortalität konnte festgestellt werden. Dies bedeutet, dass vor allem der avaskuläre Score (Kapillare/mm) einen unabhängigen prädiktiven Faktor dafür einnimmt. Damit kann die kapilläre Nagelfalzanalyse für die Prognose des Patienten-Outcomes bei SSc hilfreich sein. (103)

- Die Assoziation mit der Präsenz und Entwicklung von digitalen Ulzera.

Unlängst ergab eine Studie, dass 100 % der SSc Patienten mit digitalen Ulzera ein „aktives“ SSc Muster zeigten. Daher könnte dieser Nachweis als ein Prädiktor für eine zukünftige Entwicklung von trophischen digitalen Veränderungen sein und zusätzlich als eine Indikation zu einer präventiven vasoaktiven Therapie gegen die Entstehung von digitalen Ulzera, genutzt werden. (89) Des Weiteren wurde eine Korrelation zwischen Kapillarverlust und Entwicklung digitaler Ulzera unter Beweis gestellt. (104) Bereits validiert wurde der „Capillaroscopic skin ulcer risk index (CSURI)“, welcher digitale Ulzera vorhersagen kann und deren Einführung in den klinischen Alltag, therapeutische Strategien dieser belastenden SSc Komplikation optimieren kann. (90), (91)

- Die Korrelation zwischen den drei SSc Mustern und Anti-Scl70-AK und ACA. Der Nachweis von Anti-Scl70-Antikörper scheint mit einer frühzeitigen Entstehung der „aktiven“ und „späten“ SSc Mustern zusammenzuhängen. Wohingegen ACA eher mit einer verzögerten Erscheinung des „späten“ SSc Musters in Verbindung gebracht wird. (88)
- Zahlreiche Studien haben bestätigt, dass die immunsuppressive Therapie, besonders der Einsatz von Cyclosporine, den vorteilhaften Rückgang der „NVC Muster“ bewirken. (105), (106)

Interessanterweise stellte sich am Ende meiner Literaturrecherchen heraus, dass zwar zahlreiche Arbeiten über die Korrelationen zwischen mikrovaskulären Befunden und Klinik der Krankheit durchgeführt wurden, jedoch basierend auf diesen Korrelationen ist in punkto deren tatsächlichen klinischen Relevanz hinsichtlich Therapie - und Patientenmanagement wenig bis kaum Literatur vorhanden.

Technische Vor- und Nachteile

Abschließend würde ich gerne nochmal die Vor- und Nachteile der Dermatoskopie hervorheben.

Die Dermatoskopie ist eine sichere, nicht belastende und zuverlässliche Technik. Zudem ist sie beliebig oft wiederholbar (hohe Reproduzierbarkeit), da sie ohne Vorbereitung, mit geringem Aufwand an Zeit und Verbrauchsmaterial durchgeführt werden kann. Dutzende Arbeiten haben den Gebrauch der Dermatoskopie und deren diagnostischen Wert hinsichtlich der aussagekräftigsten Kapillarveränderungen bei der systemischen Sklerodermie bestätigt. Auch die Inter- und Intra-Rater-Reliabilität unter Rheumatologen erwies sich nach kurzer Einarbeitung als gut. (70)

Im Gegensatz zur Dermatoskopie, stellt die standortgebundene Kapillarmikroskopie mittels zum Beispiel, eines konventionellen Mikroskops angesichts der fehlenden Mobilität des Gerätes und der damit assoziierten Limitation in der Flexibilität der Anwendung einen doch beträchtlichen Nachteil dar. Wohingegen der Gebrauch des DermLites® ein flexibles Arbeiten mit einem portablen und handlichen Gerät ermöglicht. Prinzipiell kann es in jedem klinischen Setting durchgeführt werden, da bis auf das Dermoskop mit verbundener Digitalkamera keine Utensilien für eine Untersuchung benötigt werden. Im Gegenzug dazu

verlangt die konventionelle Kapillarmikroskopie der Nagelfalz für gewöhnlich ein spezielles Equipment, was häufig zur Folge hat, dass der Patient in ein spezialisiertes Zentrum überwiesen werden muss. (66) Auch wenn das Gerät im eigenen Haus vorhanden sein sollte, muss meistens dafür ein eigener Termin vereinbart werden oder der Patient muss zumindest für die Kapillaranalyse in einen eigenen Raum geschickt werden, da das Gerät und dafür notwendige Zubehör viel Platz in Anspruch nimmt.

Der Autofokus erzielte eine ausreichende Bildqualität und ist obendrein für den späteren klinischen Gebrauch, die schnellste und einfachste Wahl für die Kapillaraufnahmen. Indem man das digitale Zoom der Canon Kamera anwandte, war es möglich, Kapillaraufnahmen mit einer höheren Vergrößerung zu erhalten. Jedoch gestaltete sich beim Fotografieren die Beibehaltung der Schärfe der fokussierten Kapillare bei einer solch verstärkten Vergrößerung, während man die Kamera in einer Hand hielt, sehr schwierig. Daher erschien es effizienter eine moderate Vergrößerung zu wählen und erst nachdem die Aufnahmen auf einen PC mittels USB oder Speicherkarte übertragen wurden, zu vergrößern. Demnach konnte die 10 – fache Vergrößerung des Dermatoskops hinterher maximiert werden.

Natürlich kann eine detaillierte Beurteilung der Nagelfalz nur mit einer höheren Vergrößerung, wie mit einem binokularen Mikroskop, erfolgen, jedoch ist für eine schnellere Entscheidungsfindung im Rahmen von Ambulanzterminen bei beispielsweise Fragen über die Aktivitätsbestimmung der Sklerodermie oder um den Krankheitsverlauf zu überwachen zeitlich vorteilhafter.

Ein Minuspunkt für die Dermatoskopie hinsichtlich Zeitmanagements ist, dass die Kapillaraufnahmen oft erst nach der Digitalisierung am PC genau beurteilt werden können, da oft die alleinige 10 – fache Vergrößerung nicht ausreichend ist, um bspw. zwischen einer Dilatation und Megakapillare unterscheiden zu können und eine zusätzliche Maximierung der Kapillaransicht notwendig wird. Weiterhin müssen für eine funktionierende Verlaufskontrolle der kapillarmikroskopischen Parameter die Photos der jeweiligen Patienten ins Image Archive hochgeladen und gespeichert werden. Dieser Vorgang ist wiederum mit zusätzlichem Zeitaufwand verbunden.

Selbstverständlich muss auch der Umgang mit der Dermatoskopie mittels DermLite® gelernt sein. Kenntnisse über das Handling des DermLite® Systems und über die morphologischen und pathologischen Nagelfalzkapillaren sind für den optimalen und korrekten Gebrauch der Kapillarmikroskopie Voraussetzung. Eine solche Einschulung ist, wie bereits aus der Literatur zu entnehmen, minimal aufwendig und sorgt schnell für eine

gute Inter- und Intrarater-Reliabilität innerhalb der Untersucher. Auch an unserer Klinik muss für eine erfolgreiche Implementierung dieser Methode eine Schulung für das ärztliche Personal angeboten werden.

Anfangs benötigte ich für die Untersuchung mittels DermLite® bei den Sklerodermie-Patienten vom Zusammenbau des Geräts, Ausfüllen des CRF bis zur Anfertigung der kapillarmikroskopischen Bilder ungefähr 20 Minuten. Mit der wachsenden Erfahrung in der Dermatoskopie, wurde ich hinsichtlich der Fotodokumentation dementsprechend schneller und diese nahm zum Schluss hin maximal 5 Minuten in Anspruch.

Nicht außer Acht zu lassen ist das günstige Kosten/Effizienz-Verhältnis bei der Dermatoskopie. Da man für die Durchführung, weder ein Immersionsöl, noch sonstige Materialien verbraucht, fallen im Prinzip die einmaligen Kosten für die Anschaffung des erweiterten Dermatoscops an. Zudem kann diese Kamera abgesehen von der Kapillaranalyse für gewöhnliche klinische Aufnahmen genutzt werden. Des Weiteren benötigt das Gerät weder Wartungsarbeiten, noch eine Erneuerung der Batterien, da das DermLite® System an Hand eines langanhaltenden Akkus unkompliziert aufgeladen werden kann.

→ Die wichtigsten Ziele für eine zukünftige erfolgreiche Implementierung der Kapillarmikroskopie mittels Dermatoskop sind:

- Das kompakte DermLite® System soll in der Ambulanz an einem dafür vorgesehenen Platz aufbewahrt werden.
- ÄrztInnen, spezialisiert auf die Betreuung von Kollagenosen-Patienten müssen mit der Dermatoskopie mittels DermLite® eingeschult werden.
- Die unmittelbare Archivierung der Kapillaraufnahmen soll unkompliziert und schnell erfolgen können.
- Scoring-Systeme für dermatoskopische Befunde müssen automatisiert werden, um während der Routinediagnostik bzw. Follow-ups der SSc-Patienten zeitsparend zu arbeiten.
- Eine Studie bzgl. Inter- und Intrarater-Reliabilität sollte mittels DermLite® unter den Dermatologen an der Univ. Klinik für Dermatologie und Venerologie Graz durchgeführt werden.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Bellando-Randone S, Guiducci S, Matucci-Cerinic M. Very early diagnosis of systemic sclerosis. *Pol Arch Med Wewn.* 2012 [cited 2014 Feb 12]; (122 Suppl 1):18–23.
- (2) Smith V, Decuman S, Sulli A, Bonroy C, Piette Y, Deschepper E et al. Do worsening scleroderma capillaroscopic patterns predict future severe organ involvement? a pilot study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2012 [cited 2014 Feb 12]; 71(10):1636–9.
- (3) Sander O, Sunderkötter C, Kötter I, Wagner I, Becker M, Herrgott I et al. Kapillarmikroskopie. *Z. Rheumatol.* 2010 [cited 2014 Feb 12]; 69(3):253–62.
- (4) Dogan S, Akdogan A, Atakan N. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: Is there any difference between videocapillaroscopy and dermatoscopy? *Skin Res Technol* 2013; 19(4):446–9. Available from: URL:<http://dx.doi.org/10.1111/srt.12067>.
- (5) Moll I. Systemische Sklerodermie (SS). In: Moll I, editor. *Dermatologie. 6., komplett überarb. u. erw. Aufl.* Stuttgart: Georg Thieme; 2005. p. 181–7.
- (6) Fritsch P, Grassegger A. Sklerodermie. In: Fritsch P, editor. *Dermatologie, Venerologie: Grundlagen - Klinik - Atlas ; mit 268 Tabellen. 2. Aufl.* Berlin [u.a.]: Springer; 2004. p. 501–11.
- (7) Braun-Falco O, Plewig G, Wolff H H, Burgdorf W H C, Landthaler M. *Dermatologie und Venerologie mit 940 großteils farbigen Abbildungen.* Burgdorf L, editor. 5. Aufl. Heidelberg: Springer; 2005.
- (8) Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2010; 9(5):A311-8.
- (9) Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29(2):239–54.
- (10) Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Current Opinion in Rheumatology* 2012; 24(2):165-170 10.1097/BOR.0b013e32834ff2e8. Available from: URL:http://journals.lww.com/co-rheumatology/Fulltext/2012/03000/Epidemiology_of_systemic_sclerosis___incidence,.8.aspx.
- (11) Zimmermann AF, Pizzichini, Marcia Margaret Menezes. Update on etiopathogenesis of systemic sclerosis. *Rev. Bras. Reumatol.* 2013 [cited 2014 Feb 13]; 53(6):516–25.
- (12) Derk CT, Jimenez SA. Systemic sclerosis: current views of its pathogenesis. *Autoimmun Rev* 2003; 2(4):181–91.
- (13) Kahaleh MB. Raynaud phenomenon and the vascular disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16(6):718–22.
- (14) Jimenez SA, Hitraya E, Varga J. Pathogenesis of scleroderma. *Collagen. Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22(4):647–74.
- (15) Varga J, Bashey RI. Regulation of connective tissue synthesis in systemic sclerosis. *Int Rev Immunol* 1995; 12(2-4):187–99.

- (16) Jinnin M. Mechanisms of skin fibrosis in systemic sclerosis. *The Journal of Dermatology* 2010; 37(1):11–25.
- (17) Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis Rheum* 2004; 50(6):1918–27.
- (18) Gabrielli A, Svegliati S, Moroncini G, Avvedimento EV. Pathogenic autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmunity / Edited by Ann Marshak-Rothstein and Pam Ohashi. Allergy and Hypersensitivity / Edited by Hirohisa Saito* 2007; 19(6):640–5.
- (19) Santiago M, Baron M, Hudson M, Burlingame RW, Fritzler MJ. Antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis detected by ELISA. *J Rheumatol* 2007; 34(7):1528–34.
- (20) Okano Y, Steen VD, Medsger, T A Jr. Autoantibody to U3 nucleolar ribonucleoprotein (fibrillarin) in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992; 35(1):95–100.
- (21) Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23(5):581–90.
- (22) Van den Hoogen, Frank, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A et al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis & Rheumatism* 2013 [cited 2014 Feb 12]; 65(11):2737–47.
- (23) Singh JA, Solomon DH, Dougados M, Felson D, Hawker G, Katz P et al. Development of classification and response criteria for rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2006; 55(3):348–52.
- (24) Cutolo M, Matucci Cerinic M. Nailfold capillaroscopy and classification criteria for systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25(5):663–5.
- (25) LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger, T A Jr et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15(2):202–5.
- (26) LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001 [cited 2014 Feb 18]; 28(7):1573–6.
- (27) Hudson M, Taillefer S, Steele R, Dunne J, Johnson SR, Jones N et al. Improving the sensitivity of the American College of Rheumatology classification criteria for systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25(5):754–7.
- (28) Fabri M, Hunzelmann N. Differential diagnosis of scleroderma and pseudoscleroderma. *JDDG* 2007 [cited 2014 Feb 18]; 5(11):977–83.
- (29) Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, Denton CP. Clinical burden of digital vasculopathy in limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(1):120–3.
- (30) Sticherling M. Systemic sclerosis - dermatological aspects. Part 1: Pathogenesis, epidemiology, clinical findings. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2012 [cited 2014 Feb 19]; 10(10):705–16.

- (31) Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, Keil JE, Palesch Y, Biro C et al. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison. *J Rheumatol* 1997; 24(5):879–89.
- (32) Bahmer FA. Erkrankungen der Arterien: Raynaud- Phänomen. In: Moll I, editor. *Dermatologie*. 6., komplett überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme; 2005. p. 506–7 .
- (33) Gary T, Brodmann M. Raynaudphänomen: Raynaudphänomen Um das primäre vom sekundären Raynaudphänomen zu unterscheiden, ist die Anamnese besonders wichtig. *Ärzteweche; RheumaPlus* 2007;p17–20.
- (34) Carpentier PH, Maricq HR. Microvasculature in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16(1):75–91.
- (35) Blockmans D, Vermylen J, Bobbaers H. Nailfold capillaroscopy in connective tissue disorders and in Raynaud's phenomenon. *Acta Clin Belg* 1993; 48(1):30–41.
- (36) Cortes S, Cutolo M. Capillaroscopic patterns in rheumatic diseases. *Acta Reumatol Port* 2007; 32(1):29–36.
- (37) Maricq HR, Maize JC. Nailfold capillary abnormalities. *Clin Rheum Dis* 1982; 8(2):455–78.
- (38) Silver RM. Clinical aspects of systemic sclerosis (sleroderma). *Ann Rheum Dis* 1991 [cited 2014 Feb 18]; 50 Suppl 4:854–61.
- (39) Zaninotto G, Peserico A, Costantini M, Salvador L, Rondinone R, Roveran A et al. Oesophageal motility and lower oesophageal sphincter competence in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24(1):95–102.
- (40) Assassi S, Sharif R, Lasky RE, McNearney TA, Estrada-Y-Martin RM, Draeger H et al. Predictors of interstitial lung disease in early systemic sclerosis: a prospective longitudinal study of the GENISOS cohort. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(5):R166.
- (41) Ioannidis, John P A, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich A, Medsger, Thomas A Jr, Lucas M, Michet CJ et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med* 2005; 118(1):2–10.
- (42) Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(6):754–63.
- (43) Trang G, Steele R, Baron M, Hudson M. Corticosteroids and the risk of scleroderma renal crisis: a systematic review. *Rheumatol Int* 2012; 32(3):645–53.
- (44) Steen VD, Medsger, T A Jr, Osial, T A Jr, Ziegler GL, Shapiro AP, Rodnan GP. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1984; 76(5):779–86.
- (45) Clements PJ, Furst DE. Heart involvement in systemic sclerosis. *Clin Dermatol* 1994; 12(2):267–75.
- (46) Mozzetta A, Antinone V, Alfani S, Neri P, Foglio Bonda, P G, Pasquini P et al. Mental health in patients with systemic sclerosis: a controlled investigation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22(3):336–40.

- (47) Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, Meurer M, Melchers I, Moinzadeh P et al. Organspezifische Diagnostik von Patienten mit systemischer Sklerodermie. *Z. Rheumatol.* 2008; 67(4):334-340. Available from: URL:<http://dx.doi.org/10.1007/s00393-008-0291-8>.
- (48) Mierau R, Moinzadeh P, Riemekasten G, Melchers I, Meurer M, Reichenberger F et al. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German network for systemic scleroderma: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis Res Ther* 2011 [cited 2014 Feb 22]; 13(5):R172.
- (49) Cutolo M. Capillaroscopy in rheumatic diseases from XVIII to the XXI century. In: Cutolo M, editor. *Atlas of capillaroscopy in rheumatic diseases*. Milano: Elsevier Srl; 2010. p. 3–5 .
- (50) Cutolo M, Sulli A, Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2013 [cited 2014 Feb 26]; 27(2):237–48. Available from: URL: Cutolo, Sulli et al. 2013 - How to perform and interpret.pdf.
- (51) Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis & Rheumatism* 2003 [cited 2014 Feb 12]; 48(11):3023–30.
- (52) Raynaud M. *These de Medicine: De l'asphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités*. Paris: Leclerc; 1862.
- (53) Lombard W. The blood pressure in the arterioles, capillaries, and the small veins of the human skin. *Am J Physiol* 1911; 29(3):355–62.
- (54) Brown GE, O'Leary PA. Skin capillaries in scleroderma. *Arch Intern Med (Chic)* 1925; 36(1):73–88.
- (55) Müller O. *Die Feinsten Blutgefäße des Menschen*. Stuttgart: Enke Verlag; 1939.
- (56) Maricq HR, LeRoy EC. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by "wide-field" microscopy. *Arthritis Rheum* 1973; 16(5):619–28.
- (57) Maricq HR, Downey JA, LeRoy EC. Standstill of nailfold capillary blood flow during cooling in scleroderma and Raynaud's syndrome. *Blood Vessels* 1976; 13(6):338–49.
- (58) Bollinger A, Saesseli B, Hoffmann U, Franzeck UK. Intravital detection of skin capillary aneurysms by videomicroscopy with indocyanine green in patients with progressive systemic sclerosis and related disorders. *Circulation* 1991; 83(2):546–51.
- (59) Grassi W, Core P, Carlino G, Blasetti P, Cervini M. Labial capillary microscopy in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1993; 52(8):564–9.
- (60) Bukhari M, Herrick AL, Moore T, Manning J, Jayson MI. Increased nailfold capillary dimensions in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1996; 35(11):1127–31.
- (61) Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27(1):155–60.
- (62) Lonzetti LS, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Goulet JR, Rich E et al. Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001; 44(3):735–6.

- (63) Sulli A, Secchi ME, Pizzorni C, Cutolo M. Scoring the nailfold microvascular changes during the capillaroscopic analysis in systemic sclerosis patients. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008 [cited 2014 Feb 12]; 67(6):885–7.
- (64) Cutolo M. Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement? *Rheumatology* 2006 [cited 2014 Feb 12]; 45(4):p43–46.
- (65) Sontheimer RD. A portable digital microphotography unit for rapid documentation of periungual nailfold capillary changes in autoimmune connective tissue diseases. *J Rheumatol* 2004; 31(3):539–44.
- (66) Beltran E, Toll A, Pros A, Carbonell J, Pujol RM. Assessment of nailfold capillaroscopy by x 30 digital epiluminescence (dermoscopy) in patients with Raynaud phenomenon. *Br J Dermatol* 2007; 156(5):892–8.
- (67) Bergman R, Sharony L, Schapira D, Nahir MA, Balbir-Gurman A. The handheld dermatoscope as a nail-fold capillaroscopic instrument. *Arch Dermatol* 2003; 139(8):1027–30.
- (68) Bauersachs RM, Löbner F. The poor man's capillary microscope. A novel technique for the assessment of capillary morphology. *Ann Rheum Dis* 1997 [cited 2014 Feb 26]; 56(7):435–7.
- (69) Smith V. When and how to perform the capillaroscopy. In: Cutolo M, editor. *Atlas of capillaroscopy in rheumatic diseases*. Milano: Elsevier Srl; 2010. p. 33–42 .
- (70) Moore TL, Roberts C, Murray AK, Helbling I, Herrick AL. Reliability of dermoscopy in the assessment of patients with Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(3):542–7.
- (71) Lambova SN, Müller-Ladner U. The role of capillaroscopy in differentiation of primary and secondary Raynaud's phenomenon in rheumatic diseases: a review of the literature and two case reports. *Rheumatol Int* 2009 [cited 2014 Feb 12]; 29(11):1263–71.
- (72) Minkin W, Rabhan NB. Office nail fold capillary microscopy using ophthalmoscope. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7(2):190–3.
- (73) Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2008 [cited 2014 Feb 12]; 22(6):1093–108.
- (74) Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Olivieri M, Pizzorni C. The contribution of capillaroscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21(6):1093–108.
- (75) Anderson ME, Allen PD, Moore T, Hillier V, Taylor CJ, Herrick AL. Computerized nailfold video capillaroscopy--a new tool for assessment of Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 2005; 32(5):841–8.
- (76) Cutolo M, Sulli A, Smith V. Assessing microvascular changes in systemic sclerosis diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6(10):578–87.
- (77) Luggen M, Belhorn L, Evans T, Fitzgerald O, Spencer-Green G. The evolution of Raynaud's phenomenon: a longterm prospective study. *J Rheumatol* 1995; 22(12):2226–32.

- (78) Angelis R de. The most important capillaroscopic parameters in normal and pathological conditions. In: Cutolo M, editor. Atlas of capillaroscopy in rheumatic diseases. Milano: Elsevier Srl; 2010. p. 61–9 .
- (79) Sander O, Iking-Konert C, Ostendorf B. Taschenatlas Kapillarmikroskopie 2007.
- (80) Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Pizzorni C. Kapillarmikroskopie und rheumatische Erkrankungen: State of the art. Z. Rheumatol. 2006 [cited 2014 Feb 12]; 65(4):290–6.
- (81) Jayson MI. The micro-circulation in systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol 1984; 2(1):85–91.
- (82) Carpentier P, Franco A. Atlas der Kapillaroskopie. Wiesbaden: Abbott GmbH (Hrsg); 1983.
- (83) Maricq HR, LeRoy EC, D'Angelo WA, Medsger, T A Jr, Rodnan GP, Sharp GC et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. Arthritis Rheum 1980; 23(2):183–9.
- (84) Blockmans D, Beyens G, Verhaeghe R. Predictive value of nailfold capillaroscopy in the diagnosis of connective tissue diseases. Clin Rheumatol 1996; 15(2):148–53.
- (85) Colwell JA, Halushka PV, Sarji KE, Lopes-Virella MF, Sagel J. Vascular disease in diabetes: pathophysiological mechanisms and therapy. Arch Intern Med 1979; 139(2):225–30.
- (86) Houtman PM, Kallenberg CG, Fidler V, Wouda AA. Diagnostic significance of nailfold capillary patterns in patients with Raynaud's phenomenon. An analysis of patterns discriminating patients with and without connective tissue disease. J Rheumatol 1986; 13(3):556–63.
- (87) Kabasakal Y, Elvins DM, Ring EF, McHugh NJ. Quantitative nailfold capillaroscopy findings in a population with connective tissue disease and in normal healthy controls. Ann Rheum Dis 1996; 55(8):507–12.
- (88) Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burrioni A, Craviotto C, Basso M et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. Rheumatology 2004 [cited 2014 Feb 12]; 43(6):719–26.
- (89) Lambova S, Muller-Ladner U. Capillaroscopic findings in systemic sclerosis -- are they associated with disease duration and presence of digital ulcers? Discov Med 2011; 12(66):413–8.
- (90) Sebastiani M, Manfredi A, Colaci M, D'amico R, Malagoli V, Giuggioli D et al. Capillaroscopic skin ulcer risk index: a new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients. Arthritis Rheum 2009; 61(5):688–94.
- (91) Sebastiani M, Manfredi A, Vukatana G, Moscatelli S, Riato L, Bocci M et al. Predictive role of capillaroscopic skin ulcer risk index in systemic sclerosis: a multicentre validation study. Ann Rheum Dis 2012; 71(1):67–70.
- (92) Sulli A, Pizzorni C, Smith V, Zampogna G, Ravera F, Cutolo M. Timing of transition between capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. Arthritis & Rheumatism 2012 [cited 2014 Feb 12]; 64(3):821–5.
- (93) Sulli A. reporting and scoring capillaroscopic pictures. In: Cutolo M, editor. Atlas of capillaroscopy in rheumatic diseases. Milano: Elsevier Srl; 2010. p. 77–87 .

- (94) Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: A twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008 [cited 2014 Feb 12]; 58(12):3902–12.
- (95) Genth E, Krieg T. Systemische Sklerose – Diagnose und Klassifikation. *Z. Rheumatol.* 2006 [cited 2014 Feb 18]; 65(4):268–74.
- (96) Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R, Lubatti C, Meani L, Zahalkova L et al. Prognostic model based on nailfold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder: PRINCE (Prognostic Index for Nailfold Capillaroscopic Examination). *Arthritis Rheum* 2008 [cited 2014 Feb 12]; 58(7):2174–82.
- (97) Avouac J, Fransen J, Walker UA, Riccieri V, Smith V, Muller C et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(3):476–81.
- (98) Grassi W, Angelis R de. Capillaroscopy: questions and answers. *Clin Rheumatol* 2007; 26(12):2009–16.
- (99) Rosato E, Borghese F, Pisarri S, Salsano F. Laser Doppler perfusion imaging is useful in the study of Raynaud's phenomenon and improves the capillaroscopic diagnosis. *J Rheumatol* 2009; 36(10):2257–63.
- (100) Marino Claverie L, Knobel E, Takashima L, Techera L, Oliver M, Gonzalez P et al. Organ involvement in Argentinian systemic sclerosis patients with "late" pattern as compared to patients with "early/active" pattern by nailfold capillaroscopy. *Clin Rheumatol* 2013; 32(6):839–43.
- (101) Caramaschi P, Canestrini S, Martinelli N, Volpe A, Pieropan S, Ferrari M et al. Scleroderma patients nailfold videocapillaroscopic patterns are associated with disease subset and disease severity. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(10):1566–9.
- (102) Steen VD, Medsger, T A Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000; 43(11):2437–44.
- (103) Kayser C, Sekiyama JY, Prospero LC, Camargo CZ, Andrade, Luis E C. Nailfold capillaroscopy abnormalities as predictors of mortality in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(2 Suppl 76):103–8.
- (104) Smith V, Keyser F de, Pizzorni C, Van Praet, J. T., Decuman S, Sulli A et al. Nailfold capillaroscopy for day-to-day clinical use: construction of a simple scoring modality as a clinical prognostic index for digital trophic lesions. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010 [cited 2014 Apr 16]; 70(1):180–3.
- (105) Aschwanden M, Daikeler T, Jaeger KA, Thalhammer C, Gratwohl A, Matucci-Cerinic M et al. Rapid improvement of nailfold capillaroscopy after intense immunosuppression for systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(7):1057–9.
- (106) Filaci G, Cutolo M, Basso M, Murdaca G, Derchi L, Gianrossi R et al. Long-term treatment of patients affected by systemic sclerosis with cyclosporin A. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40(12):1431–2.

