

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Bestimmung der akralen Wiedererwärmung zur Diagnose
des Raynaud- Phänomens bei systemischer Sklerodermie und
dessen Dynamik unter milder, serieller Infrarot- A-
Ganzkörperhyperthermie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin
Berlin

von

Stefan Wittstock

aus Rostock

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. W. Sterry

2. Prof. Dr. med. J. C. Simon

3. Prof. Dr. med. C. C. Zouboulis

Datum der Promotion: 15.12.2006

Für Anne.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	6
1.1. Das Raynaud- Phänomen bei systemischer Sklerodermie	6
1.1.1. Ätiologie und Pathogenese	6
1.1.2. Diagnose und Klassifikation	9
1.1.3. Therapie des Raynaud- Phänomens	12
1.2. Infrarot- A- Hyperthermie	13
1.3. Zielstellung	15
2. MATERIAL UND METHODEN	17
2.1. Milde Infrarot- A- Ganzkörperhyperthermie mittels IRATHERM® 1000	17
2.1.1. Infrarot- A- Hyperthermie	17
2.1.2. Milde Infrarot- A- Ganzkörperhyperthermie	19
2.1.3. IRATHERM® 1000	19
2.2. Messung der akralen Wiedererwärmung mittels des Dousensors	22
2.3. Visuelle Analog- Skala	24
2.4. Studiendesign	25
2.5. Patienten	27
2.6. Statistik	29
3. ERGEBNISSE	30
3.1. Patientendaten	30
3.2. Evaluation des Duosensors anhand der retrospektiven Datenanalyse	32
3.2.1. τ - Werte bei gesunden Probanden	32
3.2.2. Sensitivität und Spezifität des τ - Wertes für die Diagnose des Raynaud- Phänomens	33
3.3. Einfluss der Infrarot- A- Hyperthermie auf das Raynaud- Phänomen	36
3.3.1. Veränderung des τ - Wertes unter Infrarot- A- Hyperthermie	36

3.3.2.	Die Visuelle Analog- Skala unter Infrarot- A- Hyperthermie	41
3.4.	Effekte der Infrarot- A Hyperthermie auf Blutdruck und Sauerstoffsättigung	43
3.5.	Ergebnisse der Blutuntersuchungen und der Lungenfunktionsmessungen	43
4.	DISKUSSION	45
4.1.	Güte des Duosensors zur Erfassung des Raynaud- Phänomens	45
4.2.	Therapie des Raynaud- Phänomens bei systemischer Sklerodermie mittels milder Ganzkörper- Infrarot- A- Hyperthermie	48
4.3.	Die Infrarot- A- Hyperthermie und ihre Effekte auf Blutdruck, Lungenfunktion und Blutbild	56
4.4.	Limitationen der Studie	58
5.	ZUSAMMENFASSUNG	60
6.	LITERATUR	62
7.	VERZEICHNIS VERWENDETER ABKÜRZUNGEN	71
8.	DANKSAGUNG	72
9.	LEBENS LAUF	73
10.	ERKLÄRUNG AN EIDES STATT	74

5. Zusammenfassung

Die systemische Sklerodermie ist eine seltene generalisierte Erkrankung der Haut, die durch eine Überproduktion von Kollagen verursacht ist und in einer vermehrten Fibrosierung endet. Darüber hinaus sind unter Anderem Affektionen des Gastrointestinaltraktes, der Lungen, der Nieren und der Gelenke vorzufinden. Die häufigste Begleiterscheinung stellt jedoch das Raynaud- Phänomen dar. Die Ätiologie dieses Symptoms sowie die der zugehörigen Grundkrankheit sind noch weitgehend unklar. Vasoregulatorische Dysfunktionen, Endothelläsionen, verschiedenste Entzündungsmediatoren sowie oxidativer Stress scheinen dafür verantwortlich zu sein. Ebenso heterogen wie die Ansätze bezüglich der Pathogenese ist auch die Studienlage zur Behandlung dieses Leidens. So kommen Kalzium- Kanal- Blocker, selektive alpha-Rezeptorantagonisten, Prostazyklinderivate, Angiotensin- II- Rezeptorantagonisten, Antioxidantien und eine Reihe weiterer Pharmaka zum Einsatz. Ein gemeinsamer Nenner der meisten Arbeiten zu diesem Thema ist die Wahl der akralen Wiedererwärmung nach einem definierten Kältereiz als Studienendpunkt. Ein großes Problem besteht jedoch in der mangelhaften Vergleichbarkeit der gewonnenen Daten, da jede Arbeitsgruppe verschiedenartige Verfahren zur Registrierung des Therapierfolges nutzt, deren zeitlicher und materieller Aufwand oft für den Einsatz im klinischen Alltag ungeeignet erscheint.

Ziel der vorliegenden Studie war es, mit dem Duosensor ein Gerät vorzustellen, das ohne große technische und personelle Unterstützung verlässliche und insbesondere vergleichbare Werte liefert. Dies geschieht durch mathematische Analyse der Temperaturverläufe eines Fingers, so dass mit dem gewonnenen τ - Wert durch einen einzigen Parameter ein individuelles Wiedererwärmungsprofil beschrieben werden kann. Dabei handelt es sich um jenen Zeitpunkt, an dem nach einer vorgegebenen Abkühlphase wieder 63 % der Ausgangstemperatur des untersuchten Fingers erreicht sind. Gleichzeitig wurde dieses Messverfahren gemeinsam mit einer Visuellen Analog-Skala über die subjektiv empfundene Intensität des Raynaud- Phänomens zur prospektiven Therapieevaluation einer seriellen, milden Infrarot- A-Ganzkörperhyperthermie genutzt. Zusätzlich fand eine Erfassung der Blutdruckwerte, der peripheren arteriellen Sauerstoffsättigung, der Diffusionskapazität der Lunge sowie verschiedener Blutparameter statt. Dieser Behandlungsansatz sollte sich so mit den

bisher eher durchwachsenen Studienergebnissen medikamentöser Verfahren messen. Dazu erhielten 58 Patienten insgesamt zehn Bestrahlungen mit zwei Sitzungen pro Woche und unterzogen sich anschließend einer sechswöchigen Nachbeobachtung. Die durch den Duosensor ermittelten τ -Werte zeichneten sich bei gesunden Probanden durch eine geringe intraindividuelle Variabilität aus. Bei Raynaud- Erkrankten waren sie mit $8:39 \pm 4:54$ Minuten gegenüber $3:14 \pm 1:39$ Minuten der Kontrollgruppe signifikant erhöht. Im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse an 139 Patienten ergaben sich für den Duosensor eine Spezifität von 94,6 % und ein positiver prädiktiver Wert von 95,3 % für das Vorliegen eines Raynaud- Phänomens. Dieses Verfahren eignet sich somit zur Diagnosefindung im klinischen Alltag und bietet zusätzlich die Möglichkeit verschiedene Therapieansätze auf gleicher Basis zu bewerten.

Unter der Infrarot- A- Hyperthermie verbesserte sich die Raynaud- Symptomatik merklich. Die τ -Werte fielen nach zehn Sitzungen von $8:39 \pm 4:54$ Minuten auf $4:53 \pm 4:18$ Minuten ($p < 0,001$). Die Visuelle Analog- Skala beschrieb einen Rückgang um 29,1 % von $1,17 \pm 0,71$ auf $0,83 \pm 0,58$ ($p < 0,001$). Die Diffusionskapazität der Lunge nahm bei bereits mit pathologischen Werten Vorbelasteten von $61,3 \pm 11,3$ % auf $65 \pm 12,2$ % zu. Alle beobachteten Effekte hielten auch während der Nachbeobachtungsphase an. Die Messungen der Blutdrücke, der peripheren arteriellen Sauerstoffsättigung sowie verschiedener Blutparameter zeigten keinerlei therapiespezifische Dynamik. Das Ausmaß der Reduktion der subjektiv empfundenen Selbsteinschätzung über die Intensität der Raynaud- Attacken mittels Visueller Analog- Skala und dessen Kongruenz mit den objektiven τ -Werten des Duosensors sowie die reversible Tendenz der Parameter während der Nachbeobachtungsphase lässt die alleinige Wirkung von Placeboeffekten unwahrscheinlich erscheinen. Ein therapeutischer Effekt der Infrarot- A Hyperthermie für das Raynaud- Phänomen bei systemischer Sklerose ist somit anzunehmen und reicht sogar an medikamentöse Therapieerfolge heran.

7. Verzeichnis verwendeter Abkürzungen

A	Ampère
Abb.	Abbildung
cm	Zentimeter
DLCOc	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid
γ- GT	Gammaglutamyltransferase
GOT	Glutamat- Oxalacetat- Transaminase
GPT	Glutamat- Pyruvat- Transaminase
Hg	Quecksilber
MA	Massachusetts
m ²	Quadratmeter
mm	Millimeter
µm	Mikrometer
nm	Nanometer
RNA	Ribonukleinsäure
Sc170	Autoantikörper gegen Topoisomerase I
vs	versus
W	Watt

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. John Förster für die wissenschaftliche Betreuung der Arbeit sowie die Unterstützung bei der Rekrutierung der Patienten. Des Weiteren bedanke ich mich bei Frau PD Dr. med. Riemekasten für die Einschleusung einiger Patienten aus der rheumatologischen Spezialsprechstunde der Charité Berlin. Weiterer Dank gilt den Schwestern der Abteilung für Photodermatologie und dem Personal der dermatologischen Ambulanz der Charité Berlin für die Hilfe bei der Betreuung der Patienten.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Stefan Wittstock
Geburtstag/- ort	10. März 1981 in Rostock
Anschrift	Borkumstraße 10 in 13189 Berlin
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulbildung

1987-1993	11. Grundschule Berlin- Marzahn
1993-2000	Mahatma- Gandhi- Gymnasium Berlin- Marzahn

Berufsausbildung

07/2000	Eintritt in die Bundeswehr/ Marine
04/2001	Beginn des Studiums der Humanmedizin
03/2003	Physikum
03/2004	1. Staatsexamen
02/2006	Beginn des Praktischen Jahres

10. Erklärung an Eides statt

Erklärung

„Ich, Stefan Wittstock, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: ``Die Bestimmung der akralen Wiedererwärmung zur Diagnose des Raynaud-Phänomens bei systemischer Sklerodermie und dessen Dynamik unter milder, serieller Infrarot- A- Ganzkörperhyperthermie``, selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift