

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin der Philipps-Universität Marburg

Geschäftsf. Direktor: Prof. Dr. R. Arnold

Abteilung Pneumologie, Direktor: Prof. Dr. C. Vogelmeier

**Die Wertigkeit unterschiedlicher Untersuchungsverfahren
zur Beurteilung der peripheren Zirkulation
in der apparativen Diagnostik des Raynaud-Phänomens**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Ingo Schilk

aus Siegen

Marburg, im September 2001

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am 06.09.2001
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereich

Dekan: Prof. Dr. R. Arnold

Referent: PD Dr. A. v. Bierbrauer

Korreffferent: Prof. Dr. H. Fruhstorfer

ZUSAMMENFASSUNG	4
1 DAS RAYNAUD-PHÄNOMEN.....	6
1.1 HISTORIE.....	6
1.2 TERMINOLOGIE UND URSACHEN.....	7
1.2.1 <i>Begriffsdefinition und Einteilung</i>	7
1.2.1.1 Differentialdiagnose primäres und sekundäres Raynaud-Phänomen.....	7
1.2.1.2 Grunderkrankungen, bei denen ein sekundäres Raynaud-Phänomen auftreten kann.....	9
1.2.2 <i>Ätiologie und Pathogenese</i>	10
1.2.2.1 Vasokonstriktorentonus.....	11
1.2.2.2 Gefäßabnormalitäten.....	12
1.2.2.3 Verminderter Blutdruck.....	13
1.2.2.4 Blutviskosität.....	13
1.2.2.5 Immunologische Faktoren.....	14
1.2.2.6 Trauma.....	14
1.3 VORKOMMEN UND HÄUFIGKEIT.....	14
1.4 DIAGNOSTIK.....	16
1.4.1 <i>Anamnese, Klinik, körperliche Untersuchung</i>	16
1.4.2 <i>Serologie</i>	18
1.4.3 <i>Apparativ</i>	18
1.5 FRAGESTELLUNG.....	20
2 MATERIAL UND METHODEN	21
2.1 <i>PATIENTEN UND PROBANDEN</i>	21
2.2 FINGERDRUCKMESSUNG (STRAIN-GAUGE-PLETHYSMOGRAPHIE).....	22
2.3 <i>KAPILLARMIKROSKOPIE</i>	25
2.4 <i>LASER-DOPPLER-FLOWMESSUNG (LDF)</i>	32
2.5 <i>TELETHERMOGRAPHIE</i>	36
2.6 STATISTIK.....	39
3 ERGEBNISSE	40
3.1 <i>FINGERDRUCKMESSUNG (STRAIN-GAUGE-PLETHYSMOGRAPHIE)</i>	40
3.2 <i>DYNAMISCHE KAPILLARMIKROSKOPIE</i>	44
3.3 <i>LASER-DOPPLER-FLOWMESSUNG (LDF)</i>	48
3.4 <i>TELETHERMOGRAPHIE</i>	52
4 DISKUSSION.....	58
4.1 FINGERDRUCKMESSUNG (STRAIN-GAUGE-PLETHYSMOGRAPHIE).....	58
4.2 DYNAMISCHE KAPILLARMIKROSKOPIE.....	62
4.3 LASER-DOPPLER-FLOWMESSUNG (LDF).....	66
4.4 TELETHERMOGRAPHIE.....	69
4.5 VERGLEICH DER UNTERSUCHUNGSVERFAHREN.....	72
4.5.1 <i>Trennschärfe</i>	72
4.5.2 <i>Methodenvergleiche unter Berücksichtigung des technischen, finanziellen und zeitlichen Aufwandes</i>	74
4.5.3 <i>Schlußfolgerungen</i>	77
5 LITERATUR.....	78
MEINE AKADEMISCHEN LEHRER.....	88
DANKSAGUNG.....	90

Zusammenfassung

Der Begriff „Raynaud-Phänomen“ beschreibt Vasospasmus-induzierte Attacken von Minderperfusion zumeist der Hände, die klinisch als Abblaßattacken (*Digitus mortuus*) imponieren und insbesondere durch Kälteexposition und emotionalen Streß hervorgerufen werden können. Der Diagnoseprozeß des Raynaud-Phänomens beinhaltet neben der Anamneseerhebung und laborchemischen Untersuchungen vor allem auch die apparative Objektivierung der Vasospasmusreaktion, letztere idealerweise in Form einer standardisierten Kälteprovokationsuntersuchung.

Für diese apparative Diagnoseobjektivierung stehen unterschiedliche Untersuchungsverfahren zur Verfügung, wobei für die Anwendung eines bestimmten Verfahrens im jeweiligen angiologischen Diagnoselabor häufig eher Gründe der lokalen Verfügbarkeit bzw. Tradition ausschlaggebend sind und weniger der rationale Vergleich der Leistungsfähigkeit der unterschiedlichen Diagnoseverfahren. Systematisch vergleichende Evaluationen solcher Untersuchungsverfahren zur apparativen Raynauddiagnostik finden sich in der Literatur nur in sehr begrenztem Umfang; Arbeiten, die mehr als zwei Verfahren vergleichen sind eine Rarität.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es daher, prospektiv die diagnostische Wertigkeit der Untersuchungsverfahren systolische Fingerdruckmessung, dynamische Kapillarmikroskopie inklusive computergestützter Messung der Blutflußgeschwindigkeit, Laser-Doppler-Flowmessung sowie Infrarottelethermographie in der apparativen Diagnostik des Raynaud-Phänomens zu untersuchen und vergleichend zu beurteilen.

Hierzu wurden bei 44 Patienten mit bekanntem Raynaud-Phänomen und einer alters- und geschlechtsvergleichbaren Gruppe von 19 Personen ohne Raynaud-Phänomen alle oben genannten Untersuchungsverfahren jeweils in Kombination mit einer standardisierten Kälteprovokation zur Anwendung gebracht. Die Ergebnisse sollten hinsichtlich der qualitativen und quantitativen Bewertung der Vasospasmusreaktion und insbesondere auch im Hinblick auf ihre praktische Einsetzbarkeit in der täglichen Routinediagnostik verglichen werden und die Vorteile, aber auch die Limitationen der jeweiligen Methodik sollten herausgearbeitet werden.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die Symptomatologie der Entität Raynaud-Phänomen a priori eine gewisse Grauzone zwischen krank und gesund beinhaltet, kann auf der Basis der vorliegenden Ergebnisse zunächst konstatiert werden, daß sich für *alle vier* bewerteten Untersuchungsverfahren Kriterien herausarbeiten ließen, die eine für die Routinediagnostik hinreichende Trennschärfe zur Unterscheidung von Patienten mit und ohne Raynaud-Phänomen aufweisen. In Abhängigkeit von der jeweils im Vordergrund stehenden Fragestellung (z.B. Ausschluß

oder Nachweis eines Raynaud-Phänomens, pharmakologische Beeinflussung des Raynaud-Phänomens im Rahmen wissenschaftlicher Fragestellungen, Begutachtung mit der Notwendigkeit exzellenter und im Verlauf vergleichbarer Dokumentation) weist jedes einzelne Verfahren spezifische Vorteile und Limitationen auf. Steht eine hohe Spezifität des apparativen Raynaud-Phänomen-Ausschlusses im Vordergrund, so ist die Fingerdruckmessung mit dem Kriterium *Druckabfall* $< 30 \text{ mm Hg}$ ein für die Routinediagnostik gut geeignetes Verfahren. Laser-Doppler-Flowmessung und Kapillarmikroskopie zeigen bei ausreichender Spezifität eine bessere Sensitivität als die Fingerdruckmessung, wobei die Laser-Doppler-Flowmessung durch ihre Einfachheit, relativ niedrigen Anschaffungspreis und rasche Durchführbarkeit attraktiv ist, wohingegen die Kapillarmikroskopie den Vorteil der Möglichkeit zur gleichzeitigen kapillarmorphologischen Diagnostik bietet. Die computergestützte kapillarmikroskopische Flußgeschwindigkeitsmessung erwies sich hingegen als sehr artefaktanfällig und für die Routine ungeeignet. Die Telethermographie bietet bei guter diagnostischer Trennschärfe insbesondere die Möglichkeit der gleichzeitigen Untersuchung aller Finger und einer differenzierten Dokumentation; nachteilig erscheinen hier insbesondere der relativ hohe Anschaffungspreis sowie die zeitaufwendige Untersuchung.

Synoptisch erscheinen insbesondere die dynamische Kapillarmikroskopie und die Laser-Doppler-Flowmessung für die Raynaud-Diagnostik in der klinischen Routine besonders geeignet. Die Fingerdruckmessung kann aufgrund der hohen Spezifität im vorliegenden Setting in der Diagnostik des Raynaud-Phänomens insbesondere zum Ausschluß eines Raynaud-Phänomens beitragen. Die Eignung der Telethermographie besteht besonders in der Verlaufsbeobachtung und Dokumentation der Reaktionen *aller* Finger in einem Untersuchungsgang, was sie speziell für wissenschaftliche und gutachterliche Fragestellungen geeignet erscheinen läßt.

Weiterführende Untersuchungen müssen zeigen, ob neuere technische Entwicklungen (geringere Artefaktanfälligkeit) der computergestützten Auswertung der kapillarmikroskopischen Blutflußgeschwindigkeitsmessung diesem Verfahren perspektivisch einen höheren Stellenwert in der Diagnostik des Raynaud-Phänomens zukommen lassen werden.

1 Das Raynaud-Phänomen

1.1 Historie

Im Jahre 1862 beschrieb der Pariser Internist Maurice RAYNAUD erstmals das Auftreten einer digitalen Hypoperfusion, die mit einer typischen „tricolor“-Hautfärbung (blau, weiß, rot) einhergeht (94). Im Jahre 1883 führte Sir Thomas BARLOW den Begriff „Raynaud’s disease“ ein (5); HUTCHINSON schlug 1901 den Begriff „Raynaud’s phenomenon“ vor, da er vermutete, daß verschiedene Ursachen zu der Entwicklung eines solchen Syndroms führen könnten (55). Erst Sir Thomas LEWIS untersuchte die Bedeutung der drei Farben, die er auf den Blutfluß und die lokale Hauttemperatur zurückführte. Er führte daraufhin eine zehnstufige Farbskala von hellrot bis zyanotisch violett ein (69). Die im Jahre 1932 von ALLEN und BROWN vorgeschlagenen Kriterien für das (primäre [vgl. Kap. 1.2.1.1]) Raynaud-Phänomen finden noch heute Verwendung (1):

- Abwesenheit einer Krankheit oder Abnormität, die sekundär paroxysmale Fingerischämien verursachen kann
- Gut demarkierte digitale Blässe oder Zyanose, auftretend in intermittierenden Anfällen, induziert durch Kälte oder Emotionen
- Symmetrischer oder beidseitiger Befall der Finger
- Gangrän fast nie; wenn vorhanden, nur auf kleine Hautbezirke begrenzt.

Ein weiteres Charakteristikum des Raynaud-Anfalls ist das Auftreten von Parästhesien und ein Mangel an taktilen Empfindungen. Wie LEWIS und POCHIN bereits 1938 zeigten, führt Asphyxie einer Extremität zu fast gleichzeitigem Ausfall von Berührungs- und Temperaturempfinden sowie schnell geleitetem Schmerz (schnelle Schmerzbahnen) (72).

1.2 Terminologie und Ursachen

1.2.1 Begriffsdefinition und Einteilung

1.2.1.1 Differentialdiagnose primäres und sekundäres Raynaud-Phänomen

Es existieren eine Vielzahl von mehr oder weniger synonym gebräuchlichen Ausdrücken um den Symptomenkomplex „Raynaud“. Wenn man die Literatur vergleicht, stellt man fest, daß die Terminologie und die Zuordnung zu einem primären oder sekundären Raynaud-Phänomen jedoch durchaus nicht einheitlich verwendet wird (s. Tabelle 1-1).

Tabelle 1-1: Terminologie beim Raynaud-Phänomen
Primäres Raynaud-Phänomen Synonyme Begriffe:
<ul style="list-style-type: none">• Morbus Raynaud• Raynaudsche Erkrankung• Primärer Raynaud• Raynaud sui generis• Genuiner Raynaud• Echter Raynaud• Idiopathischer Raynaud• Maladie de Raynaud benigne• Vasomotorische Neurose• Raynaud• Phénomène de Raynaud idiopathique• Raynaud-Syndrom
Sekundäres Raynaud-Phänomen Synonyme Begriffe:
<ul style="list-style-type: none">• Sekundärer Morbus Raynaud• Raynaud-Syndrom• Symptomatischer Raynaud• Raynaudsches klinisches Bild• Syndrom vom Raynaud-Typ

(Nach 51, 52)

Gemäß den Konsensüberlegungen der Deutschen Gesellschaft für Angiologie wird in dieser Arbeit folgende Nomenklatur verwandt (97):

Bei einem „primären Raynaud-Phänomen“ handelt es sich um eine anfallsartig auftretende Vasospastik, die nicht auf eine kausale Grunderkrankung zurückgeführt werden kann und keine strukturellen Veränderungen an den Fingerarterien aufweist. Im klinischen Alltag spricht man zur Zeit erst dann von einem „primären Raynaud-Phänomen“, wenn über *mehr als zwei Jahre* nach Erstmanifestation der Anfälle kein Hinweis auf bestehende Grunderkrankungen vorhanden ist. Diese Latenzzeit ist wichtig, da Raynaud-Phänomene einer Kollagenose viele Jahre als Frühsymptom vorausgehen können.

Von einem „suspekt sekundären Raynaud-Phänomen“ spricht man dann, wenn Hinweise auf eine zugrundeliegende Grunderkrankung bestehen, diese aber nicht definitiv gemäß den bestehenden Diagnosekriterien gesichert werden kann. Unter einem „sekundären Raynaud-Phänomen“ werden vasospastische Phänomene bei gleichzeitigem Nachweis von strukturellen Veränderungen der Fingerarterien oder Grunderkrankungen verstanden. Sobald eine Grunderkrankung mit kausalem Bezug gesichert ist, muß die Diagnose eines sekundären Raynaud-Phänomens gestellt werden (51, 52). Daraus ergibt sich, daß in vielen Fällen die Zuordnung eines Raynaud-Phänomens in den Bereich der primären oder sekundären Form bei der Erstuntersuchung noch nicht geschehen kann. Einen Überblick über weitere differentialdiagnostische Unterscheidungsmerkmale gibt Tabelle 1-2.

Tabelle 1-2:

Unterscheidungsmerkmale zwischen primärem und sekundärem Raynaud-Phänomen (RP)

	primäres RP	sekundäres RP
Erkrankungsalter (Häufung)	10 - 45 Jahre	abhängig vom Grundleiden
Befall der Finger	symmetrisch D2 - D5	asymmetrisch, häufig Finger isoliert betroffen
Entwicklung von akralen Nekrosen	extrem selten	häufiger
serologische Veränderungen	keine	entsprechend der Grundkrankheit möglich
akrale Lichtplethysmographie nach Nitroapplikation	normal	häufig pathologisch
Kapillarmikroskopie	keine Veränderung der Morphologie	häufig Kapillarabnormalitäten
Handarteriographie	keine strukturellen Veränderungen	häufig strukturelle Arterienveränderungen

(nach 27)

1.2.1.2 Grunderkrankungen, bei denen ein sekundäres Raynaud-Phänomen auftreten kann

Typisches Beispiel für ein sekundäres Raynaud-Phänomen sind Patienten mit Sklerodermie, bei denen ein Raynaud-Phänomen zu über 80 % auftritt - häufig als erstes Symptom, bevor die eigentliche Krankheit diagnostiziert und klassifiziert ist. Tabelle 1-3 zeigt Krankheiten, bei denen in der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit ein Raynaud-Phänomen nachweisbar ist.

Tabelle 1-3:

Grunderkrankungen, bei denen ein Raynaud-Phänomen auftreten kann in der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit

1. Kollagenosen	Sklerodermie MCTD (Sharp-Syndrom) Dermatomyositis Lupus erythematoses disseminatus
2. Eigene (makro-) vaskuläre Entitäten	Thrombangitis obliterans Arteriosklerose Arterielle Embolien
3. Traumatisch und chemisch-toxisch	Vibrations-induziert Hypothenar-Hammersyndrom Erfrierungsschäden Vinylchloridexposition Nitratexposition (Entzug) Schwermetallexposition
4. Medikamentös	Zytostatika (Bleomycin, Vincristin) Betablocker Ergotamin Bromocriptin Sulfosalazin Interferon
5. Sonstige	Thrombozytose Kryoglobuline Niereninsuffizienz Paraneoplastisch

(modifiziert nach 76)

1.2.2 Ätiologie und Pathogenese

BOLLINGER et al. dokumentierten 1977 mit der Hilfe von Kapillarmikroskopie der Nagelfalzkapillaren erstmals, daß es während des Raynaud-Anfalls zum völligen Stillstand des kapillären Blutflusses kommt (14).

Zyanose bei niedriger Temperatur ist ein Indikator für stagnierenden Blutfluß oder völligen Flußstop. Die weiße Hautfarbe zeigt lediglich einen Mangel an Blut aus den subkutanen Venenplexus und ist kein Beweis für einen gesteigerten Venentonus: Die weiße Farbe tritt erst bei Bewegungen der Finger auf, da das Blut in die Venen abfließt und arterielle Gefäßspasmen die Auffüllung der Fingerkapillaren verhindern. Da die Farbveränderungen bis zur Zyanose als Zeichen von arteriellen Gefäßspasmen eine gewisse Minimalzeit in Anspruch nehmen, können kürzere Anfälle unerkannt bleiben (79). Da der reversible spastische Arterienverschluß der Fingerarterien vor und nach vasodilatatorischen Maßnahmen mittels Arteriographie gezeigt werden kann, geht man davon aus, daß häufig nicht die Arteriolen, sondern die großen Fingerarterien sich verschließen (108).

Als am Raynaud-Phänomen ursächlich beteiligte Mechanismen werden diskutiert (25, 27):

1. Vasokonstriktorentonus
2. Gefäßabnormalitäten (Local-fault-Theorie)
3. verminderter Blutdruck
4. Blutviskosität
5. immunologische Faktoren
6. Trauma

1.2.2.1 Vasokonstriktorentonus

RAYNAUD stellte 1862 bei seiner Erstbeschreibung das Bestehen eines *neurogen gesteigerten Vasokonstriktorentonus* als ursächlich für die Erkrankung heraus (94). Experimente mit Nervenblockaden und Sympathektomie zeigten jedoch, daß der Effekt des vasomotorischen Tonus unterschiedlich ausgeprägt zu sein scheint; ein abnormal gesteigerter vasomotorischer Tonus konnte daher nicht die alleinige Ursache sein (69). Auch heute noch wird der Einfluß des sympathischen Nervensystems kontrovers diskutiert. Es bleibt weiterhin ungeklärt, warum sich

bei einigen Patienten nach sympathikolytischer Therapie Beschwerdefreiheit oder -besserung einstellt, andere Patienten jedoch nicht davon profitieren (22, 29, 35).

1.2.2.2 Gefäßabnormalitäten

Die „local-fault-Theorie“ von LEWIS steht im Zentrum der Überlegungen zur Pathogenese des Raynaud-Phänomens. Danach zeigt die Muskulatur der Fingerarterien auf einen Reiz, meist Kälte oder emotionale Belastung, eine überschießende Reaktion (69, 71). Begünstigend wirken dabei die geometrischen Voraussetzungen der Digitalarterien mit einer im Verhältnis zum Gefäßlumen sehr dicken Media (beinahe 2:1), wobei schon geringe Änderungen des Gefäßtonus und des Durchmessers zu einer erheblichen Blutflußverminderung im Vergleich zu dünnwandigeren Gefäßen führen (91).

Folgende Ursachen für die Hyperreagibilität der glatten Gefäßmuskulatur auf normale Sympathikusimpulse werden diskutiert (111, 25, 27):

- erhöhte Noradrenalinfreisetzung bei sympathischer Innervation (92, 29, 58, 32, 33)
- herabgesetzter Katecholaminabbau (34)
- erhöhte Affinität postsynaptischer α -Adrenorezeptoren zu Noradrenalin bei niedriger Temperatur oder Vibration (69, 106, 4, 48)
- erhöhte Dichte von postsynaptischen α -Adrenorezeptoren (82, 8)
- herabgesetzte Dichte oder Affinität von β_2 -Adrenorezeptoren (60, 23)
- Defekt von α -1-Adrenorezeptoren (16)
- exzessive sympathische Reflexaktivität (74, 15), möglicherweise beeinflusst vom parasympathischen System (15)
- Kombinationen der oben genannten Mechanismen (47, 38, 111)

1.2.2.3 Verminderter Blutdruck

Der systolische Blutdruck spielt offensichtlich eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie des Raynaud-Phänomens. Grundlage für diese Annahme bietet vor allem die Beobachtung, daß Raynaud-Anfälle nur selten an den Füßen auftreten. THULESIUS folgert daraus, daß der zum Blutdruck hinzukommende hydrostatische Druck ausreicht, um das Auftreten von Raynaud-Anfällen zu verhindern (104).

Zudem ist der arterielle Blutdruck von Raynaud-Patienten allgemein niedriger als der in Populationen gleichen Alters und Geschlechts (13).

Die entscheidende pathophysiologische Bedeutung kommt dem verminderten Blutdruck beim sekundären Raynaud zu: Bei herabgesetztem poststenotischem intravaskulärem Druck wird der Verschlußdruck der Fingerarterien schon bei einer als physiologisch anzusehenden kältebedingten Vasokonstriktion unterschritten, was zu einem schweren ischämischen Anfall führen kann (27).

1.2.2.4 Blutviskosität

Klinische Studien konnten zeigen, daß bei niedrigen Scherraten und niedriger Temperatur die Blutviskosität erhöht ist, was sich bei einigen Patienten durch eine erhöhte Fibrinogenkonzentration erklären läßt (51). Dennoch kann die Bedeutung einer erhöhten Blutviskosität in der Pathogenese des primären Raynaud-Phänomens nicht als gesichert angesehen werden, da weder im Hämatokrit noch bei der Erythrozytenkonzentration größere Unterschiede im Vergleich mit Gesunden nachgewiesen werden konnten (27, 113). Allerdings finden sich beim sekundären Raynaud-Phänomen besonders bei den Kollagenosen Blut- und Plasmaveränderungen, die durch eine Viskositätserhöhung die rheologischen Eigenschaften des Bluts zusätzlich verschlechtern (83, 93).

1.2.2.5 Immunologische Faktoren

Immunologische Faktoren, wie sie bei Kollagenosen gefunden werden, spielen offenbar eine wichtige Rolle in der Entwicklung des sekundären Raynaud-Phänomens. Auch konnten Zusammenhänge zwischen immunologischen Faktoren und der Länge des Flowstops in Kälteprovokationstests nachgewiesen werden. BINAGHI et al. zeigten 1992, daß das Vorhandensein von Antinukleären Antikörpern (ANA) mit der Intensität und Dauer einer Flowstop-Reaktion unter Kälteprovokation korreliert. Es fand sich jedoch keine signifikante Korrelation zwischen hohen ANA-Titern und morphologischen Kapillarveränderungen (11). Die exakte pathogenetische Bedeutung dieser immunologischen Faktoren für die Entstehung des Raynaud-Phänomens ist bis heute jedoch nicht bekannt (51).

1.2.2.6 Trauma

Gefäßtraumen sind eine Besonderheit in der Pathogenese des Raynaud-Phänomens bei chronischer Vibrationsbelastung (vgl. Kap. 1.2.3). Es wird angenommen, daß durch chronische traumatische Schädigung während andauernder Vibrationsexposition eine reaktive Hypertrophie der Muscularis der Gefäßwand erfolgt und zusammen mit einer Intimaproliferation zu einer Gefäßlumenverengung führt (73, 102). Außerdem kommt es über die Faktoren Vibration, Lärm und Kälte zu einer Erhöhung des Sympathikotonus und daher auch zu einer sympathischen reflexvermittelten Hyperreaktivität (24, 27).

1.3 Vorkommen und Häufigkeit

Das primäre Raynaud-Phänomen findet sich bei Frauen wesentlich häufiger als bei Männern, wobei die Angaben in der Literatur zwischen 2:1 und 9:1 schwanken. Es manifestiert sich postpubertär und läßt in seiner Ausprägung nach

der Menopause oft nach. Die Prävalenz hängt sehr stark vom untersuchten Kollektiv sowie den geographischen Gegebenheiten ab; es werden unterschiedliche Einflüsse in der Entstehung des Raynaud-Phänomens für Männer und Frauen diskutiert (37). Zudem dürften auch klimatische Bedingungen, andere Umwelteinflüsse, unterschiedlicher Lebensstil und möglicherweise unterschiedliche genetische Disposition für Differenzen in den Literaturangaben verantwortlich sein (80, 81, 105, 41). Ein weiterer Grund für unterschiedliche Angaben bezüglich der Prävalenz in der Literatur ist sicherlich die jeweils zugrundeliegende Definition des Raynaud-Phänomens (6). Nach Untersuchungen von großen Stichproben der Gesamtbevölkerung läßt sich abschätzen, daß die Prävalenz bei Frauen um 5 %, bei Männern um 2 % liegt (27, 110) (vgl. Tabelle 1-4).

Tabelle 1-4: Prävalenz des Raynaud-Phänomens in der Literatur (modifiziert und erweitert nach 110, 27)

Autor u. Region	Jahr	Anzahl		Alter	geschätzte Prävalenz (%)	
		Frauen	Männer		Frauen	Männer
Lewis (71) England	1933 - 34	60	62	19 - 45	30	25
Fessel (36) Kalifornien	1975	29486	24739	--	17,2	10,3
Olsen (89) Dänemark	1978	67	--	21 - 50	22	--
Heslop (50) England	1983	260	260	20 - 59	10,4	5,0
Leppert (68) Schweden	1987	3000	--	18 - 59	15,6	--
Weinrich (110) South-Carolina (USA)	1990	2894	2352	16 - 86	4,3	2,6
Inaba (56) Japan	1993	731	332	>30	3,4	3,0
Mariqc (80) Chareston (USA)	1993	? (n= 2086)	?	--	5,7	4,3
Tarentaise (Frankreich)					? (n= 2000)	?
Riera (95) Spanien	1993	479	988	--	4,7	3,2
Fraenkel (37) Framingham (USA)	1999	800	725	--	9,6	5,8

Das sekundäre Raynaud-Phänomen tritt in Abhängigkeit von der Grunderkrankung in allen Altersklassen auf, wobei hier die Prävalenz je nach Grunderkrankung deutlich differiert (z. B. bis zu 80 % bei der Sklerodermie (3), ca. 40 % bei systemischem Lupus Erythematoses (19)).

Auf traumatisch ausgelöste vasospastische Attacken soll hier noch im einzelnen eingegangen werden, da sich hier deutliche Zusammenhänge zur Dauer der (beruflichen) Tätigkeit mit vibrationsbelastetem Werkzeug (Preßlufthammer, Motorsäge, etc.) gezeigt haben: Seit 1976 ist daher das Vibrationssyndrom in Deutschland anerkannte Berufskrankheit (30). Die Beschwerden treten bei beruflicher Vibrationsexposition nach durchschnittlich 7-8 Jahren auf; die Latenzperiode kann jedoch bis zu 18 Jahre betragen (27). Nach 3-5 Jahren weisen 42 % der Waldarbeiter entsprechende Symptome auf (73); mit zunehmender Vibrationsstärke und zunehmender Dauer der Vibrationsexposition steigt die Prävalenz (85). Nach einer japanischen Studie waren bis zu 60 % aller Raynaud-Anfälle bei Männern auf den Umgang mit vibrierenden Maschinen zurückzuführen (49).

1.4 Diagnostik

1.4.1 Anamnese, Klinik, körperliche Untersuchung

Eine ausführliche Anamnese ist für die Diagnostik des Raynaud-Phänomens unerlässlich. Wichtige Gesichtspunkte hierbei sind (27, 52, 10):

- der Zeitpunkt des ersten Auftretens
- Dauer der Anfälle
- Häufigkeit der Anfälle
- Symptome (Verfärbung, Parästhesien, Beweglichkeit, Schmerz)
- Anzahl der betroffenen Finger
- Symmetrie des Befalls; welche Finger sind betroffen

Kapitel 1 – Das Raynaud-Phänomen

- Assoziation mit Temperatur (Außentemperatur, Kontakt mit kalten Gegenständen)
- Assoziation mit der Jahreszeit (Sommer/Winter) bzw. bestimmten klimatischen Voraussetzungen (Feuchtigkeit, Kälte)
- Assoziation mit attackenauslösenden Umfeldern oder Tätigkeiten (Beruf, Hobby)
- einwirkende Noxen (Medikamente, Vibrationsexposition)
- Zusammenhang mit emotionalen Belastungen; soziale Anamnese
- Familienanamnese.

Aus diesen anamnestischen Angaben können sich bereits Anhaltspunkte für die Differentialdiagnose ergeben (vgl. Kap. 1.2.1, Tabelle 1-2; Kap. 1.2.1.2, Tabelle 1-3). Im Zusammenhang mit der Bedeutung verschiedener Vorerkrankungen in der Anamnese sei ebenfalls auf Kapitel 1.2.1 verwiesen.

Bei der körperlichen Untersuchung achtet man insbesondere auf Hauttemperaturdifferenzen und trophische Störungen. Durch die Faustschlußprobe kann man eventuell bereits den isolierten Befall einzelner Finger nachweisen. Typischerweise zeigt sich außerdem eine fleckige reaktive Hyperämie der Handinnenflächen. Durch einzelne Kompression der Arteriae radialis und ulnaris während der Faustschlußprobe erhält man außerdem Aufschluß über die Durchgängigkeit dieser Arterien (27).

Außerdem sucht man gezielt nach Symptomen, die auf das Vorliegen einer Kollagenose hinweisen, z. B. (101):

- Handödem („puffy hands“)
- kleine intrakutane Nekrosen; Narben
- Teleangiektasien
- Induration des Frenulum
- Mikrostomie
- Sonnenempfindlichkeit
- Exantheme, Schmetterlingserythem
- Haarausfall

- Mundschleimhautulzerationen
- Pleuritis, Perikarditis

Da es sich bei der Erstmanifestation eines Raynaud-Phänomens um das einzige Frühsymptom einer Kollagenose handeln kann, sollte der Patient bei negativem Untersuchungsergebnis zunächst jährlich kontrolliert werden, um das Entstehen einer Kollagenose nicht zu übersehen (27).

1.4.2 Serologie

Serologisch empfiehlt sich die Ermittlung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und des C-reaktiven Proteins (CRP) im Sinne eines „Screening“ auf entzündliche Prozesse und die Suche nach antinukleären Antikörpern (ANA) als Hinweis auf das Vorliegen einer Kollagenose. Gegebenenfalls sind weiter spezifizierende laborchemische Untersuchungen erforderlich (98, 101).

1.4.3 Apparativ

Die weitere Diagnostik besteht im Wesentlichen in der apparativen Objektivierung vasospastischer Attacken. Hierzu werden in verschiedenen Kliniken sehr unterschiedliche Verfahren angewandt, deren jeweiliger Einsatz zumeist historisch begründet ist. Ein allgemein anerkanntes Standardverfahren existiert nicht. Neben sphygmographischen Verfahren, einigen meist nur für wissenschaftliche Fragestellungen eingesetzten Methoden (133-Xenon-Clearancetechnik, transkutane Sauerstoffmessung) sowie der Angiographie (zum definitiven Nachweis von Fingerarterienverschlüssen) finden gegenwärtig vor allem folgende Verfahren Anwendung (98):

- Messung des systolischen Fingerarteriendrucks mit der Strain-gauge-Plethysmographie (Dehnungsmeßstreifen-Plethysmographie)
- Kapillarmikroskopie
- Laser-Doppler-Flowmessung
- Thermographieverfahren

Die *Messung des systolischen Fingerarteriendrucks* wurde auf Basis der o.g. Verfahren von NIELSEN (87) entwickelt und ist heute ein gebräuchliches Verfahren in der Raynaud-Diagnostik. Es beruht auf der plethysmographischen Registrierung eines Volumeneinstroms in das zuvor durch Kompression venös weitgehend blutentleerte Fingerendglied, nachdem der Druck aus einer hypersystolisch stauenden Manschette um das Fingermittelglied langsam abgelassen wird. Der so unter Ruhebedingungen ermittelte Fingerdruck wird in Relation zum nach Kühlung eines Fingers gemessenen Druck gesetzt. Ein Abfall des systolischen Fingerarteriendrucks unter Kälteprovokation kommt hier einem Anstieg des Fingerarterientonus bis zum vasospastischen Verschluß gleich (87, 88) (Vgl. Kap. 2.2).

Die *Kapillarmikroskopie* bietet die Möglichkeit, kapillarmorphologische Abnormalitäten (z. B. „scleroderma pattern“), wie sie bei Kollagenosen auftreten, frühzeitig, oft noch vor klinischem Ausbruch der eigentlichen Grunderkrankung, zu erkennen (79, 66). Dies sind beispielsweise Makrokapillaren, Büschelkapillaren oder Mikroblutungen. Auch andere Erkrankungen wie z. B. das Vibrationssyndrom können Kapillarveränderungen auslösen. Hier zeigen sich insbesondere eine Rarefizierung der Nagelbettkapillaren (91, 107) sowie Läsionen der Kapillaren und Kapillarbetten (40, 59). Beim primären Raynaud-Phänomen ist die Kapillarmorphologie hingegen weitgehend regelrecht (64), vereinzelt wurden geringgradig vergrößerte Kapillaren gefunden (67). Ein erweiterter Einsatz der Kapillarmikroskopie ist in der *dynamischen* Kapillarmikroskopie gegeben, die über eine kapilläre Flußgeschwindigkeitsmessung unter Kälteprovokation eine echte Funktionsdiagnostik bieten kann (77, 78, 27) (Vgl. Kap. 2.3).

Die *Laser-Doppler-Flowmessung* bietet über die Messung des „Flow“ (d.h. der Bewegung korpuskulärer Elemente, also z. B. der Blutzellen, vgl. Kap. 2.4) mit Hilfe eines schwachen Lasers die Möglichkeit der noninvasiven Beurteilung der kutanen Mikrozirkulation. In der Raynauddiagnostik kann nach Durchführung

eines Kälteprovokationstests eine computergestützte Aufzeichnung und Auswertung der Ergebnisse durchgeführt werden (54,11,75,42).

Thermographische Verfahren bieten insbesondere den Vorteil, die Wiedererwärmung aller zehn Finger nach Kälteprovokation in einem Untersuchungsgang dokumentieren zu können. Es wurden bisher Verfahren der Kontaktplattenthermographie sowie Infrarot-telethermographische Verfahren beschrieben (63, 10, 98) (Vgl. Kap. 2.5).

Von Bedeutung für die Differentialdiagnose zwischen primärem und sekundärem Raynaud-Phänomen sind die Dauer bis zur Normalisierung und die Symmetrie der Fingertemperatur: Während z. B. bei primärem Raynaud-Phänomen der Befall der Finger meist symmetrisch ist, besteht bei sekundären Formen häufig ein isolierter Befall einzelner Finger oder eine deutliche Inhomogenität unter den Fingern (10, 98).

1.5 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es, in einer prospektiven Untersuchung an Patienten mit gesichertem Raynaud-Phänomen die Verfahren Fingerdruckmessung (Strain-gauge-Plethysmographie), dynamische Kapillarmikroskopie, Telethermographie und Laser-Doppler-Flowmessung hinsichtlich ihrer Wertigkeit für die qualitative und quantitative apparative Objektivierung der Vasospastik zu untersuchen und die Ergebnisse zu vergleichen. Die Methoden sollten insbesondere auch im Hinblick auf ihre praktische Einsetzbarkeit in der täglichen Routinediagnostik untereinander verglichen werden; dabei sollten die Vorteile und Limitationen der einzelnen Methoden in Abhängigkeit von der jeweiligen Fragestellung herausgearbeitet werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten und Probanden

Es wurden 44 Patienten mit Raynaud-Phänomen und 19 gefäßgesunde Probanden untersucht. Bei den Patienten mit Raynaud-Phänomen war die Diagnose jeweils seit mindestens 2 Jahren bekannt, es lagen jeweils die typischen anamnestischen Schilderungen vor, in allen untersuchten Fällen war die Symptomatologie bereits klinisch beobachtet worden. Die Patienten wurden gemäß den Grunderkrankungen und den durchgeführten Untersuchungen in Subgruppen unterteilt (z. B. primäres Raynaud-Phänomen, sekundäres Raynaud-Phänomen, s.u.). Das Durchschnittsalter war 51,2 Jahre (23 - 69) bei den Patienten und 46,3 Jahre (24 - 76) bei den Probanden. Eine genaue Einteilung der Gruppen zeigt Tabelle 2-1.

Tabelle 2-1: Patienten und Probanden: Anzahl, Alter, Geschlecht

Patientengruppe	Anzahl (n)	Alter: Mittelwert und Schwankung (Jahre)	Geschlecht (m/w)
Raynaud-Patienten (gesamt)	44	51,2 (23 - 69)	30/14
sekundäres Raynaud- Phänomen	39		27/12
-davon mit Vibrations- syndrom	24	57,3 (36 - 69)	23/1
primäres Raynaud- Phänomen	5	36,8 (23 - 56)	3/2
Normalpersonen	19	46,3 (24 - 76)	16/3

Bei allen Patienten und Probanden wurden die nachfolgend beschriebenen Untersuchungen an einem Tag nacheinander in der Reihenfolge

Fingerdruckmessung, Telethermographie, Kapillarmikroskopie / Laser-Doppler-Flowmessung durchgeführt. Vor der Fingerdruckmessung und zwischen Fingerdruckmessung und Telethermographie akklimatisierten sich die Patienten für die Dauer von je 30 min in einem klimatisierten Raum bei einer Temperatur von 22 °C. Die kapillarmikroskopische/Laser-Doppler - Untersuchung wurde nach der Telethermographie erst begonnen, wenn die Hände des Patienten/Probanden sich wieder im normalen Temperaturniveau befanden.

2.2 Fingerdruckmessung (Strain-gauge-Plethysmographie)

Als Meßstreifen für die Strain-gauge-Plethysmographie (Dehnungsmeßstreifenplethysmographie) verwendet man Silastic, dessen elektrischer Widerstand von Länge und Querschnitt der Quecksilbersäule abhängt. Widerstandsänderungen korrelieren direkt mit dem Fingervolumen, dessen kurzfristige Volumenänderungen hauptsächlich vom venösen Füllungszustand abhängen. Über eine Kalibrierung ermöglicht das System daher eine volumetrische Messung (98).

Zur Fingerdruckmessung wird ein Gerät der Firma Medimatic (Kopenhagen, Dänemark) vom Typ SP2 verwendet (s. Abbildung 2-1). Das Gerät ist mit einem Kompressor und einem Druckluftpuffer ausgestattet, der vor jeder Messung kontrolliert über ein Manometer auf den gewünschten Druck aufgepumpt werden



Abbildung 2-1: Versuchsaufbau der Strain-gauge-Plethysmographie

kann. An dem Gerät sind über Kunststoffschläuche zwei Fingermanschetten angeschlossen, die per Fußschalter auf den vorher eingestellten Druck gebracht werden können. Desweiteren besitzt das Gerät eine Kühlungsapparatur, die über eine Pumpe aus einem Wassertank exakt zu temperierendes Wasser durch eine

Fingermanschette strömen läßt. Zur Druckmessung werden elastische Meßfühler in verschiedenen Größen verwendet, die dem Finger eng anliegen müssen. Der

Schreiber des Geräts registriert über eine Widerstandsveränderung des Meßfühlers bei Dehnung eine Volumenzunahme des Fingers (s. oben). Vor der Untersuchung erfolgt eine dopplergestützte systolische Druckmessung der Brachial-, Radial- und Ulnararterien an beiden Armen, um eine grundlegende Störung der vorgeschalteten Makrozirkulation auszuschließen. Für die Messung selbst wird dem sitzenden Patienten eine aufblasbare Manschette um das Mittelglied des zu messenden Fingers gelegt, dann drückt der Untersucher das venöse Blut manuell aus den Fingern des Patienten und setzt die Manschette unter hypersystolischen Druck. Um das Fingerendglied wird ein Meßfühler gelegt, dann wird der Druck langsam aus den Manschetten abgelassen und die Druckkurve aufgezeichnet, von der man den Volumeneinstrom in den Finger ablesen kann. Daraus kann direkt auf den systolischen Fingerarteriendruck geschlossen werden, der als der Druck angenommen wird, bei dem ein Volumeneinstrom in den zuvor venös blutentleerten Finger beginnt (18, 98) (s. Abbildung 2-2).

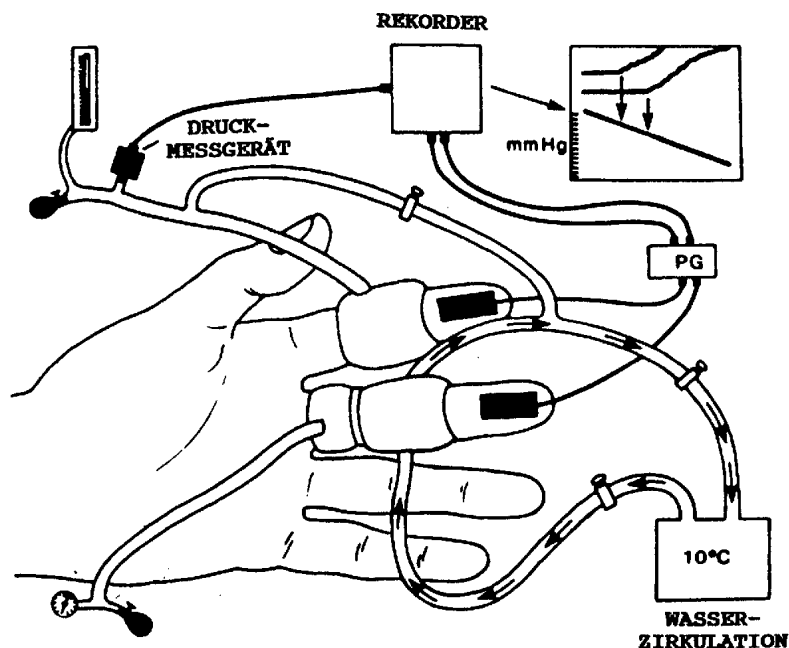


Abbildung 2-2: Versuchsaufbau der Strain-gauge Plethysmographie im Schema (nach 18, 98). Die Pfeile im Kurvenausschrieb markieren den Beginn des Volumeneinstroms in das Fingerendglied, woraus auf den systolischen Fingerarteriendruck geschlossen wird.

Es werden immer gleichzeitig die kontralateralen Finger beider Hände gemessen. Anschließend wird ein Finger, dessen Druck im mittleren Druckniveau liegt, über die Kühlmanschette mit 10 °C kaltem Wasser drei Minuten lang gekühlt.

Dieser Finger wird dann erneut gleichzeitig im Vergleich zum ungekühlten Referenzfinger der anderen Hand gemessen. Die typische Kurve eines Patienten mit Raynaud-Phänomen im Vergleich zu der einer gesunden Person zeigt Abbildung 2-3.

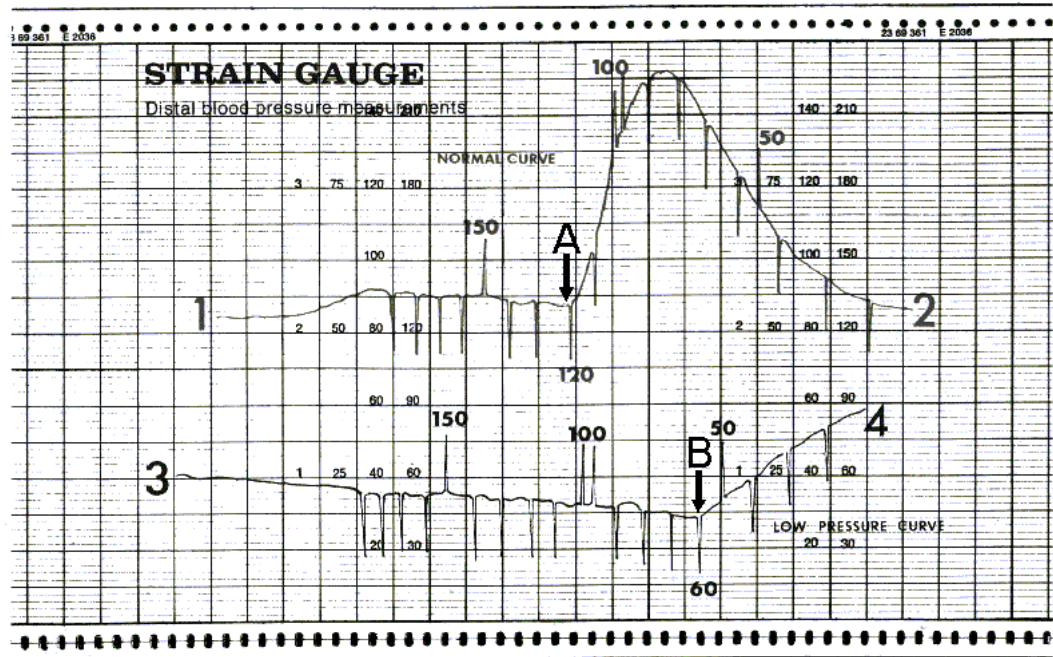


Abbildung 2-3: Plethysmographiekurve eines Gesunden (oben) im Vergleich mit der eines Patienten mit Raynaud-Phänomen (unten). Das Ansteigen der Kurve zeigt den Volumeneinstrom an. Dieser beginnt bei der gesunden Person (1-2) bei 120 mm Hg (A), beim Raynaud-Patienten (3-4) bei 60 mm Hg (B) (modifiziert nach: The Medimatic SP2 instrument; Medimatic A/S, Gersonsvej-7, DK-2900 Hellerup).

Die Fingerdruckmessung mittels Strain-gauge-Plethysmographie ist in unserem Labor die historisch begründet am häufigsten angewandte Methode zur apparativen Objektivierung eines Raynaud-Phänomens. Nach NIELSEN gilt ein Raynaud-Phänomen als apparativ gesichert, wenn der Fingerdruck nach Kühlung um mindestens 30 mm Hg nach unten gegenüber dem vorher gemessenen Wert und im Seitenvergleich zum ungekühlten Referenzfinger abweicht (87).

2.3 Kapillarmikroskopie

Die Kapillarmikroskopie hat in den letzten 20 Jahren zunehmend an Bedeutung für die Differentialdiagnostik des Raynaud-Phänomens gewonnen. Dies beruht insbesondere auf der Möglichkeit, kapillarmorphologische Abnormalitäten schon sehr frühzeitig zu identifizieren, die verdächtig für das Vorliegen einer Kollagenose sind (79, 11). Zudem ist mit der dynamischen Kapillarmikroskopie eine Flußgeschwindigkeitsmessung unter Kälteprovokation und damit eine Möglichkeit zur qualitativen und quantitativen Raynaud-Diagnostik gegeben.

Für die Durchführung der Kapillarmikroskopie in vivo wird ein Leitz-Stereo-Lichtmikroskop mit einer Vergrößerung von 10x bis 100x verwendet. Das in der Untersuchung eingesetzte Gerät ist auf einen festen Ständer mit fein verstellbarem Schwenkarm montiert. Als Lichtquelle dient eine 100 Watt starke Quecksilberdampf Lampe mit einem vorgeschalteten Grünfilter. Das so entstehende grünliche Licht bietet einen guten Kontrast der Erythrocyten zu den Plasmalücken, so daß der Blutfluß für den Untersucher gut beurteilbar ist. Die aufgesetzte Videokamera vom Typ Grundig FA 76 ist an einen Kontrollmonitor und einen handelsüblichen S-VHS Videorecorder angeschlossen. Zusätzlich wird über eine Video- Stoppuhr die Zeit aufgezeichnet (Abbildung 2-4).

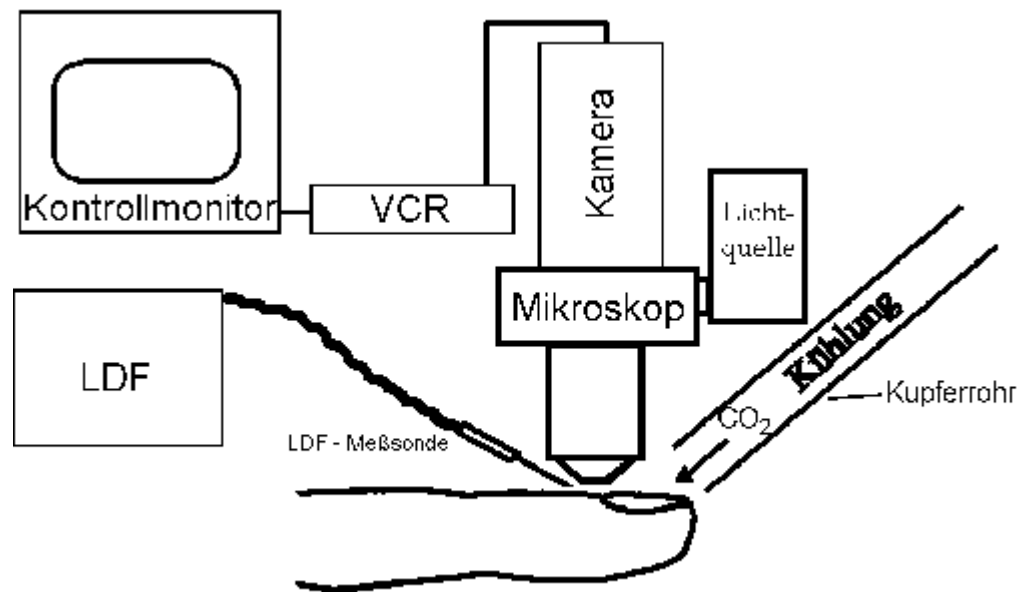


Abbildung 2-4: Schema der Kapillarmikroskopie / Laser-Doppler Untersuchung (LDF = Laser-Doppler-Flowmeter, VCR=Videorecorder)

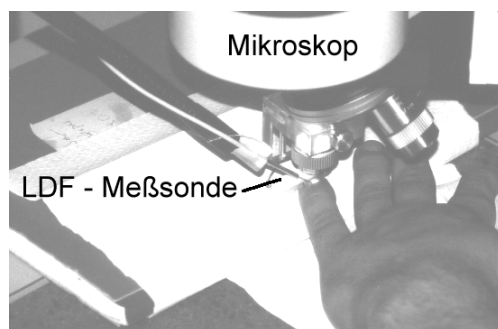


Abbildung 2-5: Aufbau des kapillarmikroskopischen Versuchs

Das Kühlsystem für den Kälteprovokationstest nach MAHLER (77, 78) besteht aus einem Kupferrohr (Länge 30 cm, Wandstärke 1,5 mm, Innendurchmesser 1 cm), das über einen Kunststoffschlauch und einen Druckminderer an einer CO₂-Druckflasche angeschlossen ist (s. Abbildung 2-4, Abbildung 2-5). Bei

einem eingestellten Druck von etwa 2 bar kühlt sich das ausströmende Gas in reproduzierbarer Weise ab (77, 78).

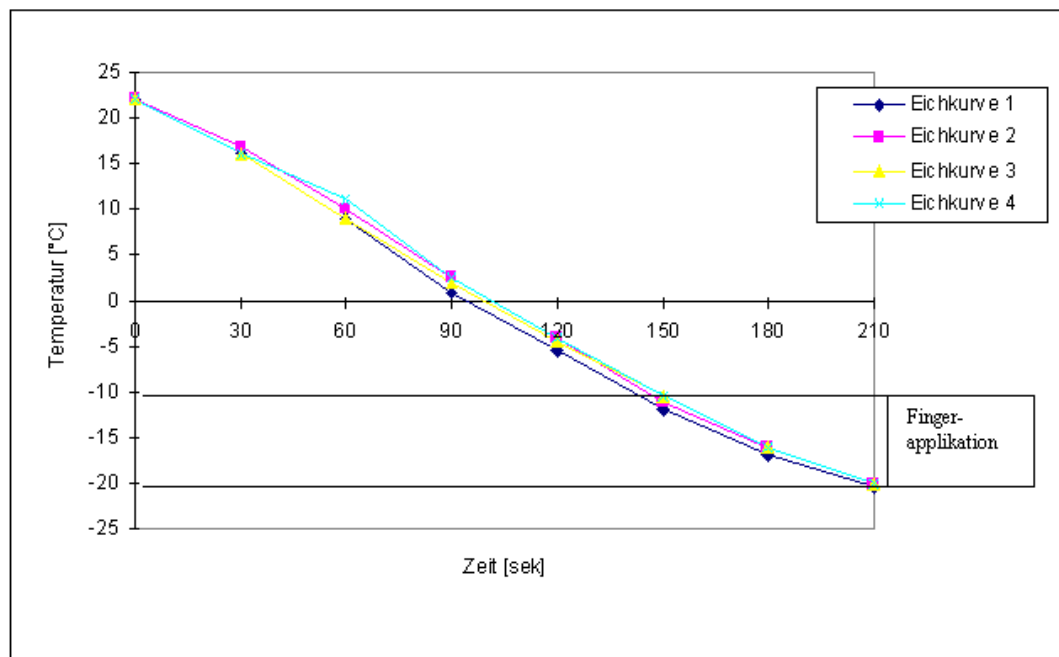


Abbildung 2-6: Eichkurven zur Abkühlung des CO_2 - Gases

Zur Abkühlung des Gases pro Minute wurde eine Eichkurve erstellt (s. Abbildung 2-6) und bei jeder Versuchsdurchführung die Abkühlung bis auf -10 °C mit dem Thermometer (Genauigkeit $\pm 0,5\text{ °C}$) kontrolliert. Durch die gute Wärmekapazität des Kupferrohrs wird eine relevante Wiedererwärmung des Gases auf der Strecke zwischen dem Ventil und dem Nagelfalz vermieden. Die in der Raumluft auftretende CO_2 - Konzentration stellt nach MAHLER in einem

ausreichend belüfteten Raum keine gesundheitliche Gefährdung für den Patienten und den Untersucher dar (77, 78).

Die Kapillarmikroskopie wird im Bereich der Nagelhaut durchgeführt, da hier die Kapillaren parallel zur Hautoberfläche verlaufen (82). In der Regel sind hier komplette Kapillarschleifen einsehbar, während an der übrigen Hautoberfläche nur der Scheitelpunkt der Kapillarschleife sichtbar ist (s. Abbildungen 2-7 und 2-8).

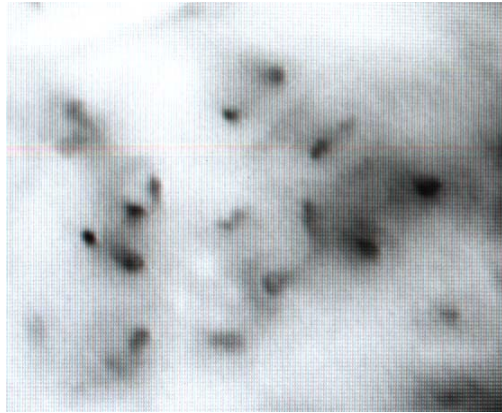


Abbildung 2-7: Kapillarschleifen am Unterarm - nur der Scheitelpunkt der Kapillaren ist sichtbar.



Abbildung 2-8: Kapillarschleifen im Nagelfalz eines gefäßgesunden Probanden – Kapillarschlingen sind haarnadelförmig in voller Länge sichtbar

Die Untersuchung wird in sitzender Position durchgeführt. Der zu untersuchende Finger wird mittels eines Fingerclips oder mit Hilfe von Knetmasse fixiert (ohne komprimiert zu werden), um ein möglichst bewegungsartefaktfreies Bild zu erhalten. Zur Erhöhung der Transparenz der Haut und zur Vermeidung von Lichtreflektionen wird der Nagelfalz mit einem Tropfen Mikroskopier-Öl versehen. Der Untersucher stellt eine Gruppe von Kapillarschleifen ein, in denen der Blutfluß gut beurteilbar ist (oberflächennahe Kapillaren ausreichender Größe und Länge). Nach Aufzeichnung eines Baseline-Flows von mindestens einer Minute Dauer beginnt die 60 Sekunden dauernde Kühlungsphase. Dazu wird das Kupferrohr nach Erreichen einer Gastemperatur von -10°C mit einem Abstand von 1 cm in einem Winkel von 45 Grad für eine Dauer von 60 Sekunden auf die Nagelfalzhaut des Patienten gerichtet. Nach der Kühlung wird die Untersuchung so lange fortgesetzt, bis der Baseline-Flow wieder erreicht ist. Ist dies nicht nach mindestens 30 Minuten nach Kühlungsbeginn der Fall, wird die Untersuchung beendet.

Zur Beurteilung werden folgende Kriterien herangezogen:

- Flowstop: ja / nein
- Dauer des Flowstops
- Zeit vom Kühlungsbeginn bis zum Flowstop

Als Zeitpunkt für den Beginn des Flowstop gilt der Flowstop der ersten Kapillare der sichtbaren Kapillargruppe, als Ende des Flowstop ein Wiedereinsetzen des Blutflusses in dieser Kapillare. Ein Flowstop wurde dann konstatiert, wenn in mindestens drei der Kapillaren in der eingestellten Kapillargruppe ein Flußstillstand zu sehen war.

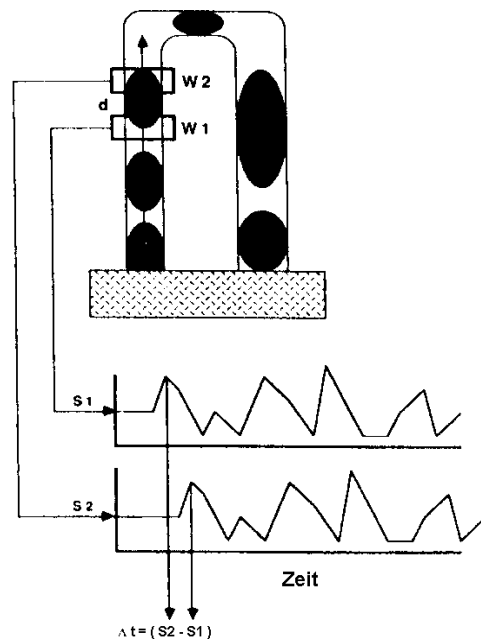


Abbildung 2-9: Prinzip der computergestützten kapillarmikroskopischen Flußmessung (aus: CapiFlow Version 3.2 User Handbook; CapiFlow AB, S-10031 Stockholm)

über einen Schenkel der Kapillarschleife gelegt. Durch den Strom der Blutzellen, die einen Kontrast zu den Plasmalücken darstellen, werden an den Meßfenstern photometrische Signale erzeugt. Da die Zellen beide Fenster passieren, entstehen zwei Zeit-Signale s_1 und s_2 . Die beiden Signale sind beinahe identisch, jedoch mit einer Zeitverzögerung von Δt . Ein typisches Beispiel zeigt Abbildung 2-9.

Zusätzlich besteht die Möglichkeit der Versuchsauswertung mit Hilfe eines 386er PC mit Videointerface, auf dem mit Hilfe der Software „CapiFlow“ (Firma CapiFlow AB, Stockholm, Schweden) eine genauere Flowmessung durchgeführt werden kann (sog. „frame-to-frame“-Technik, vgl. 12). Dies ist jedoch nur bei Idealbedingungen (ausreichende Größe und Einsicht einer Kapillare, artefaktarme Aufnahme) möglich. Dazu werden auf dem Videomonitor zwei Meßfenster mit bekanntem Abstand

Die Fortbewegung v (velocity) kann bei bekanntem Fensterabstand d (distance) ausgedrückt werden als

$$v = \frac{d}{\Delta t}$$

Wie man deutlich sieht, kann die Zeitverzögerung bestimmt werden, indem man s_2 so weit verschiebt, bis die beste Übereinstimmung mit s_1 erreicht ist. Für die computergestützte Auswertung wird eine Korrelationsfunktion verwendet. Die Kreuz-Korrelationsfunktion R als eine Funktion der angenommenen Zeitverzögerung τ ist mathematisch definiert als

$$R(\tau) = \int s_1(t) \cdot s_2(t + \tau) \cdot dt$$

Die beiden Signale werden mit variierenden τ multipliziert und über die Zeit T integriert. Der Peak in der Funktion korrespondiert mit der Zeitverzögerung Δt . Die Sicherheit in der Bestimmung der Peak-Position steigt mit der Integrationszeit T . Im Idealfall sind die Signale s_1 und s_2 identisch und nur zeitverschoben. Da die Signale in der Realität durch Rauschen und Artefakte gestört werden, ist als Qualitätsmaß der Korrelationskoeffizient r definiert. Bei identischen Signalen ist $r=1$, bei völlig unkorrelierten Signalen ist $r=0$.

In dem verwendeten Programm CapiFlow wird ein Kreuz-Korrelationslimit r_e gesetzt, um eine untere Grenze des Grades der Korrelation zu setzen. Wenn der Korrelationskoeffizient unter r_e fällt, wird die Messung eingestellt und die Sequenz eliminiert.

2.4 Laser-Doppler-Flowmessung (LDF)

Die Laser-Doppler-Flowmessung bietet über Messung des „Flow“ (oder „Flux“), einer individuellen Maßzahl für die Geschwindigkeit sich bewegender korpuskulärer Elemente, die Möglichkeit einer noninvasiven quantitativen Beurteilung der kutanen Mikrozirkulation.

Die Lichtquelle stellt ein 5 mW starker Helium-Neon-Laser dar. Dessen Licht wird über eine Linse auf ein fiberoptisches Kabel von 1mm Durchmesser konzentriert, welches das Licht zur Hautoberfläche leitet. Das Licht wird nun sowohl von der unbeweglichen Hautoberfläche als auch von den sich bewegenden Erythrozyten und anderen zellulären Elementen reflektiert. Das reflektierte Licht, bestehend aus dem nicht verschobenen „Referenzstrahl“ und dem dopplerverschobenen Signal wird über ein fiberoptisches Kabel an eine Fotodiode übermittelt. Die beiden vermischten Signale erreichen nun die Fotodiode und schwingen gemeinsam mit einer Frequenz, die proportional zur Dopplerverschiebung ist. Der Ausgangsstrom der Fotodiode ist proportional zum Schwingungsfrequenzspektrum. Um einen einzelnen Wert für das Spektrum zu erhalten, errechnet das Gerät mit Hilfe eines sogenannten RMS-Konverters über den Wurzeldurchschnitt (root mean square = RMS) Werte, die in sich konstant sind, jedoch proportional zum Flow variieren (54).

Das hier verwendete Laser-Doppler-Flowmeter (LDF) ist ein Gerät der Firma Schubart (Wiesbaden/Deutschland), Modell LaserFlo BPM403A. Als Zubehör kommt eine fiberoptische Stiftsonde zum Einsatz, die eine Auflagefläche auf der Haut von etwa 1 mm² hat. Durch die geringe Auflagefläche wird eine relativ geringe Distanz zwischen gemessenem Hautareal und kapillarmikroskopiertem Bereich erreicht. Die Stiftsonde wird dazu nach Einstellung einer Gruppe von Kapillaren unter dem Mikroskop (vgl. Kap. 2.3) mittels eines biegsamen Führungsstabes in unmittelbarer Nähe des mikroskopierten Bereichs aufgesetzt. Hierbei wird besonders darauf geachtet, daß die Sonde (mit möglichst geringem Druck) locker der Haut aufliegt und nicht etwa in die Haut einsticht. Die

Durchführung erfolgt gleichzeitig mit der kapillarmikroskopischen Untersuchung; der weitere Versuchsablauf ist daher identisch mit dem in Kap. 2.3 beschriebenen.

Zum Abschluß der Untersuchung wird eine Manschette am untersuchten Arm hypersystolisch aufgepumpt und aus den dann über 60 sek aufgezeichneten Werten das sogenannte „biologische Zero“ gemittelt. Dieses stellt den individuellen (interindividuell verschiedenen) Nullpunkt des Flow-Wertes bei „stehendem“ Kapillarfluß dar. Da das LDF-Signal nicht nur von Erythrozyten, sondern von allen korpuskulären Strukturen reflektiert wird, muß das biologische Zero als „Hintergrundrauschen“ von den ermittelten Werten abgezogen werden, um den Erythrocytenfluß zu ermitteln.

Das Laser-Doppler-Flowmeter erzeugt ein Signal, das proportional der Anzahl von Blutzellen unter der Sonde (ein Volumen von etwa 1 mm³), multipliziert mit ihrer durchschnittlichen Fortbewegung ist (54). Ein im LDF-Gerät integrierter Schreiber schreibt eine Flow- Kurve während des Versuchs mit. Die computergestützte Auswertung erfolgt mit dem bereits beschriebenen PC-System, an das das LDF während der Versuchsdurchführung angeschlossen ist. Abbildung 2-10 zeigt die typische LDF-Kurve eines Gesunden, Tabelle 2-2 erläutert die ausgewerteten Parameter.

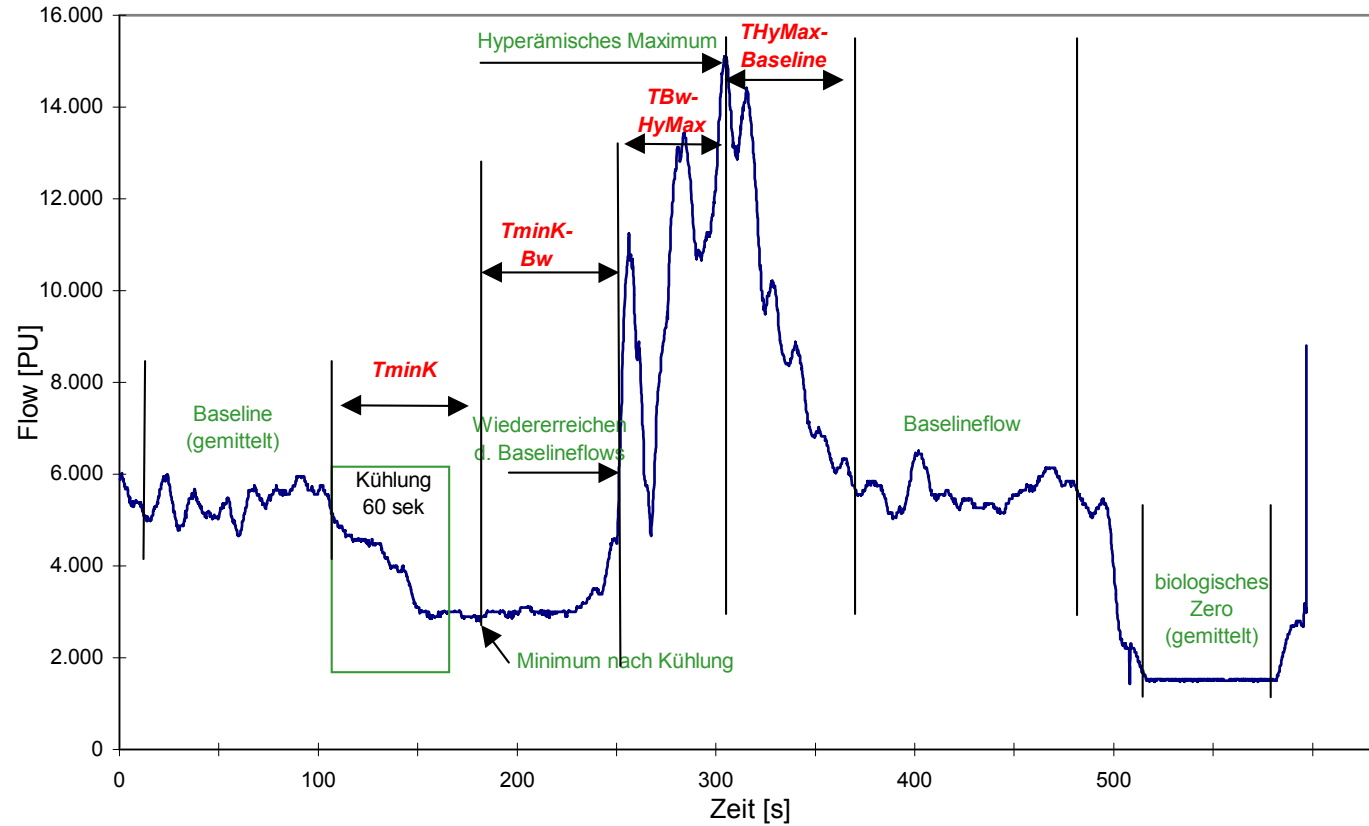


Abbildung 2-10: Typische LDF- Aufzeichnung eines gesunden Probanden; die gemessenen Werte werden in Tabelle 2-2 erläutert.

(rot = gemessene Zeiten, grün = Flow-Level)

Tabelle 2-2: Parameter und Beurteilungskriterien bei der LDF-Messung	
LDF-Baseline	gemittelt über mind. 1 min (Ruhefluß)
TminK	Zeit vom Kühlungsbeginn bis zum Erreichen des niedrigsten Flow-Wertes
TminK - Bw	Zeit vom Erreichen des niedrigsten Flow-Wertes bis zum Wiedererreichen des Baseline-Flows
TBw - HyMax	Zeit vom Wiedererreichen des Baseline-Flows bis zum Punkt des höchsten Hyperämie-Flows
Hyperäm. Maximum	Höchster Hyperämie-Flow-Wert
Minimum nach Kühlung	Niedrigster Flow-Wert nach Kühlung
THyMax - Baseline	Zeit vom höchsten Hyperämie-Flow bis zum Wiedererreichen des Baseline-Flows
Biologisches Zero	Rest-Flow bei Erythrocytenflowstop = „Hintergrundrauschen“, wird ermittelt durch Messung unter Anlegen einer hypersystolisch aufgepumpten Manschette

2.5 *Telethermographie*

Der Vorteil von thermographischen Untersuchungsmethoden liegt in der Möglichkeit, innerhalb kurzer Zeit eine gleichzeitige Erfassung und Dokumentation des Temperaturverhaltens aller zehn Finger vor und nach Kälteprovokation zu erreichen. Dies ist insbesondere deshalb wichtig, weil beim sekundären Raynaud-Phänomen die Finger oft ein inhomogenes Hauttemperaturverhalten zeigen, da die einzelnen Finger oft in unterschiedlichem Maße von der Grunderkrankung betroffen sind. Daher kann hier bei der Untersuchung nur einzelner Finger der Schweregrad der Erkrankung unterschätzt werden oder die Untersuchung gar zu falsch-negativen Ergebnissen führen.

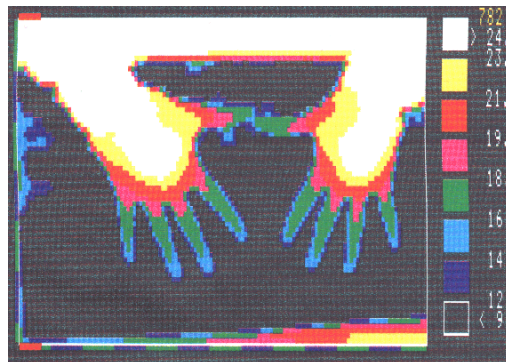


Abbildung 2-11: homogenes Temperaturbild während der Wiedererwärmung bei einem Patienten ohne Raynaud-Phänomen nach beidseitiger Handkühlung in 12°C kaltem Wasser

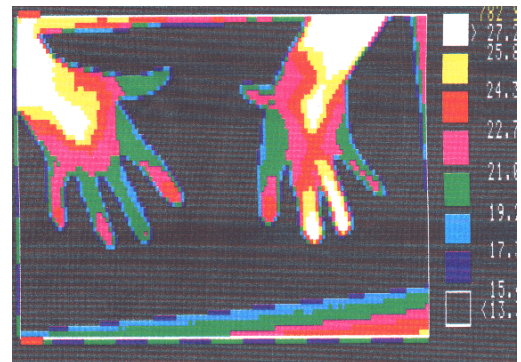


Abbildung 2-12: inhomogenes Wiedererwärmungsmuster bei einem Patienten mit sekundärem Raynaud-Phänomen nach beidseitiger Handkühlung in 12°C kaltem Wasser

Thermographieverfahren basieren darauf, daß jeder Körper Wärme in Form von Licht im Infrarotbereich abstrahlt. Diese elektromagnetischen Wellen können mit

Hilfe von Flüssigkristallen (\Rightarrow Kontaktplattenthermographie) oder speziellen Detektoren (Infrarotkamera \Rightarrow Telethermographie) sichtbar gemacht werden. Das hier verwendete Telethermographiesystem der Marke AGA Optronik (Oberursel, Deutschland), Modell Thermovision 782 enthält folgende Komponenten:

- Die Scanner-Einheit besteht aus einer Kamera mit einem Objektiv der Brennweite 52 mm und einer Blende von f/1,8. Sie enthält außerdem einen Dewar-Behälter zur Befüllung mit flüssigem Stickstoff, der für die Messung erforderlich ist.
- Das Sichtgerät, an das die Scanner-Einheit angeschlossen ist, besteht aus einem Schwarzweiß-Kontrollmonitor und mehreren Einstellmöglichkeiten für die zu messende Temperatur, deren Höhe, Spektrum sowie Bildkontrast etc.
- Der Telethermographiecomputer verarbeitet die vom Scanner über das Sichtgerät eingehenden Signale zu farbigen Isothermenbildern, die über einen Farbdrucker ausgedruckt werden können.

Der Patient/Proband wendet der Kamera in sitzender Position den Rücken zu und



Abbildung 2-13: Versuchsaufbau der telethermographischen Messung

hält seine Hände nach hinten, so daß eine volare Messung durchführbar ist. Als Hintergrundkontrast (in der späteren Abbildung schwarz) wird eine kalte Metallplatte verwendet, die zwischen die Hände des Patienten / Probanden und dessen Rücken gehalten wird, die Hände aber nicht berührt (s. Abbildung 2-13).

Zunächst wird ein Leerbild angefertigt, welches die normale Handinnenflächentemperatur des Probanden darstellt (t_0). Anschließend werden beide Hände in einem Wasserbad mit 12 °C drei Minuten lang gekühlt und vorsichtig durch Abtupfen mit saugfähigen Papiertüchern getrocknet. Sofort nach

der Kühlungsphase wird wieder eine Messung durchgeführt (t_3), danach im Abstand von jeweils fünf Minuten so lange, bis sich die Handflächen auf den Ausgangswert wiedererwärmt haben ($t_5, t_{10}, \dots, t_{30}$). Zwischen den einzelnen Messungen sitzt der Proband auf einem Stuhl, hält die Hände auf Herzhöhe und vermeidet etwaige Bewegungen (z. B. Reiben und Schütteln) der Hände, um keine vorzeitige Wiedererwärmung zu provozieren. Ist die Ausgangstemperatur (t_0) nach 30 Minuten nicht wieder erreicht, wird die Messung beendet.

Die Telethermographie findet bereits routinemäßige Verwendung in Gutachten bezüglich des Vibrations-Syndroms der Hände. Nach unseren Erfahrungen und den Erfahrungen anderer Gruppen (30) beträgt die Wiedererwärmungszeit (t_w) nach standardisierter Kälteprovokation bei 70-80 % aller gesunden Probanden ohne Raynaud-Phänomen höchstens 15 Minuten (10). Eine darüberliegende Wiedererwärmungszeit läßt auf das Vorliegen vasospastischer Syndrome schließen. Ist $t_w > 30$ Minuten, kann sicher von einer pathologisch reduzierten Gefäßdynamik ausgegangen werden. Als weitere Parameter wurden außerdem der maximale Temperaturunterschied zwischen den Fingern (Δ_{\max}) und der maximale Temperaturabfall nach Kühlung erfaßt.

2.6 Statistik

Es wurden basal beschreibende statistische Analysen für jedes Untersuchungsverfahren durchgeführt.

Zur Bestimmung der Aussagekraft der Untersuchungsverfahren wurden zusätzliche statistische Verfahren verwandt. Die Sensitivität (Anteil der korrekt diagnostizierten Erkrankten an allen Erkrankten) ist die Maßzahl für die Empfindlichkeit, mit der ein Untersuchungsverfahren Erkrankte als erkrankt diagnostiziert und die Spezifität (Anteil der korrekt diagnostizierten Gesunden an allen Gesunden) beschreibt die Genauigkeit, mit der das Verfahren Erkrankte von Gesunden unterscheidet. Als Performance-Maß für die Diskriminationsfähigkeit wurde der sog. Youden-Index (114) bestimmt mit dem Ziel, den Schwellenwert mit dem größten Youden-Index zu ermitteln und die Untersuchungsverfahren untereinander in ihrer Diskriminationsfähigkeit zu vergleichen und zu bewerten. Der Youden-Index (YI) errechnet sich nach der Formel $YI = (\text{Sensitivität} + \text{Spezifität}) - 1$, wobei der größte Youden-Index den optimalen Schwellenwert der Trennschärfe von Sensitivität und Spezifität markiert.

3 Ergebnisse

3.1 Fingerdruckmessung (Strain-gauge-Plethysmographie)

Der systolische Fingerarteriendruck der Patienten mit Raynaud-Phänomen war nach Kühlung deutlich niedriger als vor Kühlung, wohingegen er bei den Normalpersonen nicht wesentlich verändert war. Im Vergleich zeigte sich außerdem ein deutlicher Unterschied der Fingerarteriendrücke nach Kühlung und der Druckdifferenz vor - nach Kühlung zwischen Raynaud-Patienten und Normalpersonen; der Ausgangswert des systolischen Fingerarteriendrucks vor Kühlung war dagegen nicht deutlich verschieden (s. Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Strain-gauge-Plethysmographie:

Messung des systolischen Fingerarteriendrucks vor und nach Kälteprovokation

	Vor Kühlung [mm Hg]	Nach Kühlung [mm Hg]	Differenz vor-nach Kühlung [mm Hg]
Raynaudgruppe gesamt	133,2 ± 25,9 (70-180 ; 130,0)	84,1 ± 55,4 (0-160 ; 95,0)	50,2 ± 45,1 (0-180 ; 35)
- primäres Raynaud-Ph.	112,0 ± 26,8 (70-140 ; 110,0)	72,0 ± 16,4 (50-90 ; 80,0)	40,0 ± 23,5 (20-70 ; 30,0)
- sekundäres Raynaud-Ph.	135,9 ± 24,8 (90-180 ; 130,0)	85,6 ± 58,5 (0-160 ; 110,0)	51,5 ± 47,2 (0-180 ; 40,0)
- Vibrations- syndrom	146,3 ± 22,0 (110-180 ; 150,0)	105,8 ± 53,7 (0-160 ; 130,0)	40,4 ± 48,0 (0-180 ; 20,0)
Normalpersonen	131,6 ± 18,3 (110-170 ; 130,0)	131,1 ± 25,8 (90-170 ; 130,0)	0,5 ± 19,0 (-50-20 ; 10,0)

Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung (Bereich ; Median)

Bei der Betrachtung der Einzelwerte der Fingerdruckdifferenz vor vs. nach Kühlung fiel außerdem auf, daß ein Teil der Normalpersonen (26%), jedoch kein Raynaud-Patient mit einer Fingerdruckerhöhung unter Kühlung reagierte (Abbildung 3-1).

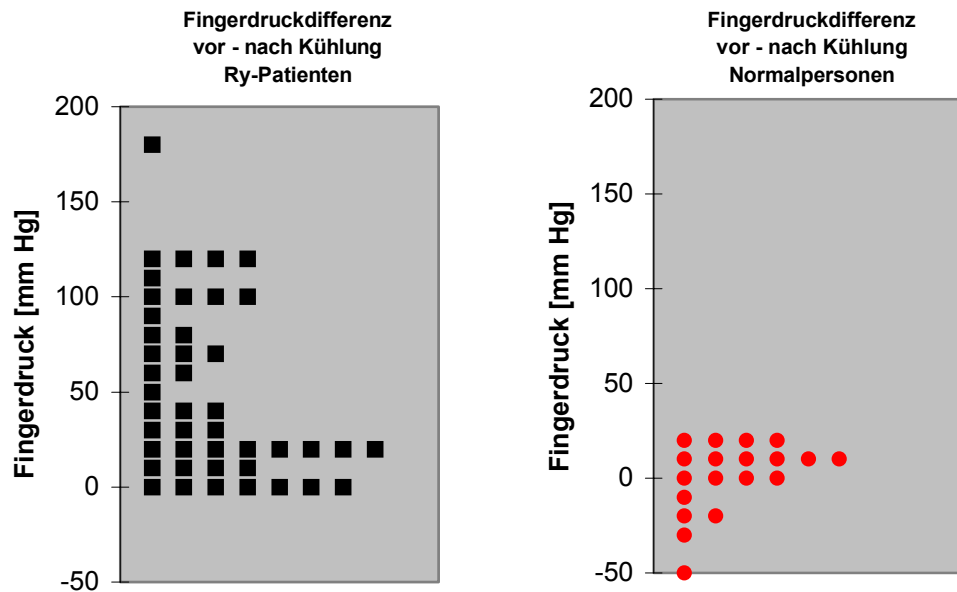


Abbildung 3-1: Differenz des systolischen Fingerarteriendrucks vor - nach Kälteprovokation (10 °C, 3 min). Anmerkung: negative Werte entsprechen einer Druckerhöhung nach Kühlung

Von den Einzelgruppen zeigte allein die Gruppe mit primärem Raynaud-Phänomen keinen deutlichen Unterschied vor vs. nach Kühlung zu den Normalpersonen, jedoch war auch hier ein tendenzieller Unterschied zu den Normalpersonen zu erkennen.

Bei den Patienten mit Vibrationssyndrom zeigte sich zwar ein deutlicher Unterschied der Differenz-Werte im Vergleich mit dem Kontrollkollektiv sowie ein signifikanter Unterschied der Werte vor vs. nach Kühlung ($p < 0,005$), jedoch waren die Werte vor Kühlung und die Werte nach Kühlung jeweils nicht deutlich verschieden von denen der Normalpersonen (Tabelle 3-1, Abbildung 3-2).

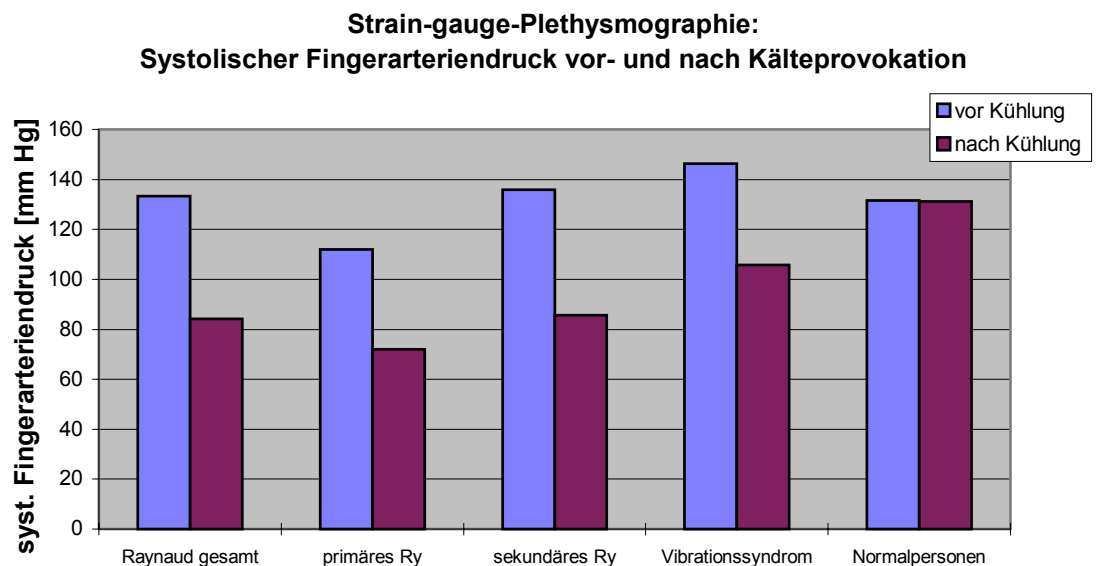


Abbildung 3-2: Messung des systolischen Fingerarteriendrucks mit Hilfe der Strain-gauge-Plethysmographie vor und nach Kälteprovokation (10 °C, 3 min)

Bei der Betrachtung verschiedener Schwellenwerte zur Diagnostik des Raynaud-Phänomens zeigt sich entsprechend der Literatur entnommenen und in der klinischen Praxis eingeführten Definitionen, daß der ideale Schwellenwert der Fingerdruckdifferenz vor- vs. nach Kühlung zur apparativen Diagnosesicherung eines Raynaud-Phänomens bei ≥ 30 mm Hg liegt. Ein Youden-Index von 0,57 weist auf eine relativ gute Trennschärfe im Vergleich zu niedrigeren oder höheren

Kapitel 3 - Ergebnisse

Schwellenwerten hin; jedoch wird bei einer Spezifität von 1,0 eine Sensitivität von nur 0,57 erreicht (s. Tabellen 3-2, 3-3, 3-4).

Tabelle 3-2: Trennschärfe des Kriteriums Fingerdruckdifferenz

vor - nach Kühlung ≥ 20 mm Hg in der Diagnostik des Raynaud-Phänomens

	Raynaud gesamt	sek. Raynaud-Ph.	Vibrationssyndrom	prim. Raynaud-Ph.
Sensitivität	0,75	0,72	0,67	1,0
Spezifität	0,79	0,79	0,79	0,79
Ppos	0,89	0,88	0,8	0,56
Pneg	0,58	0,58	0,65	1,0
Youden-Index	0,54	0,51	0,46	0,79

Tabelle 3-3: Trennschärfe des Kriteriums Fingerdruckdifferenz

vor - nach Kühlung ≥ 30 mm Hg in der Diagnostik des Raynaud-Phänomens

	Raynaud gesamt	sek. Raynaud-Ph.	Vibrationssyndrom	prim. Raynaud-Ph.
Sensitivität	0,57	0,56	0,42	0,6
Spezifität	1,0	1,0	1,0	1,0
Ppos	1,0	1,0	1,0	1,0
Pneg	0,5	0,52	0,58	0,90
Youden-Index	0,57	0,56	0,42	0,6

Tabelle 3-4: Trennschärfe des Kriteriums Fingerdruckdifferenz

vor - nach Kühlung ≥ 40 mm Hg in der Diagnostik des Raynaud-Phänomens

	Raynaud gesamt	sek. Raynaud-Ph.	Vibrationssyndrom	prim. Raynaud-Ph.
Sensitivität	0,5	0,51	0,33	0,6
Spezifität	1,0	1,0	1,0	1,0
Ppos	1,0	1,0	1,0	1,0
Pneg	0,46	0,5	0,54	0,90
Youden-Index	0,5	0,51	0,33	0,6

3.2 *Dynamische Kapillarmikroskopie*

Bei der dynamischen Kapillarmikroskopie fanden sich Unterschiede zwischen Patienten mit Raynaud-Phänomen und Normalpersonen hinsichtlich des Auftretens eines Flowstops und dessen Dauer. Hierbei war sowohl das Auftreten des Flowstops bei den Raynaud-Patienten deutlich häufiger (56,3 % Normalpersonen, 95,5 % Raynaud-Pat.) als auch die Flowstopdauer (mit Ausnahme der Patienten mit Vibrationssyndrom) deutlich länger (80,8 sek ± 60,0) als bei den Normalpersonen (22,2 sek ± 25,2). Die Detailergebnisse sind in Tabelle 3-5 und Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-5: Auftreten eines Flowstops nach Kälteprovokation

Normalpersonen	Raynaud gesamt	Vibrationssyndr.	sek. Raynaud-Ph.	prim. Raynaud-Ph
56,3 %	95,5 %	100 %	94,4 %	100 %

Tabelle 3-6: Dauer des Flowstops [sek]

Normalpersonen	Raynaud gesamt	Vibrationssyndr.	sek. Raynaud-Ph.	prim. Raynaud-Ph
22,2 ±25,2 (0-78 ; 8,0)	80,8 ±60,0 (0-180 ; 90,0)	45,3 ±42,5 (8-97 ; 38,0)	78,6 ±60,0 (0-180 ; 90,0)	90,3 ±68,0 (20-180 ; 80,5)

Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung (Bereich; Median)

Das Kriterium Flowstop nach Kühlung bietet im Ergebnis für die Diagnostik des Raynaud-Phänomens eine hohe Sensitivität, jedoch eine relativ geringe Spezifität (vgl. Tabelle 3-7). Vergleicht man die Werte der Flowstopdauer bei unterschiedlicher zugrundeliegender cut-off-line, kommt man zu dem Ergebnis, daß das diagnostische Diskriminationsvermögen für das Raynaud-Phänomen bei einer Flowstop-Dauer von ≥ 60 sek am besten ist (vgl. Tabellen 3-8 bis 3-10).

Tabelle 3-7: Trennschärfe des Kriteriums flow-stop: ja/nein in der Diagnostik des Raynaud-Phänomens

	Raynaud gesamt	Vibrationssyndrom	sek. Raynaud-Ph.
Sensitivität	0,95	1,0	0,94
Spezifität	0,44	0,44	0,44
Ppos	0,7	0,31	0,65
Pneg	0,88	1,0	0,88
Youden-Index	0,58	0,31	0,53

Tabelle 3-8: Trennschärfe des Kriteriums flow-stop \geq 50 sek. in der Diagnostik des Raynaud-Phänomens

	Raynaud gesamt	Vibrationssyndrom	sek. Raynaud-Ph
Sensitivität	0,67	0,5	0,65
Spezifität	0,81	0,82	0,82
Ppos	0,88	0,5	0,85
Pneg	0,56	0,82	0,6
Youden-Index	0,48	0,32	0,47

Tabelle 3-9: Trennschärfe des Kriteriums flow-stop \geq 60 sek. in der Diagnostik des Raynaud-Phänomens

	Raynaud gesamt	Vibrationssyndrom	sek. Raynaud-Ph
Sensitivität	0,68	0,5	0,67
Spezifität	0,94	0,94	0,94
Ppos	0,94	0,67	0,92
Pneg	0,68	0,88	0,71
Youden-Index	0,62	0,55	0,63

Tabelle 3-10: Trennschärfe des Kriteriums flow-stop \geq 70 sek. in der Diagnostik des Raynaud-Phänomens

	Raynaud gesamt	Vibrationssyndrom	sek. Raynaud-Ph
Sensitivität	0,57	0,25	0,59
Spezifität	0,91	0,91	0,91
Ppos	0,92	0,5	0,91
Pneg	0,53	0,77	0,59
Youden-Index	0,48	0,16	0,50

Bei ausgewählten Probanden und Patienten, bei denen eine besonders ruhige und artefaktfreie Videoaufzeichnung der dynamischen Kapillarmikroskopie vorlag, führten wir zusätzlich eine computergestützte Auswertung durch (n=5).

Hierbei war es erforderlich, daß sich zur Messung eine Kapillarschleife, deren Schenkel nicht morphologisch (z. B. im Sinne von Büschelkapillaren) verändert waren, während des gesamten Versuchszeitraumes im Gesichtsfeld des Mikroskops befand. Außerdem war eine Erkennung des kapillären Flow für das Computerprogramm nur dann möglich, wenn keine starken Bewegungsartefakte (z. B. Zittern) vorlagen und die Haut des Patienten/Probanden eine ausreichende Transparenz aufwies (vgl. Kapitel 2.3). Weitere Störfaktoren sind in Tabelle 3-11 aufgeführt.

Tabelle 3-11: Faktoren, die einer computergestützten Auswertung mit CapiFlow™ bei den untersuchten Patienten und Probanden entgegenstanden.

Störfaktoren	Patienten	Normalpersonen
starke Verhornung der Haut	7	-
Traumatisierung der Nagelfalzhaut	8	2
Fehlen von ausreichend geraden oder gut einsehbaren Kapillaren	10	5
Bewegungsartefakte durch starke Eigenbewegung / Zittern des Probanden	15	8
Störung der Kapillarmikroskopischen Aufnahme durch zeitgleiche LDF-Messung	1	2
Summe	41/44	17/19

Exemplarisch ist in Abbildung 3-3 eine kapillarmikroskopische Aufnahme dargestellt. Hier zeigte sich, daß es auch bei gut durchführbarer Messung zu deutlichen Lücken in der Aufzeichnung (automatische Artefaktelimination) kam. Insbesondere bei sehr langsamen Kapillarfluß war hier keine zuverlässige Messung möglich, wohingegen sich bei schnellem Kapillarfluß kaum Artefakte zeigten. Dadurch wird die genaue Ermittlung von Werten (z. B. Minimum nach Kühlung) deutlich erschwert bis unmöglich. Mit zunehmender Dauer der Messung wurde außerdem die Artefaktrate durch Bewegung des Patienten (z. B. Zittern) zunehmend höher. Aufgrund der geringen Zahl der Patienten mit hinreichend artefaktfreier Aufnahmequalität wurde auf eine statistische Darstellung der Ergebnisse verzichtet und es erfolgte hier lediglich die exemplarische Darstellung eines Einzelpatienten.

Kapitel 3 - Ergebnisse

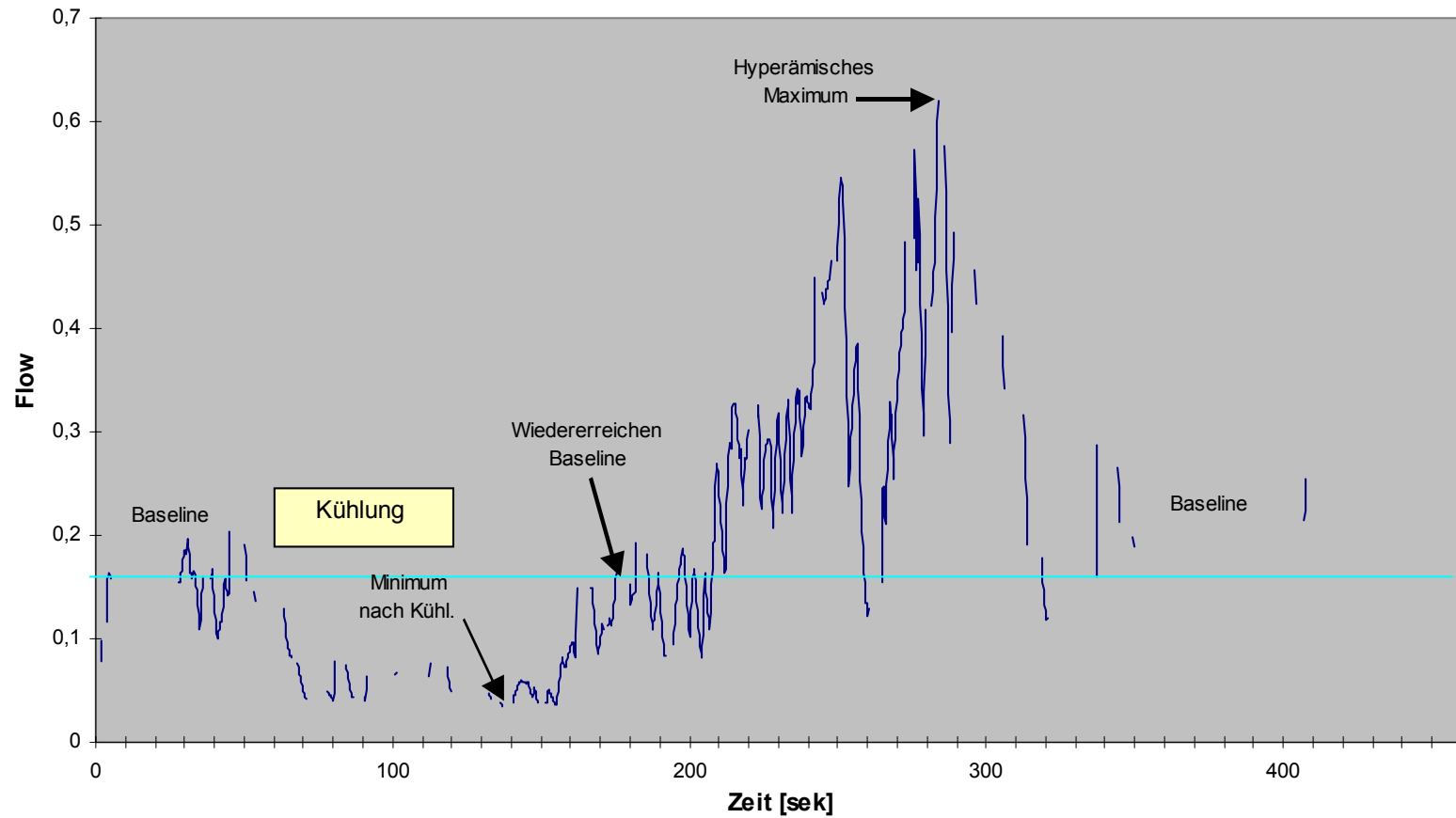


Abbildung 3-3: Darstellung einer kapillarmikroskopischer Messung in der computergestützten Auswertung. Der Kurvenverlauf ähnelt im Grundmuster dem der Laser-Doppler-Flowmessung (vgl. Kapitel 2.2 und 3.3). Die fehlenden Datenpunkte entsprechen Flußphasen, die vom Computerprogramm als zu artefaktreich identifiziert und automatisch eliminiert wurden.

3.3 Laser-Doppler-Flowmessung (LDF)

In der Laser-Doppler-Flowmessung (LDF) fand sich bei den Raynaud-Patienten eine verlängerte und verstärkte Flow-Minderung nach Kälteprovokation mit einer verstärkten und auch verlängerten Hyperämiephase im Vergleich mit den Normalpersonen. Abbildung 3-4 zeigt eine schematisierte Darstellung des LDF-Flußverhaltens nach Kälteprovokation von Raynaud-Patienten und Normalpersonen im Vergleich (siehe auch Tabellen 1-13 und 1-14).

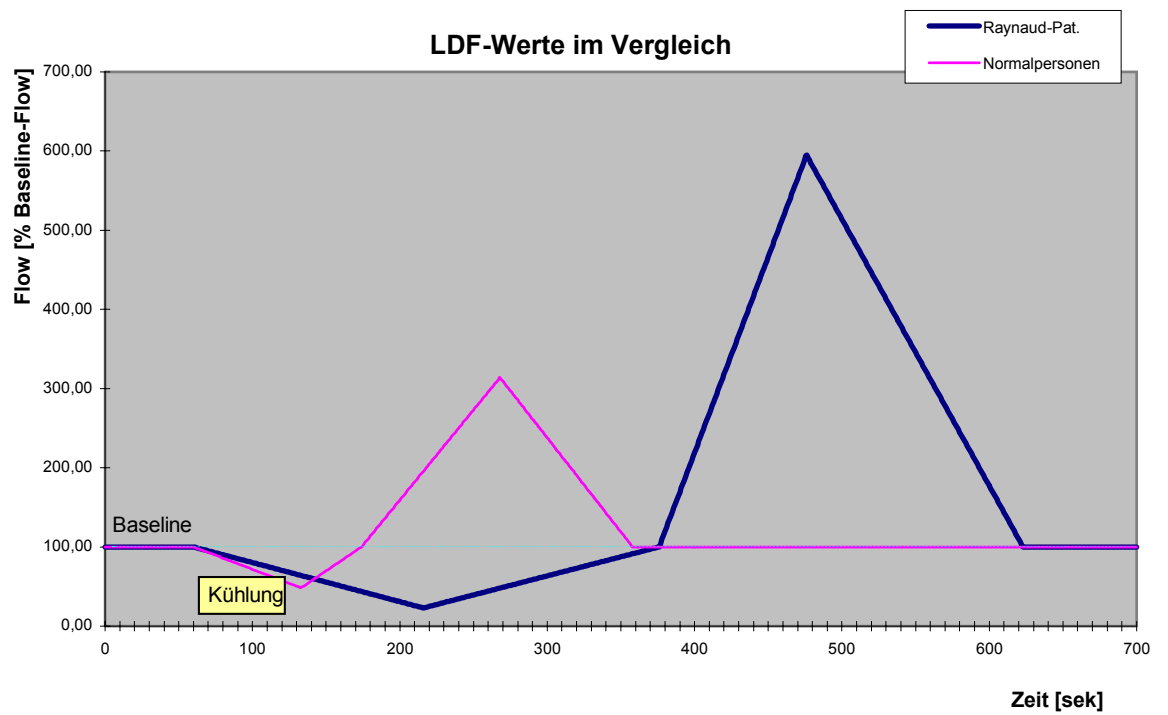


Abbildung 3-4: Schematische Darstellung der LDF- Werte bei Raynaud-Patienten und Normalpersonen; die Kühlung beginnt bei 60 sek und endet bei 120 sek; vgl. (27)

Betrachtet wurden außerdem die Zeiten, die bei den einzelnen Gruppen bis zum Erreichen bestimmter Werte, z. B. minimaler oder maximaler Flow-Wert, unterschiedlich lang waren (vgl. Abbildung 2-10, Tabelle 2-2). Während die Zeiten von Kühlbeginn bis zum niedrigsten Flow sowie von dort bis zum Wiedererreichen des Baseline-Flow bei den Patienten mit Raynaud-Phänomen deutlich länger waren als beim Normalkollektiv, ließen sich für die anderen Parameter keine deutlichen, aber zum Teil tendenzielle Unterschiede nachweisen (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: LDF-Zeitdifferenzen (dynamische Parameter) im Vergleich Raynaud-Patienten vs. Normalpersonen

	TminK (sek)	TMinK-Bw (sek)	TBw-HyMax (sek)	THyMax-Baseline (sek)
Raynaud-Patienten gesamt	100,0 (65,9 - 183,4)	99,4 (43,9 - 195,4)	76,4 (42,2 - 126,0)	90,4 (63,3 - 201,9)
primäres Raynaud-Phänomen	131,8 (46,2 - 207,6)	51,2 (24,9 - 107,5)	65,9 (37,2 - 124,5)	67,6 (36,7 - 94,7)
sekundäres Raynaud-Phänomen	100,0 (66,1 - 174,3)	110,4 (59,4 - 233,4)	81,4 (42,2 - 126,0)	98,6 (70,2 - 217,2)
Vibrations-syndrom	112,9 (41,6 - 153,0)	126,0 (99,4 - 480,0)	62,3 (12,4 - 83,2)	104,2 (83,0 - 249,7)
Normalpersonen	59,2 (47,0 - 83,9)	18,0 (6,4 - 37,6)	49,2 (9,6 - 146,2)	62,8 (33,0 - 94,6)

Angegeben sind Median, (Interquartilen-Range)

Bei der Anwendung des Parameters Zeit von der Kühlung bis zum Wiedererreichen des Baseline-Wertes (TminK-Bw) als diagnostisches Kriterium zur Objektivierung eines Raynaud-Phänomens ergeben sich in Abhängigkeit von der cut-off-line unterschiedlich aussagekräftige Ergebnisse (vgl. Tabelle 3-13). Legt man als Ausschlußkriterium für ein Raynaud-Phänomen $T_{minK-Bw} < 50$ sek fest, so ergibt sich ein Youden-Index von 0,66 und damit der aussagekräftigste cut-off-Wert.

Tabelle 3-13: Trennschärfe des Kriteriums der Zeit Kühlung - Wiedererreichen Baseline in der Diagnostik des Raynaud-Phänomens

Wiedererreichen Baseline	< 30 sek	< 40 sek	< 50 sek	< 60 sek
Sensitivität	0,83	0,74	0,74	0,70
Spezifität	0,58	0,75	0,92	0,92
Ppos	0,67	0,75	0,90	0,89
Pneg	0,77	0,74	0,77,8	0,75
Youden-Index	0,41	0,49	0,66	0,62

Betrachtet man die statischen Parameter Minimum nach Kühlung (MinK) und maximale Hyperämie (HyMax), so finden sich keine deutlichen Differenzen zwischen den Raynaud-Patienten und den Kontrollpersonen (siehe Tabelle 3-14). Der Kapillarfluss unterliegt bei allen untersuchten Personen einer großen individuellen Schwankungsbreite. Daher ist es nicht möglich, ein valides Kriterium zur Unterscheidung zwischen Normalpersonen und Raynaud-Patienten aufgrund der Kapillarflußgeschwindigkeit zu finden. Als auffällig ist jedoch die wesentlich breitere Streuung der Minimalwerte nach Kühlung bei den Normalpersonen zu werten.

Tabelle 3-14: Statische Parameter. Vergleich des minimalen Flow nach Kühlung und der maximalen Hyperämie bei Raynaud-Patienten vs. Normalpersonen

	Normalpersonen	Raynaud gesamt	sek. Raynaud-Ph.	Vibrationssyndr.
MinK [PU]	1,84 (1,21 – 5,90)	1,07 (0,32 – 2,64)	0,98 (0,26 – 1,85)	0,95 (0,24 – 1,61)
HyMax [PU]	10,5 (4,89 – 18,1)	12,6 (9,33 – 24,2)	12,5 (9,33 – 17,8)	11,5 (3,52 – 15,0)

PU = perfusion units
 Angegeben sind Median, (Interquartilen-Range).

3.4 Telethermographie

Die mit Hilfe der Telethermographie (TTh) gemessenen Fingertemperaturen waren bereits vor Kälteprovokation bei den Raynaudpatienten insgesamt mit 26,4 °C ($\pm 3,55$) deutlich niedriger als die der Normalpersonen mit 29,2 °C ($\pm 2,76$) (s. Abb. 3-5). Nach der Kühlung waren die Werte der Raynaud-Patienten mit 16,1 °C ($\pm 2,12$) deutlich tiefer als die der Normalpersonen mit 18,5 °C ($\pm 2,91$). Das Wiedererwärmungsverhalten der Subgruppen im Vergleich mit den Normalpersonen zeigen die Abbildungen 3-5 und 3-6. Die fehlende Deutlichkeit der Unterschiede im Wiedererwärmungsverhalten zwischen Patienten mit primärem Raynaud-Phänomen und Normalpersonen ist dabei am ehesten durch die niedrige Fallzahl bei den Patienten mit primärem Raynaud-Phänomen bedingt.

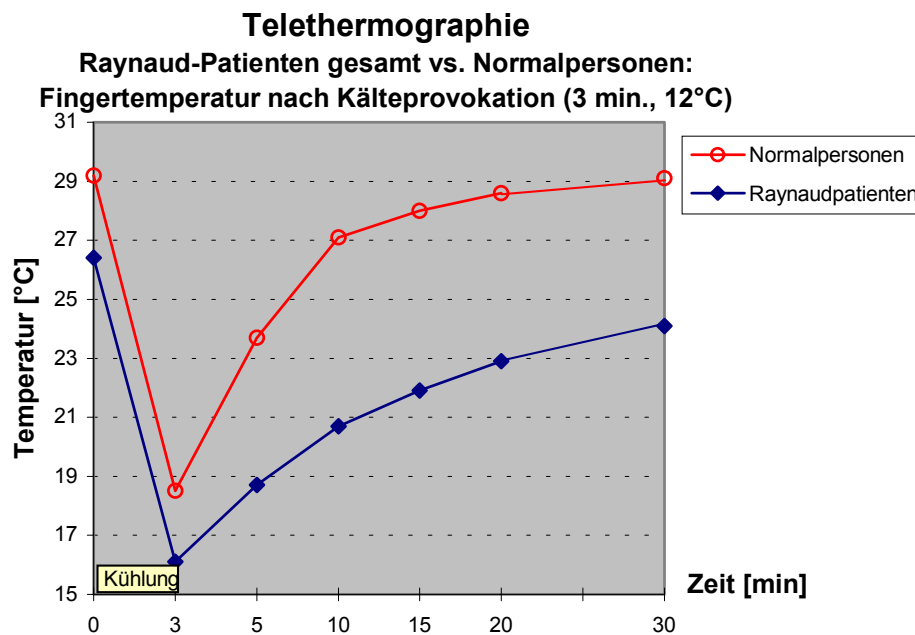


Abbildung 3-5: Messung der Fingertemperatur mit der Infrarottelethermographie vor und nach Kühlung (12 °C, 3 min) und während der Wiedererwärmungszeit.

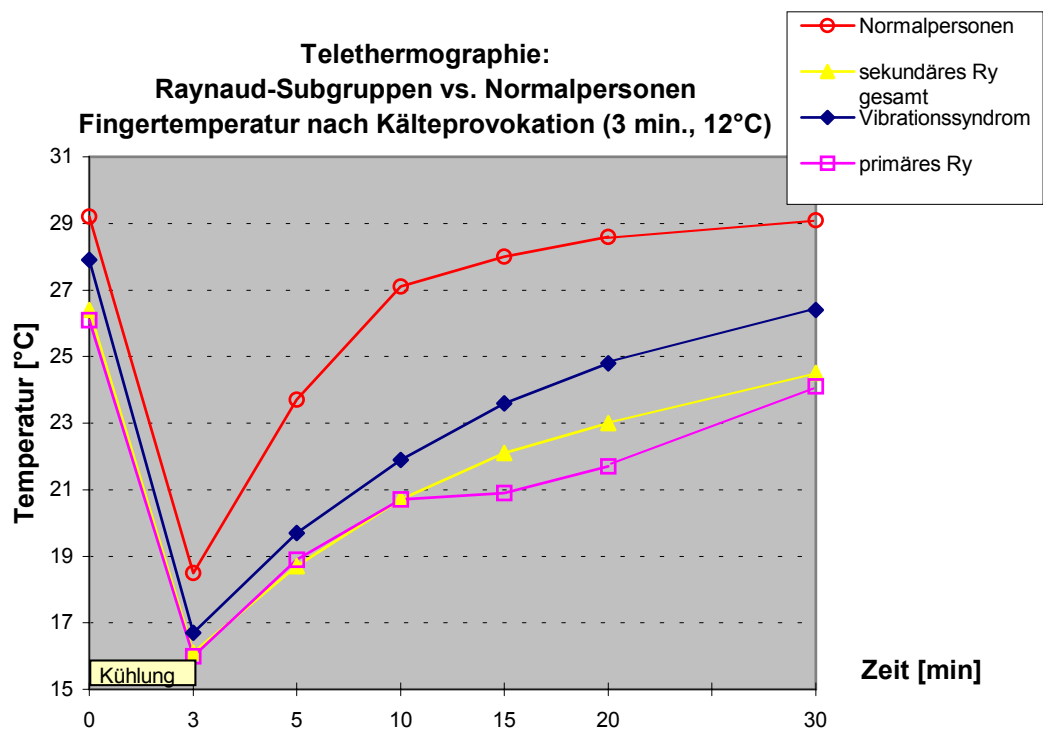


Abbildung 3-6: Messung der Fingertemperatur mit der Infrarottelethermographie vor und nach Kühlung (12 °C, 3 min) und während der Wiedererwärmungszeit

Die komplette Wiedererwärmung wurde von der Mehrzahl der Normalpersonen in 15 (66,7 %) bis 20 Minuten (75 %) erreicht. Nach 30 Minuten war die

Fingertemperatur von 91,7 % der Normalpersonen wieder auf den Ausgangswert angestiegen, dies traf jedoch nur auf 31,8 % der Raynaud-Patienten zu. Die Wiedererwärmungsraten der einzelnen Subgruppen zeigt Tabelle 3-15.

Tabelle 3-15: Wiedererwärmungsraten aller Finger in Beziehung zur Zeit

Zeit nach Kühlung [min]	Raynaud - Patienten				Normal- personen
	gesamt	primäres Ry-Ph.	Sekundäres Ry-Ph.	Vibrations- syndrom	
5	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
10	2,3 %	0 %	2,6 %	0 %	41,7 %
15	9,1 %	0 %	10,3 %	8,3 %	66,7 %
20	25 %	20 %	25,6 %	33,3 %	75 %
30	31,8 %	20 %	33,3 %	41,7 %	91,7 %
keine komplette Wieder- erwärmung	68,2 %	80 %	66,6 %	58,3 %	8,3 %

Definiert man die Zeit bis zur kompletten Wiedererwärmung für gesunde Probanden ≤ 15 min, erreicht man eine hohe Sensitivität (0,91) in der apparativen Objektivierung des Raynaud-Phänomens. Der Schwellenwert mit der besten Trennschärfe zur Diagnostik des Raynaud-Phänomens liegt bei einer Wiedererwärmungszeit ≥ 20 min. (Vgl. Tabelle 3-16).

Tabelle 3-16: Trennschärfe des Kriteriums der inkompletten Wiedererwärmung in der Diagnostik des Raynaud-Phänomens

	15 min nach Kühlung	20 min nach Kühlung	30 min nach Kühlung
Sensitivität	0,91	0,82	0,68
Spezifität	0,63	0,72	0,84
Ppos	0,85	0,88	0,91
Pneg	0,75	0,64	0,53
Youden-Index	0,54	0,55	0,52

Auch bei der Betrachtung der Temperaturunterschiede zwischen den einzelnen Fingern pro Messung als Homogenitätsmaß zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen Normalpersonen und Patienten mit Raynaud-Phänomen (s. Abbildung 3-7 und Abbildung 3-8). Die Werte 20 bis 30 Minuten nach Kühlung wiesen deutliche Unterschiede zwischen Patienten und Normalpersonen auf, insbesondere

bei den Patienten mit sekundärem Raynaud-Phänomen. Bereits vor der Kühlung waren die Temperaturunterschiede zwischen den einzelnen Fingern bei den Raynaud-Patienten deutlich höher als bei den Normalpersonen. Dies bedeutet, daß bereits in Ruhe die Finger von Patienten mit sekundärem Raynaud-Phänomen eine inhomogene Fingertemperatur aufweisen, die sich unter Kälteprovokation noch verstärkt. Ein Temperaturunterschied von mehr als 4°C zwischen den einzelnen Fingern 30 min. nach Kälteprovokation ist also ein deutlicher Hinweis auf das Vorliegen eines sekundären Raynaud-Phänomens; die beste Trennschärfe zwischen Raynaud-Patienten und Normalpersonen wird bei $\geq 5^{\circ}\text{C}$ Temperaturdifferenz zwischen den einzelnen Fingern erreicht (s. Tabelle 3-17).

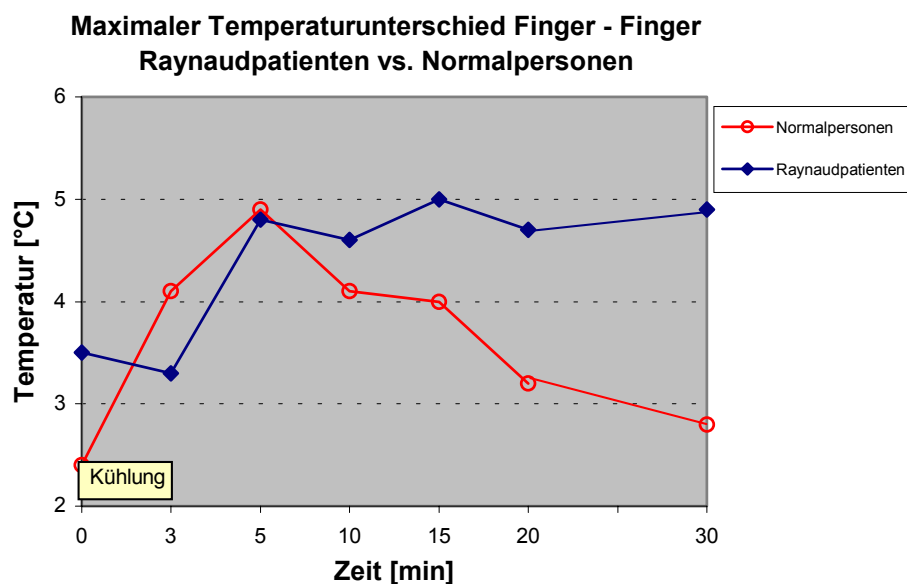


Abbildung 3-7: Maximaler Temperaturunterschied Finger - Finger vor und nach Kühlung (12 °C, 3 min) und während der Wiedererwärmungszeit

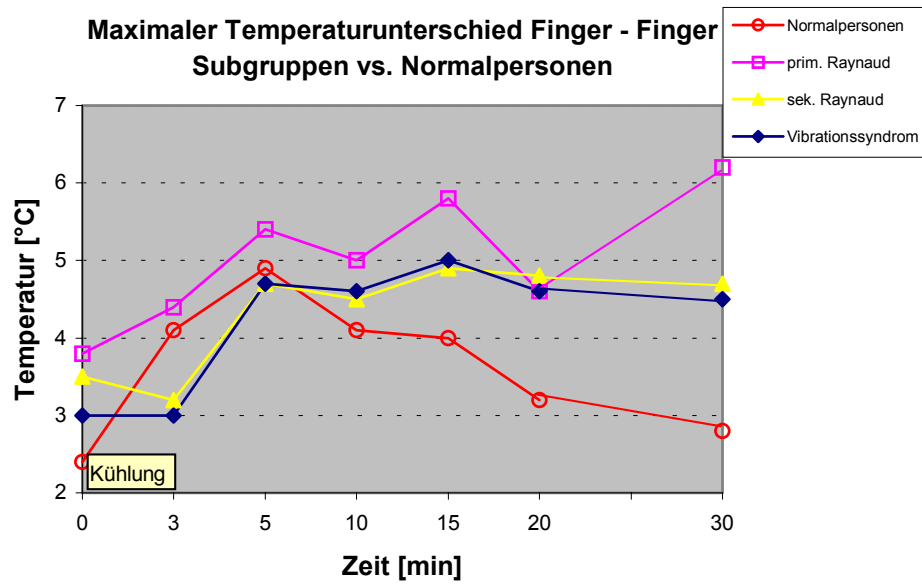


Abbildung 3-8: Maximaler Temperaturunterschied Finger - Finger vor und nach Kühlung (12 °C, 3 min) und während der Wiedererwärmungszeit

Tabelle 3-17: Trennschärfe des Kriteriums Maximaler Temperaturunterschied der einzelnen Finger 30 min. nach Kälteprovokation in der Diagnostik des sekundären Raynaud-Phänomens

Temperaturunterschied [°C]	≥3	≥4	≥5	≥6
Sens	0,45	0,63	0,62	0,38
Spez	0,79	0,78	0,84	0,95
pPos	0,83	0,84	0,86	0,94
pNeg	0,38	0,54	0,59	0,43
YI	0,24	0,41	0,46	0,33

4 Diskussion

4.1 Fingerdruckmessung (Strain-gauge-Plethysmographie)

In der Fingerdruckmessung zeigte sich bei den Raynaud-Patienten ein deutlich niedrigerer syst. Fingerarteriendruck nach Kälteprovokation sowie eine deutlich höhere Fingerdruckdifferenz vor vs. nach Kühlung im Vergleich mit den Normalpersonen. Der beste Schwellenwert zur Diagnostik des Raynaud-Phänomens lag bei ≥ 30 mm Hg. Keine Normalperson, jedoch 26 Patienten mit Raynaud-Phänomen (59%) wiesen eine Fingerdruckdifferenz vor- vs. nach Kühlung ≥ 30 mm Hg auf. Bei einigen Normalpersonen (n=5; 26%), jedoch bei keinem Raynaud-Patienten zeigte sich eine Erhöhung des syst. Fingerarteriendrucks nach Kälteprovokation.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen eine gute Diskriminationsfähigkeit der Strain-gauge-Plethysmographie zwischen den Gruppen der Normalpersonen und der Raynaud-Patienten. Ein Schwellenwert für die Fingerdruckdifferenz vor- vs. nach Kälteprovokation von ≥ 30 mm Hg bietet eine hohe Sensitivität zur Diagnostik des Raynaud-Phänomens; allerdings bei einer vergleichsweise geringen Spezifität, die zu einer falsch-negativen Diagnose bei etwa 40% der Patienten führt.

Die systolische Fingerarteriendruckmessung mittels Strain-gauge-Plethysmographie ist das älteste der hier verglichenen Untersuchungsverfahren zur apparativen Diagnostik des Raynaud-Phänomens. Seit der Entwicklung der Strain-gauge-Plethysmographie und ihrer Einführung in die Raynaud-Diagnostik in den siebziger Jahren hat sie sich in vielen Kliniken als Referenzverfahren etabliert (7, 53, 86, 87, 88). Betrachtet man die Ergebnisse verschiedener Arbeiten, stellt man jedoch fest, daß es bei Anwendung der gleichen Untersuchungstechnik in verschiedenen Studien zu bemerkenswerten Unterschieden im Ergebnis kommt (18, 64, 65, 87). Diese sind sicherlich in nicht unerheblichem Maße auf unterschiedliche Methoden bezüglich der Kühlung

zurückzuführen; in manchen Arbeiten wird nur ein Finger gekühlt, andere Autoren bevorzugen die gleichzeitige Ganzkörperkühlung. Sowohl die Kühltemperatur als auch die Kühlungszeit und die Umgebungstemperatur differieren zum Teil erheblich (vgl. Tabelle 4-1)

Tabelle 4-1: verschiedene Methoden der Kühlung bei der Strain-gauge-Plethysmographie in der Literatur

Autor	Umgebungs- temperatur	Kühlung: Temperatur und Dauer	Besonderheiten
Allen et al. (2)	1. Tag 24 °C, 2. Tag 20 °C	15 °C, 5 min, dann 10 °C, 5 min, dann (1.Tag) Raumkühlung auf 16 °C oder (2. Tag) Kühlung der ganzen Hand auf 12 °C	
Bennett et al. (8)	23 °C	15 °C, 5 min	
Carter et al. (18)	18 °C	10 °C, 6 min oder Absenkung der Temperatur von 30 °C in 5- oder 10 °C-Schritten bis auf 10 °C	zusätzlich Körperkühlung und Körpererwärmung
Cooke et al. (26)	23 °C	Erwärmung auf 42 °C, dann Abkühlung um 4 °C je 5 min bis 22 °C	zusätzlich Körperkühlung und Körpererwärmung
Duprez et al. (31)	keine Angaben	Erwärmung auf 40 °C, dann Abkühlung auf 30, 20, 10, 5 °C je 5 min	
Engelhart et al. (34)	keine Angaben	Erwärmung auf 38 °C, dann Abkühlung um 2-4 °C je min bis auf 10 °C	Wiederholung unter Körperkühlung
Kurozawa et al. (64)	26 °C	Erwärmung auf 35 °C, dann Abkühlung auf 10 °C für 5 min und 10 °C für 10 min	Wiederholung unter Körperkühlung
Nielsen (87)	keine Angaben	30, 20, 15, 10 °C je 5 min	

Bereits NIELSEN (87) stellt fest, daß die Sensitivität für das Erkennen eines Raynaud-Phänomens mittels der Strain-gauge-Plethysmographie bei nur 60 -70 %

liegt. Er führt dies auf eine große interindividuelle Variationsbreite der „kritischen“ Temperatur, bei der ein Arterienspasmus auftritt, sowie der Stimulierbarkeit des sympathischen Nervensystems zurück. Für eine klare Trennung zwischen Raynaud-Patienten und gesunden Personen schlägt NIELSEN eine Standardisierung der Kälteprovokation auf 15 °C mit gleichzeitiger Körperkühlung vor.

ALLEN et al. (2) fanden bei 28 Patienten mit Raynaud-Phänomen und 28 gesunden Normalpersonen nur ein falsch-negatives, sowie kein falsch-positives Ergebnis für das Auftreten eines Vasospasmus unter Kühlung. Diese recht gute Trennschärfe könnte jedoch außer von dem sehr aufwendigen Kühlungsverfahren (vgl. Tabelle 4-1) auch von dem untersuchten Patientengut abhängen. Bemerkenswert hierbei ist, daß dieses Ergebnis letztendlich nur bei zusätzlicher Kühlung der ganzen Hand mittels Kühlkompressen auf 12 °C erreicht wurde. Außerdem nahmen an dieser Studie, im Gegensatz zu der vorliegenden, überwiegend Patienten mit primärem Raynaud-Phänomen (n=22), sowie keine Patienten mit Vibrationssyndrom teil.

CARTER et al. (18) untersuchten eine Patientengruppe (n=162), die in der Verteilung der Ätiologie des Raynaud-Phänomens der von uns untersuchten Gruppe ähnlich ist (prim. Raynaud-Phänomen: n=22, sek. Raynaud-Phänomen: n=125, unklar: n=22). In dieser Studie trat ein signifikanter Abfall des systolischen Fingerarteriendrucks bei 80 % der Patienten auf, wenn lokale Kühlung mit Körperkühlung kombiniert wurde. Das im Vergleich zur vorliegenden Studie bessere Ergebnis der Trennung zwischen Raynaud-Patienten und Normalpersonen ist vermutlich auf die gleichzeitige Ganzkörperkühlung zurückzuführen, da es bei gleichzeitiger Ganzkörpererwärmung nicht zu einem signifikanten Abfall des syst. Fingerarteriendrucks bei Raynaud-Patienten kam.

KUROZAWA et al. (64) setzen den diagnostischen Grenzwert nach Kühlung auf 90 % der Ausgangswerte; hier wird bei Finger- und Körperkühlung eine Sensitivität von 0,81 und eine Spezifität von 0,90 erreicht. In einer weiteren

Arbeit (65), in der nur die Finger der Versuchspersonen gekühlt wurden, fanden KUROZAWA et al., daß es Überlappungen in den Ergebnissen der Patienten und der Normalpersonen gab (diagn. Grenzwert 80 %).

Aufgrund der Vielzahl verschiedener verwendeter Kühlmethoden in der Literatur wird eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse deutlich erschwert. Hier erscheint eine allgemein standardisierte Kühlmethode und -zeit wünschenswert, da das Kühlmedium, die Länge und Temperatur sowie der Umfang der Kühlung die Ergebnisse doch erheblich zu beeinflussen scheinen. Nach Durchsicht der Literatur und dem Vergleich mit der vorliegenden Studie kommt der Verfasser zu dem Ergebnis, daß bei alleiniger Fingerkühlung die Strain-gauge-Plethysmographie zwar bei Bestehen einer Fingerdruckdifferenz ≥ 30 mm Hg hilfreich zur Diagnose eines Raynaud-Phänomens sowie zur Verlaufsbeurteilung sein kann, jedoch kann sie nicht hinreichend sicher das Vorliegen eines Raynaud-Phänomens ausschließen. Eine gleichzeitige Körperkühlung, wie von einigen Autoren gefordert, bietet eine wesentlich bessere Trennschärfe, erfordert jedoch einen höheren Untersuchungsaufwand sowie ein höheres Maß an Unbequemlichkeit für den Patienten.

In der vorliegenden Form erscheint es als fraglich, die Strain-gauge-Plethysmographie als alleinige apparative Methode zu empfehlen. Die Messung aller zehn Finger ist relativ zeitaufwendig; eine Kühlung kann in der Regel im klinischen Routinebetrieb aus Zeitgründen nur an einem Finger stattfinden, der (nach dem Ergebnis der Anamnese sowie der ungekühlten Messung) subjektiv ausgewählt werden muß. Es besteht der Nachteil, daß durch die subjektive Auswahl des zu kühlenden Fingers die Gefahr besteht, pathologische Konditionen an anderen Fingern zu übersehen. Die Fingerdruckmessung kann jedoch als unterstützende Maßnahme in Zusammenhang mit den anamnestischen Angaben wertvolle Hinweise geben. Bei typischer Anamnese für ein Raynaud-Phänomen und negativem Ergebnis in der Fingerdruckmessung sind weitere diagnostische Schritte zur Ausschlußdiagnose indiziert. Bei etwa 60% der Patienten kann die Fingerdruckmessung unter Würdigung unserer Ergebnisse und in Kongruenz mit

der Literatur bei typischer Anamnese jedoch als beweisend für das Vorliegen eines Raynaud-Phänomens gelten.

4.2 Dynamische Kapillarmikroskopie

In der vorliegenden Studie zeigte sich ein deutlich häufigeres Auftreten eines Flowstops unter Kühlung sowie eine deutlich längere Flowstopdauer bei Patienten mit Raynaud-Phänomen im Vergleich mit den Normalpersonen (vgl. Kap. 3.2). Bei Anwendung des Schwellenwertes Flowstopdauer ≥ 60 sek zur Diagnose des Raynaud-Phänomens fand sich eine gute Trennschärfe in der Diskrimination von Normalpersonen und Raynaud-Patienten.

Nur bei besonders ausgewählten Patienten und Probanden konnte eine computergestützte Auswertung des kapillarmikroskopisch aufgezeichneten Flow mittels des Programms CapiFlow® durchgeführt werden. Die besondere Schwierigkeit lag darin, die Meßfenster über einer Kapillare zu plazieren, die während der gesamten Meßdauer vollständig und ohne Bewegungsartefakte im Gesichtsfeld verbleiben muß. Dabei kann bereits eine geringe Bewegung des Probanden dazu führen, daß die Kapillare von den Meßfenstern weg bewegt wird. Auch die im Programm integrierte Bewegungskorrektur-Automatik kann solche Artefakte nicht in ausreichendem Maße ausgleichen. Ein besonderes Problem der Software zeigte sich außerdem in der fehlenden Möglichkeit, einen Flowstop als solchen zu erkennen. Hier werden die Meßwerte - ebenso wie bei auftretenden Artefakten - automatisch eliminiert. Gelingt eine komplette Aufzeichnung der Flow-Kurve, so erhält man objektive Daten über den kapillären Flow. Insgesamt erscheint jedoch die CapiFlow®-gestützte Auswertung von Kälteprovokationstests aufgrund unserer Ergebnisse wegen ihrer Artefaktanfälligkeit in der gegenwärtig vorliegenden Form für die Raynaud-Diagnostik ungeeignet zu sein.

Unbestritten ist hingegen sicherlich der hohe diagnostische Stellenwert der rein qualitativen kapillarmikroskopischen Untersuchungsmethodik in der Differentialdiagnostik der Kollagenosen und zur Abgrenzung zwischen primärem

und sekundärem Raynaud-Phänomen (11, 67, 79, 103, 115). Hierbei dient insbesondere die morphologische Kapillardiagnostik zur Frühdiagnose von Erkrankungen des Sklerodermie-Formenkreises sowie zur Abgrenzung von Patienten mit primärem Raynaud-Phänomen, die typischerweise keinerlei morphologische Kapillarveränderungen aufzeigen. In der Regel erfordert das Verfahren eine gewisse Erfahrung des Untersuchers, um die Veränderungen beurteilen zu können (11), obwohl mittlerweile Hilfsmittel in Form von digitaler Bildverarbeitung beschrieben sind (84).

Die von MAHLER et al. (77) entwickelte Methode zur *dynamischen* Kapillarmikroskopie bietet den Vorteil einer Funktionsdiagnostik, die im Anschluß an eine morphologische Beurteilung der Kapillaren ohne größeren technischen Mehraufwand möglich ist. Hierzu ist lediglich eine Druckgasflasche mit CO_2 -Gas, verbunden mit einem Kupferrohr, notwendig (vgl. Kap. 2.3).

Bereits bei der Erstbeschreibung der dynamischen Kapillarmikroskopie im Jahre 1987 konnten MAHLER et al. zeigen, daß der Parameter „flow-stop“ ein sensitives Kriterium (Sensitivität 0,88; Spezifität 0,86) zur apparativen Objektivierung des Raynaud-Phänomens darstellt (77); diese Ergebnisse wurden durch nachfolgende Arbeiten untermauert (14, 75, 78). GASSER fand, daß die Ergebnisse der dynamischen Kapillarmikroskopie und insbesondere das Kriterium eines flow-stop gut reproduzierbar sind (39). Auch HAHN et al. (42) konstatieren eine gute Korrelation zwischen der Länge des Flowstop und dem Vorliegen vasospastischer Erkrankungen und sogar einen Zusammenhang zwischen dem Rückgang der Flowstopdauer und einer erfolgreichen vasospasmolytischen Therapie.

Die vorliegende Studie bestätigt die Ergebnisse dieser Arbeiten, wenngleich hier eine Diskrimination allein durch den Parameter "Flowstop ja/nein" nicht gelang. Durch die Einführung des Schwellenwertes Flowstop ≥ 60 sek. war jedoch eine gute Trennschärfe zu erreichen. Ein geringes Abweichen der Spezifität und Sensitivität nach unten im Vergleich zu früheren Studien (77, 14, 75, 78) könnte

auf unterschiedlich zusammengesetzte Patientenkollektive zurückzuführen sein. Das im Vergleich mit den Werten in der Literatur wesentlich häufigere Auftreten eines Flowstops bei über 50 Prozent der von uns untersuchten Normalpersonen läßt sich anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend klären; möglicherweise sind hier regionale klimatische Besonderheiten oder aber die unterschiedliche Definition des Begriffes Flowstop in den einzelnen Arbeiten ursächlich.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen den Nutzen der dynamischen Kapillarmikroskopie in der Diagnostik des Raynaud-Phänomens. Mit der dynamischen Kapillarmikroskopie kann das Raynaud-Phänomen nicht nur relativ sicher diagnostiziert und quantifiziert werden; sie ist auch gut zur regelmäßigen Verlaufsbeobachtung und Therapiekontrolle geeignet. Wendet man morphologische und dynamische Kapillarmikroskopie gemeinsam in der Diagnostik an, so erhält man gleichzeitig zwei aussagekräftige Parameter für das Vorliegen eines Raynaud-Phänomens. Daher ist diese Methode gut zur Durchführung eines klinischen Screening bei anamnestisch auftretenden „kalten Fingern“ verwendbar. Durch ein regelmäßiges follow-up sind außerdem Progredienz sowie Therapieerfolge zu erfassen und zu dokumentieren. Bei vorhandener Ausrüstung zur morphologischen Kapillarmikroskopie ist der finanzielle und technische Mehraufwand für die dynamische Kapillarmikroskopie zu vernachlässigen; der zeitliche Aufwand für die Untersuchung liegt mit maximal zehn Minuten im Vergleich zu anderen apparativen Untersuchungsmethoden relativ niedrig.

Bereits in früheren Arbeiten wurde die Flußgeschwindigkeit der (roten) Blutzellen gemessen (capillary blood cell velocity = CBV); wobei im Gegensatz zu der hier verwendeten „frame-to-frame“-Technik (vgl. Kap. 2.3) nicht selten eine sogenannte „flying-spot“-Technik verwendet wurde: die Geschwindigkeit eines Lichtpunktes wird so justiert, daß er der Geschwindigkeit des Blutflusses in der Kapillare entspricht (39, 42, 77). Dabei wurden meist gute und gut reproduzierbare Ergebnisse erzielt: MAHLER et al. heben hervor, daß zwar der

Test durch eine Reduzierung auf den Parameter Flowstop deutlich vereinfacht wird, jedoch könne man über die genaue Messung der Flußgeschwindigkeit eine objektive Dokumentation von Therapieerfolgen erreichen (77). Auch die Arbeitsgruppe um HAHN beschäftigte sich mit der Dokumentation und Objektivierung therapeutischer Erfolge mit Hilfe von CBV-Messung; hier kam man zu dem Ergebnis, daß die einfacher zu ermittelnde Flowstopdauer ebenso valide und reproduzierbar wie die schwieriger zu ermittelnde CBV ist (42). In einigen folgenden Arbeiten beschränkte man sich überwiegend auf eine Beschreibung des Flowstop und der Messung der Flowstopdauer und führte keine Flußgeschwindigkeitsmessung durch (75, 78, 28). Eine neue Kühlmethode durch eine automatisch kühlbare Fingerhalterung führte jedoch bei HAHN et. al. zu guten Unterscheidung zwischen Raynaud-Patienten und Normalpersonen mittels der CBV (43).

Zur Reduktion der Bewegungsartefakte stellt sich für die Zukunft die Frage, inwieweit eine liegende Position der Probanden während der Untersuchung die Ergebnisse verbessern kann; gegebenenfalls ließe sich auch durch eine Weiterentwicklung der Software eine Reduzierung der Artefaktrate erreichen. Auch die von HAHN et. al. entwickelte kühlbare Fingerhaltevorrichtung kann sicherlich zu einer besseren Aufzeichnungsqualität beitragen (43). Bei einigen Patienten und Probanden fällt es außerdem schwer, für die computergestützte Messung geeignete Kapillaren zu finden. Einerseits weist die Haut bei vielen Patienten starke Verhornungen auf, die eine Flow-Erkennung für CapiFlow deutlich erschweren, andererseits findet man beispielsweise bei ausgeprägten Büschelkapillaren keinen ausreichenden Platz zur Platzierung der Meßfenster. Durch eine verbesserte Vorbehandlung der Haut könnten hier möglicherweise noch günstigere Voraussetzungen geschaffen werden. Sowohl die Flying-Spot-Technik als auch die Frame-to-Frame-Technik sind stark Bewegungsartefakt-abhängig. Eine neuere Technologie scheint jetzt im Vergleich hierzu bessere Ergebnisse zu liefern (61).

4.3 Laser-Doppler-Flowmessung (LDF)

In der Laser-Doppler-Flowmessung (LDF) fand sich bei den Patienten mit Raynaud-Phänomen im Vergleich mit den Normalpersonen eine verlängerte sowie verstärkte Flow-Minderung nach Kälteprovokation; außerdem eine verstärkte und auch verlängerte Hyperämiephase. Die Zeit bis zum Erreichen des niedrigsten Flow nach Kühlung sowie die Zeit vom Beginn der Kühlung bis zum Wiedererreichen der Baseline waren bei den Raynaud-Patienten im Vergleich mit den Normalpersonen deutlich verlängert. Die statischen Parameter (niedrigster Flow nach Kühlung, maximaler Flow bei Hyperämie) waren nicht deutlich unterschiedlich, jedoch zeigte sich bei den Raynaud-Patienten ein tendentiell deutlich niedrigerer Flow nach Kühlung und ein höherer maximaler Flow bei Hyperämie im Vergleich zu den Normalpersonen. Obwohl eine beträchtliche interindividuelle Schwankung der Werte auftrat, läßt sich mit dem Schwellenwert *Zeit vom Beginn der Kühlung bis Wiedererreichen der Baseline < 50 sek.* relativ gut zwischen Patienten und Probanden unterscheiden (vgl. Kap. 3.3).

Der Laser-Doppler-Flowmessung (LDF) wird in der wissenschaftlichen Literatur seit zwei Jahrzehnten zunehmende Bedeutung in der mikrozirkulatorischen Diagnostik beigemessen, in der klinischen Praxis spielt sie jedoch nach wie vor kaum eine Rolle. HOLLOWAY und WATKINS zeigten bereits 1977, daß eine Korrelation zwischen LDF-Werten und dem kapillären Flow besteht (54). Im Vergleich mit der Xenon-clearance-Technik erwies sich die LDF (als nichtinvasives Verfahren) als einfacher durchführbar und bei vergleichbaren Ergebnissen nicht durch iatrogene Nebenwirkungen (Hyperämie durch Injektion) belastet.

Bei dem ermittelten LDF-Wert handelt es sich nach allgemeiner Auffassung um einen Misch-Flowwert, da bei einer Eindringtiefe des Lasers von ca. 1 mm nicht nur Kapillaren, sondern auch subpapilläre Plexus, Lymphgefäße etc. erfaßt werden.

Die LDF wird in der Literatur meist im direkten Vergleich mit anderen Methoden (besonders Kapillarmikroskopie) beurteilt. Es zeigt sich eine große Diskrepanz in den Ergebnissen, die von unterschiedlichen Faktoren, wie vom Untersuchungsablauf (z. B. lokale Kühlung der Haut oder Handkühlung im Wasserbad) oder vom Patientengut beeinflusst werden. BINAGHI et al. (11) beschreiben eine gute Korrelation zwischen kapillarmikroskopischer Messung und LDF; es wird jedoch darauf hingewiesen, daß jede Methode ihre Nachteile habe: Während bei der Kapillarmikroskopie das Ergebnis teilweise von der subjektiven Auswahl des untersuchten Gefäßes abhängig ist, kommen bei der LDF Summationseffekte aus Flow im subpalillären Plexus, shunt-flow und kapillärem Flow zum Tragen. Daher sehen BINAGHI et al. diese beiden Untersuchungsverfahren nicht als konkurrierende, sondern einander ergänzende Methoden an, die nebeneinander ihren diagnostischen Wert besitzen.

LÜTOLF et al. (75) fanden deutliche Unterschiede zwischen kapillarmikroskopischen und LDF-Untersuchungen, die sie auf die Möglichkeit zurückführen, daß bei lokaler Hautkühlung nur oberflächliche Kapillaren von einem Vasospasmus betroffen sind, die LDF- Messung, die auch tiefer liegende Gewebeschichten erfaßt, hiervon jedoch weniger beeinflusst bleibt. Als Schlußfolgerung wird ein alleiniger Einsatz der LDF in der Diagnostik des Raynaud-Phänomens als nicht sinnvoll erachtet, wenn nur eine Hautkühlung erfolgt. In einer Studie von HAHN et al. (42) wird angemerkt, daß bei Auseinanderliegen der mit den verschiedenen Techniken untersuchten Hautbezirke von ca. 5 mm das Ergebnis so stark variiere, daß ein direkter Vergleich nicht möglich sei . Auch werde die Verlangsamung des Flow nach Kühlung in der Kapillarmikroskopie deutlicher betont als in der LDF. Auch hier wird auf die größere Eindringtiefe der LDF (0,6 – 1,5 mm) hingewiesen und postuliert, daß die LDF bei alternativen Kühlungsverfahren mit der Kapillarmikroskopie vergleichbare Ergebnisse bieten könne.

HAHN et al. haben zur besseren Fingerkühlung bei gleichzeitig guter Fixierung des Fingers eine neue Fingerhaltevorrichtung entwickelt, die eine automatische Anpassung an die Fingertemperatur sowie genaue Kühlung und Temperaturkontrolle eines Fingers ermöglicht. Hier wurden in einer Studie an 9 Patienten und 9 Normalpersonen beste Ergebnisse in der Kapillarmikroskopie sowie der LDF bei einer Kühlungstemperatur von 12°C erreicht, was auf die einfachere und wesentlich genauere Kühlungsmethode zurückgeführt wird (43). Auch in einer weiteren Arbeit wurden diese Ergebnisse bestätigt; die etwas schlechtere Diskriminationsfähigkeit zwischen Patienten und Probanden in dieser Arbeit führen die Autoren auf die Kühlungstemperatur von 15°C zurück. Es wird wiederum eine Kühlungstemperatur von 12°C empfohlen (44).

CREUTZIG et al. (28) kommen zu dem Ergebnis, daß die LDF-Untersuchung – im Gegensatz zur Kapillarmikroskopie - bei der üblichen Kühlungsmethode keine ausreichende Unterscheidung zwischen Raynaud-Patienten und gesunden Probanden zuläßt. Dies steht im Widerspruch zu den in der vorliegenden Studie erzielten Ergebnissen. Allerdings konnten CREUTZIG et al. zeigen, daß sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten die Ergebnisse verschiedener Messungen im Abstand von Wochen nicht reproduzierbar waren. Daher stellt sich die Frage, inwiefern verschiedene Außentemperaturen, klimatische Einflüsse oder wechselnde Lebensumstände Einfluß auf die Messung sowie auf die Trennschärfe der Methode in der Diagnostik vasospastischer Syndrome haben.

Mit der Laser-Doppler-Flowmessung (LDF) können ohne besonderen zeitlichen Mehraufwand während der kapillarmikroskopischen Untersuchung objektive Meßdaten über den Flow im untersuchten Gebiet gewonnen werden. Durch eine Auswertung der gemessenen Zeiten läßt sich ein Raynaud-Phänomen gut apparativ objektivieren. Möglicherweise lassen sich die Ergebnisse bei Anwendung der von HAHN et. al (43) vorgeschlagenen Kühlungsmethode noch verbessern; auch könnten durch eine sichere Fixierung des Fingers bei liegender Position des Probanden Artefaktraten gesenkt werden. Ein Vorteil der LDF ist die Möglichkeit der computergestützten Auswertung und Analyse; hier bieten sich

weitere Möglichkeiten wie z.B. die Ermittlung von Flowmotion patterns (9, 99, 100).

4.4 Telethermographie

Die vorliegende Studie konnte zeigen, daß die Hauttemperatur sowohl vor als auch nach Kühlung bei den Raynaud-Patienten deutlich niedriger war als bei den Normalpersonen. Zudem war die Wiedererwärmungszeit bei den Raynaud-Patienten deutlich verlängert (vgl. Kap. 3.4). Zur Diagnostik bietet ein Schwellenwert für die Wiedererwärmungszeit von ≥ 20 min die beste Trennschärfe zwischen Patienten und Normalpersonen. Der maximale Temperaturunterschied zwischen den einzelnen Fingern ($\Delta_{max} Fi-Fi$) war 30 min. nach Kühlung bei Patienten mit sekundärem Raynaud-Phänomen deutlich höher als bei den Normalpersonen, was auf eine inhomogenere Wiedererwärmung der einzelnen Finger hinweist. Der Schwellenwert $\Delta_{max} Fi-Fi \geq 5^{\circ}C$ weist eine gute Diskriminationsfähigkeit zwischen Normalpersonen und Patienten mit sekundärem Raynaud-Phänomen auf.

In der Vergangenheit sind bereits verschiedene thermographische Untersuchungsverfahren beschrieben und in ihrem Nutzen zur Diagnostik des Raynaud-Phänomens bewertet worden. HAPPERSBERGER und HEIDRICH (55) erzielten unter Anwendung der Kontaktplattenthermographie mit der vorliegenden Arbeit vergleichbare Ergebnisse. Es wurden Richtwerte für eine normale Wiedererwärmungszeit von zehn bis 25 Minuten, abhängig von der Kühlungszeit und dem Geschlecht, ermittelt. Die Autoren postulieren, daß Überschreitungen der oberen Grenzwerte als pathologisch zu werten seien, und das Vorliegen vasospastischer Syndrome wahrscheinlich machen. Es wird jedoch darauf hingewiesen, daß die Diagnose eines Raynaud-Phänomens zusätzlich eine typische klinische Symptomatologie voraussetze.

Auch CARAMASCHI et al. (17) halten thermographische Verfahren - hier die Temperaturmessung mittels einzelner, an den Mittelphalangen der Versuchspersonen angebrachter Sensoren - für geeignet zur Diagnostik des Raynaud-Phänomens. Es konnte gezeigt werden, daß die Fingertemperaturen der Raynaud-Patienten in der Wiedererwärmungsphase signifikant niedriger waren als die der Normalpersonen. Die vorliegende Studie kann dieses Ergebnis für die Telethermographie bestätigen; die durchschnittliche Ausgangstemperatur der Finger der Raynaud-Patienten war auch hier deutlich niedriger als die der Normalpersonen, was sich während der Wiedererwärmung fortsetzt (Vgl. Kap. 3.4). Daher ist die Schlußfolgerung naheliegend, daß die Methode sich gut sowohl zur Diagnose des Raynaud-Phänomens als auch zur Kontrolle therapeutischer Interventionen eignet (17, 96).

Zu mit der vorliegenden Studie vergleichbaren Resultaten kamen auch O'REILLY et al. (90). Es wurden eine signifikant niedrigere basale Hauttemperatur sowie signifikant niedrigere Temperaturen nach Kühlung bei den Patienten mit Raynaud-Phänomen im Vergleich mit den Normalpersonen beobachtet. Außerdem wurden bei den Raynaud-Patienten signifikant verlängerte Wiedererwärmungszeiten gefunden. Die Autoren bewerten die Telethermographie als eine effektive Methode zur Diagnose des Raynaud-Phänomens und zur Dokumentation therapeutischer Interventionen.

HANSSLER et al konnten zeigen, daß eine direkte Korrelation zwischen arterieller Okklusion und der Hauttemperatur besteht, mit der Einschränkung, daß sich dies genaugenommen nur auf die thermoregulatorisch wirksamen Gefäße bezieht. Daher sprechen auch diese Ergebnisse für einen Nutzen der Telethermographie in der Raynauddiagnostik, da beim Raynaud-Phänomen eine gestörte Thermoregulation regelhaft auftritt. Es wird daher postuliert, daß hier eine aussagekräftige ergänzende Methode in der Diagnostik Raynaud-assoziiierter Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises vorliegt (45).

CLARK et al. bewerten als zusätzliches Kriterium in der telethermographischen Diagnostik des sekundären Raynaud-Phänomens die distal-dorsale Temperaturdifferenz. Die Hände von Patienten mit primärem Raynaud-Phänomen und Patienten mit systemischer Sklerose wurden bei einer Raumtemperatur von 30°C telethermographisch aufgenommen. Ein Temperaturunterschied von $> 1^{\circ}\text{C}$ zwischen Handrücken und Fingern (Finger kälter als dorsale Hand) wurde als prädiktiv für das Vorliegen von Kollagenosen gewertet (21). Möglicherweise wurden hier Mikrozirkulationsstörungen erfaßt, die den beschriebenen Temperaturdifferenzen zwischen den einzelnen Fingern nach Wiedererwärmung in der vorliegenden Studie (vgl. Abbildung 3-7, Tabelle 3-17) zumindest partiell nahekommen.

Auch in Bezug auf thermographische Untersuchungsverfahren findet man in der Literatur keine einheitlichen Kühlungstemperaturen und -zeiten (10, 17, 57, 109). HAPBERSBERGER und HEIDRICH empfehlen nach einem Vergleich verschiedener Kühlungstemperaturen und -zeiten eine Temperatur von 15 °C für 2 min Dauer (55). Auch frühere Arbeiten kommen zu dem Ergebnis, daß Kühlungstemperaturen von weniger als 10 °C keinen diagnostischen Vorteil bieten, und den Nachteil deutlicherer subjektiver Mißempfindungen bei den Patienten haben. Außerdem gibt es in der Literatur Berichte einer Vasodilatation unter Kälteeinfluß (sog. „hunting reaction“), die besonders bei kälteren Wassertemperaturen vorkommt (55, 70, 62, 112). Die in der vorliegenden Studie verwendete Kühlungstemperatur von 12 °C für 3 Minuten erwies sich als nützlich in der Diagnose des Raynaud-Phänomens; subjektive Mißempfindungen wurden von den Patienten selten geäußert.

Insgesamt zeigte sich die Telethermographie mit der verwendeten Kühlungsmethode als ein relativ einfaches, gut reproduzierbares sowie sicheres Verfahren zur Diagnose des Raynaud-Phänomens, das eine sensible Unterscheidung zwischen Patienten und gesunden Personen zuläßt. Zudem bieten sich vor allem Vorteile durch die Erfassung aller Finger in einem Untersuchungsgang. Die Temperaturdifferenzen zwischen den einzelnen Fingern während der

Wiedererwärmung können als zusätzlicher diagnostischer Anhaltspunkt für ein sekundäres Raynaud-Phänomen dienen (Vgl. Kap. 3.4, Abbildung 3-7 und Abbildung 3-8). Als weiterer Vorteil der Telethermographie zeigt sich, daß bereits eine visuelle Kontrolle möglich ist, die bei Verlaufskontrollen direkte Vergleiche ermöglicht. Durch die simultane Erfassung aller Finger vermeidet man, subjektiv oder zufällig einen Finger auszuwählen, an dem sich gerade während der Untersuchung keine Pathologika feststellen lassen; denn die asymmetrische und inhomogene Ausprägung der Symptome ist gerade ein wichtiges Charakteristikum des sekundären Raynaud-Phänomens.

4.5 Vergleich der Untersuchungsverfahren

4.5.1 Trennschärfe

Für den Vergleich der Trennschärfe der Methoden ist methodenkritisch zunächst einmal anzumerken, daß die absolute Trennung zwischen Raynaud und Nicht-Raynaud kaum möglich ist, da zum einen die Prävalenz der Raynaud-Phänomenologie in der Normalbevölkerung ein relevantes Ausmaß hat (vgl. Kap. 1-3) und zum anderen der Übergang zwischen einer normalen peripheren Zirkulation, dem Vorhandensein von „kalten Händen“ und „kalten Füßen“ sowie einer eindeutigen und ausgeprägten Symptomatologie von „Weißfingerattacken“ sicher im Einzelfall fließend sein kann, mithin a priori eine Grauzone der Erkrankungsabgrenzung vorausgesetzt werden muß. Dies ist sicher auch einer der wesentlichen Gründe, warum für die apparative diagnostische Objektivierung des Raynaud-Phänomens kein sog. „Goldstandard“ für die vorliegende Untersuchung zugrundegelegt werden kann. Diese Prämisse zu beachten, ist sicher eine wichtige Voraussetzung für die sinnvolle und korrekte Interpretation der in der vorliegenden Untersuchung erhaltenen Resultate.

Für alle bewerteten Untersuchungsverfahren ließen sich bestimmte Kriterien definieren, die bei *gruppenbezogener* Betrachtung eine jeweils deutliche und

klinisch relevante Differenz zwischen Raynaud-Patienten und solchen ohne Raynaud-Phänomen aufwiesen (vgl. Tabelle 4-2) .

Tabelle 4-2: Kriterien zur Differenzierung zwischen Raynaud-Phänomen und Nicht-Raynaud-Phänomen; Übersicht über die untersuchten Verfahren

	Fingerdruck-messung	Kapillarmikro-skopie	Laser-Doppler-Flowmessung	Telethermographie
Kriterien	Syst. Fingerarterien-druck nach Kühlung; Δ FD Vor-nach Kühlung;	Flowstop ja/nein; Flowstopdauer	Zeit bis zum Mini-mum nach Kühlung ; Zeit bis Wieder-erreichen Baseline	Fingertemperatur vor- und nach Kühlung; Fingertemp. 3 bis 30 min. nach Kühlung

Es ließen sich jeweils Schwellenwerte definieren, die eine hinreichende Trennschärfe zur Diagnostik des Raynaud-Phänomens ergaben. Dabei liegt der jeweils beste Youden-Index (vgl. Kap. 2.6) als Performancemaß der Methodentrennschärfe bei allen Untersuchungsverfahren zwischen 0,55 und 0,66 (vgl. Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Überblick über die Ergebnisse der Schwellenwertbestimmung zur Diagnostik des Raynaud-Phänomens in den unterschiedlichen Untersuchungsverfahren (vgl. Kap. 3)

	Fingerdruck-messung	Kapillarmikro-skopie	Laser-Doppler-Flowmessung	Telethermographie
Schwellenwert	Δ FD Vor-nach Kühlung \geq 30 mmHg	Flowstop \geq 60 sek.	Wiedererreichen Baseline \geq 50 sek.	Wiedererwärmung > 20 min.
Sensitivität	0,57	0,68	0,74	0,82
Spezifität	1,0	0,94	0,92	0,72
Bester Youden-Index	0,57	0,62	0,66	0,55

Die beste Gesamt-Performance in der Diagnostik des Raynaud-Phänomens bietet gemäß dem Verfahren des besten Youden-Index die Laser-Doppler-Flowmessung (YI=0,66), gefolgt von der Kapillarmikroskopie (YI=0,62). Beide Verfahren erzielen eine gute Trennschärfe zwischen Raynaud-Patienten und Normalpersonen und sind gemäß dem Kriterium des besten Youden-Index der Fingerdruckmessung und der Telethermographie überlegen.

Die Ergebnisse zeigen sehr deutlich, daß es von der grundsätzlichen Fragestellung abhängt, welches Verfahren für die apparative Objektivierung des Raynaud-Phänomens eingesetzt werden sollte. Ist das Ziel der Ausschluß eines Raynaud-Phänomens, so ist die Fingerdruckmessung mit dem Kriterium des Druckabfalls von < 30 mm Hg zum Ausschluß eines Raynaud-Phänomens gut geeignet; ist gleichzeitig hohe Sensitivität *und* Spezifität gefordert, so ist in der recht einfach durchzuführenden Laser-Doppler-Flowmessung eine suffiziente Nachweismethodik zu sehen. Ist hingegen eine sichere Beurteilung *aller* Finger und eine exakte differenzierte Dokumentation gefordert, so bietet sich, beispielsweise für Begutachtungsfälle, die Telethermographie an.

4.5.2 Methodenvergleiche unter Berücksichtigung des technischen, finanziellen und zeitlichen Aufwandes

Alle verwendeten Untersuchungsgeräte sind Spezialgeräte, die in Kliniken (oder Praxen) ohne angiologische Fachabteilung normalerweise nicht vorhanden sind. In jedem Fall sind die Anschaffungskosten vor dem Hintergrund von Budgetkürzungen und Kosteneinsparungen ein wichtiges Argument für oder gegen eine Untersuchungsmethode. Auch der technische und zeitliche Aufwand für den Untersucher unterscheidet sich bei den verglichenen Methoden. Die geschätzten Anschaffungskosten und der zeitliche Aufwand für Untersuchung und Auswertung sind in Tabelle 4-4 dargestellt.

Tabelle 4-4: Benötigte Geräte für die einzelnen Untersuchungsverfahren, ungefähre Anschaffungskosten und zeitlicher Aufwand für Untersuchung und Auswertung

	Fingerdruckmessung	Kapillarmikroskopie	LDF	Telethermographie
Benötigte Geräte	Strain-gauge-Plethysmograph mit Kühlungsvorrichtung	Lichtmikroskop mit Beleuchtung, Videokamera mit Timer und Kontrollmonitor; Kühlungsvorrichtung	Laser-Doppler-Flowmeter mit geeigneter Meßsonde, Kühlungsvorrichtung; evtl. Computer	Infrarotkamera mit Kontrollmonitor, Computer und Drucker
Anschaffungskosten (ca.) [DM]	42.000,-	45.000,-	20.000,-	70.000,-
Zeitlicher Aufwand gesamt (Untersuchung + Auswertung)	20 min.	30 min.	20 min.	45 min.

Es bleibt nun abhängig von den örtlichen Voraussetzungen abzuwägen, welche Untersuchungsmethoden einsetzbar sind und unter welchen Kriterien man die einzelnen Verfahren bewertet (vgl. auch Kapitel 4.5.1).

Die Fingerdruckmessung hat bei durchschnittlichem Zeitaufwand in der Diagnostik den Nachteil der geringen Sensitivität. Die kapillarmikroskopische Untersuchung hat dagegen den Vorteil, daß sie gleichzeitig als dynamisch quantifizierendes sowie als morphologisch deskriptives Verfahren einsetzbar ist. Somit bietet sie die Möglichkeit, ein Raynaud-Phänomen apparativ zu sichern und gleichzeitig morphologische Hinweise für ein sekundäres Raynaud-Phänomen (z. B. Makrokapillaren) nachzuweisen. Da die Anschaffungskosten der Untersuchungsausrüstungen für Kapillarmikroskopie und Fingerdruckmessung etwa gleichauf liegen, könnten hier leichte Vorteile für die Kapillarmikroskopie gesehen werden. Zu berücksichtigen ist dabei allerdings, daß die Auswertung der morphologischen Kapillarmikroskopie durch einen erfahrenen Arzt erfolgen muß, wohingegen alle anderen Untersuchungsverfahren von medizinischem Assistenzpersonal durchgeführt werden können.

Die Telethermographie ist das teuerste und zeitaufwendigste der bewerteten Untersuchungsverfahren. Sicher nicht zuletzt aus diesen Gründen ist sie als Untersuchungsmethode in der Raynaud-Diagnostik nicht weit verbreitet. Vorteile des Verfahrens sind die Möglichkeit der gleichzeitigen Messung aller Finger sowie die Dokumentation in Form von Isothermenbildern, die eine nachträgliche Beurteilung (z. B. im Rahmen von retrospektiven Studien) jederzeit erlauben. Eine deutlich inhomogene Wiedererwärmung und eine stark verlängerte Wiedererwärmungszeit sprechen für ein sekundäres Raynaud-Phänomen. Aus den genannten Gründen eignet sich die Telethermographie zusammenfassend weniger für die Primärdiagnostik, als für wissenschaftliche oder gutachterliche Fragestellungen, z. B. bei der Begutachtung zur Anerkennung eines Vibrationssyndroms als Berufskrankheit.

Der Zeitaufwand inklusive Auswertung der LDF-Untersuchung ließe sich für die klinische Routine auf ca. 20 min. beschränken, so daß sie, ebenso wie die Kapillarmikroskopie für ein Patientenscreening geeignet erscheint. Bei im Vergleich mit der Kapillarmikroskopie geringeren Anschaffungskosten und ähnlichem Untersuchungsaufwand zeigte sich eine gute diagnostische Trennschärfe zwischen Raynaud-Patienten und Gesunden. Somit stellt die LDF als einfach anzuwendende und sensitive wie auch ausreichend spezifische Methode eine zeit- und kostengünstige Alternative zu den anderen bewerteten Verfahren für die klinische Routinediagnostik des Raynaud-Phänomens dar.

4.5.3 Schlußfolgerungen

Die vorliegenden Ergebnisse konnten Stärken und Schwächen der einzelnen untersuchten Diagnoseverfahren beim Raynaud-Phänomen klar herausarbeiten. Dabei zeigte sich, daß die Fingerdruckmessung bei hoher Spezifität nicht ausreichend sensitiv ist, um ein Raynaud-Phänomen sicher auszuschließen. Die dynamische Kapillarmikroskopie zeigt sich als einfach anzuwendende und sichere Methode, die auch im Sinne eines Screening bei anamnestischem Raynaud-Phänomen geeignet erscheint. Besonders attraktiv erscheint dabei die Möglichkeit der kapillarmorphologischen Diagnostik mit der gleichen Technik. Die computergestützte kapillarmikroskopische CBV-Messung war in der angewendeten Form dagegen viel zu anfällig für Artefakte und für den klinischen Routinebetrieb insgesamt sicher ungeeignet. Die Laser-Doppler-Flowmessung zeigte eine gute diagnostische Trennschärfe bei in der Relation niedrigeren Anschaffungskosten und begrenzter Untersuchungszeit. Die Telethermographie bietet bei guten diagnostischen Ergebnissen den Vorteil, daß in einem Untersuchungsgang alle Finger untersucht werden können. Außerdem sind die Isothermenbilder leicht auszuwerten und eignen sich gut zur Dokumentation und Verlaufsbeobachtung. Nachteilig sind hier der hohe Anschaffungspreis und der Zeitaufwand. Synoptisch erscheinen insbesondere die dynamische Kapillarmikroskopie und die Laser-Doppler-Flowmessung für die Routinediagnostik am besten geeignet zu sein und sollten daher verstärkt Verwendung finden.

5 Literatur

1. Allen EV, Brown GE
Raynaud's disease: a critical review of minimal requisites for diagnosis
Am J Med Sci 183 (1932), 187 - 200
2. Allen JA, Devlin MA, McGrann S, Doherty CC
An objective test for the diagnosis and grading of vasospasm in patients with Raynaud's syndrome
Clin Sci 82 (1992), 529 - 534
3. Arbeitsgruppe Sklerodermie
Klinik der progressiven systemischen Sklerodermie (PSS)
Hautarzt 37 (1986), 320
4. Azuma T, Ohhasi T, Sauaguchi M
An approach to the pathogenesis of white finger induced by vibratory stimulation: Acute but sustained changes in vascular responsiveness of canine hindlimb to noradrenaline
Cardiovasc Res 14 (1980), 725
5. Barlow T
Three cases of Raynaud's disease
Trans Clin Soc 16 (1883), 179-188
6. Bartelink ML, Wollersheim H, van de Lisdonk E, Spruijt R, van Weel C
Prevalence of Raynaud's phenomenon.
Neth J Med 41(1992), 149-52
7. Bell G, Nielsen PE, Lassen NA, Wolfson B
Indirect measurement of systolic blood pressure in the lower limb using a mercury in rubber strain gauge
Cardiovasc Res 7 (1973), 282
8. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM
Symptoms of Raynaud's Syndrome in Patients with Fibromyalgia. A study utilizing the Nielsen test, digital photoplethysmography and measurements of platelet alpha 2-adrenergic receptors
Arthritis Rheum 34 (1991), 264 - 269
9. Bertuglia S, Leger P, Colantuoni A, Coppini G, Bendayan P, Boccalon H
Different flowmotion patterns in healthy controls and patients with Raynaud's phenomenon
Technol Health Care 7 (1999), 113-23
10. von Bierbrauer A, Schmidt JA, von Wichert P
Die Infrarottelethermographie in der Diagnostik des Vibrationssyndroms
Med Klin 89 (Suppl 1994), 114

11. Binaghi F, Filiberto C, Alessandro M, Franco P
Correlations among capillaroscopic abnormalities, digital flow and immunologic findings in patients with isolated Raynaud's phenomenon
Int Angiol 11 (1992), 186 - 194
12. Bollinger A, Butti P, Barras JP, Trachsler H, Siegenthaler W
Red blood cell velocity in nailfold capillaries of man, measured by a television microscopy technique
Microvasc Res 7 (1974), 61 - 72
13. Bollinger A, Schlumpf M
Finger blood flow in healthy subjects of different age and sex and in patients with primary Raynaud's disease
Acta chir scand Suppl 42 (1976) 465
14. Bollinger A, Mahler F, Meier B
Velocity patterns in nailfold capillaries of normal subjects and patients with Raynaud's disease and acrocyanosis
Bibl Anat 16 (1977), 142-145
15. Bovenzi M
Autonomic stimulation and cardiovascular reflex activity in the hand-arm vibration syndrome
Kurume Med 337 (1990), 85-94
16. Brotzu G, Falchi S, Mannu B, et al
The importance of presynaptic beta receptors in Raynaud's disease
J Vasc Surg 9 (1989), 767-771
17. Caramaschi P, Codella O, Poli G, Perbellini L, Biasi D, Bambara LM, et al
Use of Computerized Digital Thermometry for Diagnosis of Raynaud's Phenomenon
Angiology (1989), 863 - 871
18. Carter SA, Dean E, Kroeger EA
Apparent finger systolic pressures during cooling in patients with Raynaud's syndrome
Circulation 77 (1988), 988 - 996
19. Caspary L, Schmees C, Schoetensack I, Hartung K, Stannat S, Deicher H, et al
Alterations of the nailfold capillary morphology associated with Raynaud's phenomenon in patients with systemic lupus erythematosus
J Rheum 18 (1991), 559
20. Clark S, Campbell F, Moore T, Jayson MI, King TA, Herrick AL
Laser doppler imaging--a new technique for quantifying microcirculatory flow in patients with primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis
Microvasc Res 57 (1999), 284-91
21. Clark S, Hollis S, Campbell F, Moore T, Jayson M, Herrick A
The "distal-dorsal difference" as a possible predictor of secondary Raynaud's phenomenon
J Rheumatol 26 (1999), 1125-8

22. Cleophas TJM
Adrenergic receptor agonists and antagonists in Raynaud's syndrome
Thesis, Nijmegen, The Netherlands (1983)
23. Cleophas TJM
Systemic autoimmune disease and Raynaud's phenomenon: A common, immunological mediated, vascular basis?
Neth I Med 28 (1985), 142-143
24. Cleophas TJM, NiemeyerMG
Raynaud's Syndrome, an Enigma After 130 Years
Angiology (1993), 196 - 209
25. Coffman JD
Raynaud's Phenomenon
Hypertension 17 (1991), 593 - 602
26. Cooke JP, Creager MA, Osmundson PJ, Sheperd JT
Sex Differences in Control of Cutaneous Blood Flow
Circulation 82 (1990), 1607 - 1615
27. Creutzig A
Raynaud-Syndrom
in: Alexander K(ed)
Gefäßkrankheiten
München, Wien, Baltimore. Urban und Schwarzenberg (1993), 611 - 625
28. Creutzig A, Hiller S, Appiah R, Thum J, Caspary L
Nailfold capillaroscopy and laser Doppler fluxmetry for evaluation of Raynaud's phenomenon: how valid is the local cooling test?
VASA 26 (1997), 205 - 209
29. Droste H, Wollersheim H, Reyenga J, et al
Vascular and humoral sympathetic nervous system reactivity during mental arithmetic in primary Raynaud's phenomenon.
Int Angiol 9 (1990), 84-89
30. Dupius H
IV – 3.4. Erkrankungen durch Hand-Arm-Schwingungen
In: Konietzko, Dupius
Handbuch der Arbeitsmedizin, S.1 – 11, Stand 1998
31. Duprez D, De Buyzere M, Vandenbroeck P, De Meester M, Lamon MC, Clement DL
Examination of Raynaud's Phenomenon in Traumatic Vasospastic Disorders
Angiology (1992), 142 - 146
32. Engelhart M, Kristensen JK
Raynaud's phenomenon in normal women
Angiology 36 (1985), 88-95

33. Engelhart M, Kristensen JK
Color changes during Raynaud's phenomenon and finger blood supply during direct and indirect cooling procedures
Clin Exp Dermatol 12 (1987), 339-342
34. Engelhart, M, Seibold JR.
The Effect of Local Temperature Versus Sympathetic Tone on Digital Perfusion in Raynaud's Phenomenon
Angiology 40 (1990), 715 - 723
35. Engelhart M
The effect of sympathetic blockade and cooling in Raynaud's phenomenon
Clin Physiol 10 (1990) 131
36. Fessel WJ
Rheumatology for Clinicians
Stratton, New York (1975), 214
37. Fraenkel L, Zhang Y, Chaisson CE, Maricq HR, Evans SR, Brand F, Wilson PW, Felson DT
Different factors influencing the expression of Raynaud's phenomenon in men and women
Arthritis Rheum 42 (1999), 306-10
38. Freedman RR, Sabharwal SC, Desai N, Wenig P, Mayes M
Increased alpha-adrenergic responsiveness in idiopathic Raynaud's disease
Arthr and Rheum 32 (1989), 61 - 65
39. Gasser P
Capillary Blood Cell Velocity in Finger Nailfold: Characteristics and Reproducibility of the Local Cold Response
Microvasc Res 40 (1990), 29 - 35
40. Gautherie M
Clinical studies of the vibration syndrome using a cold stress test measuring finger temperature
Cent Eur J Public Health 3 (1995), 5 - 10
41. Gelber AC, Wigley FM, Stallings RY, Bone LR, Barker AV, Baylor I, Harris CW, Hill MN, Zeger SL, Levine DM
Symptoms of Raynaud's phenomenon in an inner-city African-American community: prevalence and self-reported cardiovascular comorbidity
J Clin Epidemiol 52 (1999), 441-6
42. Hahn M, Klyszcz T, Junger M, Rassner G
Local cold exposure test as a therapy control in patients with Raynaud's phenomenon: comparison between laser Doppler fluxmetry and simultaneous red blood cell velocity measurements in nailfold capillaries
Br J Dermatol 133 (1995), 704 - 709

43. Hahn M, Klyszcz T, Bohnenberger G, Junger M
A new technique for controlling the finger skin temperature in microcirculatory research demonstrated in a local cold stress test in healthy controls and patients with Raynaud's phenomenon
Int J Microcirc Clin Exp 16 (1996), 16-22
44. Hahn M, Hahn C, Junger M, Steins A, Zuder D, Klyszcz T, Buchtemann A, Rassner G, Blazek V
Local cold exposure test with a new arterial photoplethysmographic sensor in healthy controls and patients with secondary Raynaud's phenomenon
Microvasc Res 57 (1999), 187-98
45. Hanssler L, Hendricks O, Ranft J, Blank M
Reaktive Hyperämie nach arterieller Okklusion: Vergleich der Infrarot-Tele-Thermographie und der Laser-Doppler-Fluxmetrie
Vasa 24 (1995), 148 - 154
46. Happersberger R, Heidrich H
Kontaktplattenthermographie mit Kälteprovokationstests in der Diagnostik des Raynaud-Phänomens
VASA 19 (1990), 112 - 118
47. Harada N, Kondo H, Kimura K
Assessment of autonomic nervous function in patients with vibration syndrome using heart rate variation and plasma cyclic nucleotides
Br J Ind Med 47 (1990), 263-268
48. Harada N, Nakamoto M, Kohno H, et al
Hormonal responses to cold exposure in subjects with vibration syndrome
Kurume Med J 37 (1990), 45-52
49. Harada N, Ueda A, Takegata S
Prevalence of Raynaud's phenomenon in Japanese males and females
J clin Epidemiol 44 (1991), 649
50. Heslop J, Coggon D, Acheson ED
The prevalence of intermittent digital ischemia (Raynaud's phenomenon) in a general practice
J R Coll Gen Pract 33 (1983), 85
51. Heidrich, H.
Raynaud's Syndrome - Analysis and Problems
in: Heidrich H (ed): Raynaud's phenomenon
Bad Oeynhausen, TM-Verlag (1979), 15 - 17
52. Heidrich H
Das Raynaud-Syndrom
Dtsch Ärztebl 90 (1993), 2214 - 2219

53. Hirai M, Nielsen SL, Lassen NA
Blood Pressure Measurement of All Five Fingers by Strain Gauge Plethysmography
Scand J clin Lab Invest 36 (1976), 627 - 632
54. Holloway GA, Watkins DW
Laser Doppler Measurement of Cutaneous Blood Flow
J Invest Dermatol 69 (1977), 306 - 309
55. Hutchinson J
Raynaud's phenomenon
Med Press Circ 122 (1901), 403-405
56. Inaba R, Maeda M, Fujita S, Kashiki N, Komura Y, Nagata C, Yoshida H, Mirbod SM, Iwata H, Shikano Y, et al
Prevalence of Raynaud's phenomenon and specific clinical signs related to progressive systemic sclerosis in the general population of Japan.
Int J Dermatol 32 (1993), 652-5
57. Jayanetti S, Smith CP, Moore T, Jayson MI, Herrick AL
Thermography and nailfold capillaroscopy as noninvasive measures of circulation in children with Raynaud's phenomenon
J Rheumatol 25 (1998), 997-9
58. Jamieson GG, Ludbrook J, Wilson A
Cold hypersensitivity in Raynaud's phenomenon
Circulation 44 (1971), 254 - 264
59. Kaji H, Bossnev W, Honma H, Yasuno Y, Kobayashi T, Saito K, Fujino A
Re-evaluation of capillaroscopy of finger nailfold in vibration-exposed workers
Cent Eur J Public Health 3 (1995), 34 - 36
60. Keenan EJ, Porter JM
Alpha 2-adrenergic receptors in platelets from patients with Raynaud 's syndrome
Surgery 94 (1983), 204 – 210
61. Klyszcz T, Junger M, Jung F, Zeintl H
Cap Image - ein neuartiges computerunterstütztes Videobildanalysesystem für die dynamische Kapillarmikroskopie
Biomed Tech (Berl) 42 (1997), 168 - 175
62. Krähenbühl B
La maladie de Raynaud
Rev Prat 31 (1981), 4009
63. Krasemann PH
Untersuchungsmethoden bei peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen unter besonderer Berücksichtigung der Thermographie
Med Monatsschr 27 (1973), 53 - 54

64. Kurozawa, Y, Nasu Y, Nose T
Diagnostic value of finger systolic blood pressure in the assessment of vasospastic reactions in the finger skin of vibration-exposed subjects after finger and body cooling
Scand J Work Environ Health 17 (1991), 184 - 189
65. Kurozawa, Y, Nasu Y, Oshiro H
Finger Systolic Blood Pressure Measurements after Finger Cooling Using the Laser-Doppler Method for Assessing Vibration-Induced White Finger
J O M 34 (1992), 683 - 686
66. Langeron, P, Crocchel, L.
The Concept of Raynaud's Phenomenon
in: Heidrich H (ed): Raynaud's phenomenon
Bad Oeynhausen, TM-Verlag (1979), 25 - 30
67. Lee P, Sarkozi J, Bookman AA, Keystone EC, Armstrong SK
Digital blood flow and nailfold microscopy in Raynaud's phenomenon
J Rheum 13 (1986), 564 - 569
68. Leppert J, Aberg H, Ringqvist I, Sörensson S
Raynaud's phenomenon in a female population: prevalence and association with other conditions
Angiology 38 (1987), 871
69. Lewis T
Experiments relating to the peripheral mechanism involved in spasmodic arrest of the circulation in the fingers, a variety of Raynaud's disease
Heart 15 (1929), 7-20
70. Lewis T
Observations upon the reactions of the vessels of the human skin to cold
Heart 15 (1930), 177
71. Lewis T, Pickering GW
Observations upon maladies in which the blood supply to digits ceases intermittently or permanently, and upon gangrene of digits; observations relevant to so-called "Raynaud's disease"
Clin Sci 1 (1934), 327
72. Lewis T, Pochin EE
Effects of asphyxia and pressure on sensory nerves
Clin Sci 3 (1938) 141
73. Leyhe A
Das sekundäre Raynaud-Syndrom beim Vibrationssyndrom
Dtsch Med Wschr 111 (1986), 871
74. Lindblad LE, Ekenvaill L, Etzell BM, et al
Adrenoceptors in Raynaud's disease
J Cardiovasc Pharmacol 14 (1989), 881-885

75. Lütolf O, Chen D, Zehnder T, Mahler F
Influence of Local Finger Cooling on Laser Doppler Flux and Nailfold Capillary Blood Flow Velocity in Normal Subjects and in Patients with Raynaud's Phenomenon
Microvasc Res 46 (1993), 374 - 382
76. Mahler F
Raynaud-Symptomatik: Diagnostik und Therapie
Therapeutische Umschau 42 (1985), 671 - 677
77. Mahler F, Saner H, Boss C, Annaheim M
Local Cold Exposure Test for Capillaroscopic Examination of Patients with Raynaud's Syndrome
Microvasc Res 33 (1987), 422 - 427
78. Mahler F, Saner H, Würbel H, Flammer J
Local cooling test for clinical capillaroscopy in Raynaud's phenomenon, unstable angina, and vasospastic visual disorders
VASA 18 (1989), 201 - 204
79. Maricq HR, LeRoy EC, D'Angelo WA, Medsger TA Jr, Rodnan GP, Sharp GC, et al
Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders
Arthritis Rheum 23 (1980), 183 -189
80. Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, Keil JE, Franco A, Drouet P, Poncot OC, Maines MV
Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: Charleston, SC, USA, vs Tarentaise, Savoie, France.
J Rheumatol 20 (1993), 70-6
81. Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, Keil JE, Palesch Y, Biro C, Vionnet-Fuasset M, Jiguet M, Valter I
Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison
J Rheumatol 24 (1997), 879-89
82. Matoba T, Ishitake T
Cardiovascular reflexes during vibration stress
Kurume Med J 37 (1990), 61-71
83. McGrath MA, Peck R, Penny R
Raynaud's disease: Reduced hand blood flows with normal blood viscosity
Aust N Z J Med 8 (1978), 126 - 131
84. Michoud E, Poensin D, Carpentier PH
Digitized nailfold capillaroscopy
Vasa 23 (1994), 35-42
85. Mirbod SM, Yoshida H, Komura Y, Fujita S, Nagata C, Miyashita K, Inaba R, Iwata H
Prevalence of Raynaud's phenomenon in different groups of workers operating hand-held vibrating tools
Int Arch Occup Environ Health 66 (1994), 13-22

86. Nielsen PE
Digital blood pressure in patients with peripheral arterial disease
Scand J clin Lab Invest 36 (1976), 731
87. Nielsen SL
Raynaud phenomena and finger systolic pressure during cooling
Scand J clin Lab Invest 37 (1978), 765 - 770
88. Nielsen SL
Finger Systolic Pressure in Raynaud's Phenomenon during Cooling
In: Heidrich H (ed): Raynaud's phenomenon
Bad Oeynhausen, TM-Verlag (1979), 53 - 56
89. Olsen N, Nielsen SL
Prevalence of primary Raynaud phenomena in young females
Scand J clin Lab Invest 37 (1978), 761 - 764
90. O'Reilly D, Taylor L, el-Hadidy K, Jayson MI
Measurement of cold challenge responses in primary Raynaud's phenomenon and
Raynaud's phenomenon associated with systemic sclerosis
Ann Rheum Dis 51 (1992), 1193-6
91. Patri B, Vayssairat M, Guilmot JL, Mathieu JF, Lienard M, Housset E, et al.
[Raynaud's syndrome in lumberjacks using chain saws. Epidemiology, clinical and
capillaroscopic findings]
J Mal Vasc 10 (1985), 259 - 263
92. Peacock JH
A comparative study of the digital cutaneous temperature and hand flow in the normal
hand, primary Raynaud's disease and primary acrocyanosis
Clin Sci 18 (1959), 25 - 30
93. Pringle R, Walder DM, Weaver JPA
Blood viscosity and Raynaud's disease
Lancet 1 (1965), 1086 - 1089
94. Raynaud M
De l'asphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités
Thesis, Paris, France, 1862
95. Riera G, Vilardell M, Vaque J, Fonollosa V, Bermejo B
Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Spanish population.
J Rheumatol 20 (1993), 66-69
96. Roeser BE, Stary A, Rüping KW
Zur Diagnostik und Therapie des Raynaud-Phänomens bei beruflich bedingtem
Vibrationstrauma
Derm Beruf Umw 3 (1989), 78 - 81

97. Schmidt JA
Beitrag zur Definition des Raynaud-Syndroms
VASA, Suppl 45 (1995), 99
98. Schmidt JA, von Bierbrauer A, von Wichert P
Funktionsdiagnostik in der Angiologie
Internist 36 (1995), 18 - 28
99. Schmidt JA, Borgström P, Bruttig SP, Fronck A, Intaglietta M
Vasomotion as a Flow-Dependent Phenomenon
Prog Appl Microcirc
Basel, Karger, 20 (1993), 34 - 51
100. Schmidt JA, Borgström P, Allegra C, Intaglietta M
Vasomotion during conditions of reduced tissue-perfusion
In: Boccalon, H.: Vascular Medicine
Elsevier Science Publishers (1993), 541 - 546
101. Schnabel A, Gross WL
Raynaud-Syndrom
Internist 36 (1996), 867 - 879
102. Taylor W
Vibration white finger: a newly prescribed disease
Brit med J 291 (1985), 921
103. Tektonidou M, Kaskani E, Skopouli FN, Moutsopoulos HM
Microvascular abnormalities in Sjogren's syndrome: nailfold capillaroscopy.
Rheumatology 38 (Oxford, 1999), 826-30
104. Thulesius O
Pathophysiological Aspects of Raynaud's Syndrome
in: Heidrich H (ed): Raynaud's phenomenon
Bad Oeynhausen, TM-Verlag (1979), 45 - 51
105. Valter I, Maricq HR
Prevalence of Raynaud's phenomenon in 2 ethnic groups in the general population of
Estonia
J Rheumatol 25 (1998), 697-702
106. Vanhoutte PM, Janssens WJ
Thermosensitivity of cutaneous vessels and Raynaud's disease.
Am Heart J 100 (1980), 263-268
107. Vayssairat M, Patri B, Guilmot JL, Housset E, Dubrisay J
Capillaroscopy in vibration disease
Nouv Presse Med 42 (1982), 3111 - 3115

108. Walmsley D, Goodfield MJD
Evidence of an abnormal peripherally mediated vascular response to temperature in Raynaud's phenomenon
Brit J Rheumatol 29 (1990), 181
109. Weidinger P
Plate Thermography for the Therapy Control and Diagnosis of Raynaud's Syndromes
In: Heidrich H (ed): Raynaud's phenomenon
Bad Oeynhausen, TM-Verlag (1979), 241 - 245
110. Weinrich MC, Maricq HR, Keil JE, McGregor AR, Diat F
Prevalence of Raynaud phenomenon in the adult population of South Carolina
J clin Epidemiol 12 (1990), 1343
111. Wollersheim H, Cleophas T, Thien T
The role of the sympathetic nervous system in the pathophysiology and therapy of Raynaud's phenomenon
Vasa Suppl 18 (1987), 54 – 63
112. Wouda AA
Raynaud's phenomenon
Acta med scand 201 (1977), 519
113. Wouda AA, Kallenberg CGM, Wesseling H, Banga JD (eds.)
Raynaud's phenomenon
Vasa Suppl 18 (1985)
114. Youden WJ
Index for rating diagnostic tests
Cancer (1950), 32 - 35
115. Yu H-S, Yang S-A, Chen G-S, Ho S-T
Effects of Temperature on Cutaneous Microcirculation in Vibration Syndrome
Microvasc Res 42 (1991), 51 - 59

Meine akademischen Lehrer

Meine Akademischen Lehrer waren die Damen und Herren in Marburg:

Arnold, Aumüller, Basler, Baum, v.Bierbrauer, Engel, Eschenbach, Fruhstorfer, Ganz, Gemsa, Geus, Görg, Gotzen, Gressner, Griss, Gröne, Habermehl, Happle, Hilgermann, Huffmann, Joseph, Katschinski, Kern, Kleinsasser, Klenk, Klose, Krause, Kretschmer, Kroh, Kroll, Kuni, Lang, Lennartz, Maisch, Mannherz, Netter, Nies, Noll, Pohlen, Portig, Richter, Riedmiller, Rothmund, Schachtschabel, Schmidt, Schüffel, Schulz, Seyberth, Siegrist, Stinner, Thomas, Töllner, Ulmar, Vohland, Voigt, Werner, v.Wichert, Wiegandt, Zelder.

6 Danksagung

Diese Arbeit entstand während meiner Tätigkeit als Doktorand in der Abteilung Medizinische Poliklinik im Medizinischen Zentrum für Innere Medizin der Philipps Universität Marburg.

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Privatdozent Dr. Axel von Bierbrauer für die Auswahl des Themas und die gute Betreuung. Er führte mich in die Anwendung der Untersuchungs- und Auswertungsmethoden ein, stand mir mit Rat und Tat zur Seite und hatte immer ein offenes Ohr für meine Anliegen und Probleme.

Dem ehemaligen Leiter der Abteilung, Prof. Dr. Peter von Wichert, gilt mein Dank für die gute Ausstattung der Labors und die angenehmen Arbeitsbedingungen.

Des weiteren möchte ich Privatdozent Dr. Jörg André Schmidt und Dr. Lennart Knaack für die Einarbeitung in die Methoden der Kapillarmikroskopie, der Laser-Doppler-Flowmessung und des Computerprogramms CapiFlow danken. Auch den MTAs der Abteilung Poliklinik, Herrn Elmar Feuring und Herrn Heinz-Dieter Weidenhausen gilt mein Dank für die Einarbeitung in die Methoden der Telethermographie und der Fingerdruckmessung sowie für die Unterstützung in der Terminplanung und die vielen kleinen Hilfen und Handreichungen, ohne die diese Arbeit kaum möglich gewesen wäre.

Außerdem danke ich meiner Frau Katja, die mir nicht nur emotionalen Rückhalt gab, sondern auch Problemlösungen und Ideen beisteuerte, sowie meiner Tochter Lea für die Rücksichtnahme während der Zeit, die ich für die Versuchsdurchführung und -auswertung sowie der Niederschrift meiner Dissertation benötigte. Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern, meinen Großeltern und meinem Bruder danksagen, die mir jede erdenkliche Unterstützung, die zum Erfolg der Arbeit beitragen konnte, zukommen ließen. Hier sind besonders meine Mutter Ulrike Schilk hervorzuheben, die sich neben all den anderen Hilfestellungen die Zeit nahm, die Arbeit korrekturlesen, sowie mein Vater Rüdiger Schilk, der mir bei Layout und Druck behilflich war.