

4. Diskussion

4.1. Güte des Duosensors zur Erfassung des Raynaud- Phänomens

Bisher existieren keine universell anerkannten, objektiven Parameter zur Quantifizierung des Raynaud- Phänomens. Um die Effektivität von in klinischen Studien vorgeschlagenen Behandlungsmöglichkeiten evaluieren zu können, dienen daher oftmals verschiedene klinische Scores als Ersatz. Dabei geben Fragebögen Auskunft über die krankheitsbedingte Beeinträchtigung des täglichen Lebens (Steen, Medsger 1997). Visuelle Analog- Skalen vermitteln die Schwere des entsprechenden Leidens (Merkel et al. 2002). Die Messung der Wiedererwärmung eines Fingers nach einem definierten Kältereiz ist dagegen eine attraktive Herangehensweise, objektive Messwerte über den Verlauf von Raynaud- Anfällen zu gewinnen. Für die Registrierung der akralen Wiedererwärmung wurden bereits einige Methoden entwickelt. Zu ihnen zählen die Thermographie (Darton, Black 1991; Dziadzio et al. 1999), die Plethysmographie (Sambo et al. 2001) oder der Laser- Doppler (Kanetaka et al. 2004). Somit erscheint es als verständlich, dass dadurch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Arbeitsgruppen über die Wirksamkeit verschiedener Therapieansätze zur Behandlung des Raynaud- Phänomens limitiert ist.

Die Infrarot- Thermographie nach einem Kältereiz diente zuvor schon einigen anderen Arbeitsgruppen zur Beurteilung des Raynaud- Phänomens (Rietschel et al. 1969; O'Reilly et al. 1992; Schuhfried et al. 2000; Hirschl et al. 2002; al- Awami et al. 2004). Neben der einfachen Bedienung und dem vergleichsweise geringen apparativen Aufwand berücksichtigt der von uns eingesetzte Duosensor zusätzlich die Konformität der Wiedererwärmungskurven der Haut nach Kälteexposition, die durch mathematische Analysen der Temperaturverläufe bei mehr als einhundert Patienten mit Raynaud- Phänomen ermittelt wurden (Meffert et al. 1971; Meffert et al. 1972; Meffert, Sönnichsen 1974). Demnach folgt die Änderung der Hauttemperatur einer Sprungantwort ersten Grades und ermöglicht somit die Beschreibung der individuellen akralen Wiedererwärmung mit Hilfe eines einzigen Parameters, dem τ - Wert. Dieser steht für jenen Zeitpunkt, an dem 63 % der Ausgangstemperatur des Fingers wieder erreicht sind. Die absolute Höhe der Ausgangstemperatur ist dabei irrelevant. Eine ähnliche Herangehensweise fand ihren Einsatz im Rahmen einer Studie über die Effizienz und

Tolerabilität von selektiven alpha(2C)- Adrenorezeptor- Blockern bei Patienten mit Raynaud- Phänomen bei systemischer Sklerodermie (Wise et al. 2004). Hier wurden jedoch die Zeitpunkte bestimmt, an denen 50 % oder aber 70 % der Ausgangstemperatur erreicht waren.

Der von uns untersuchte Duosensor zur infrarot- gestützten thermographischen Analyse der akralen Wiedererwärmung wurde zunächst an zehn gesunden Probanden getestet und zeigte ausnahmslos Ergebnisse unterhalb der willkürlich gewählten Grenze für pathologische Werte bei sechs Minuten (Abb. 5). Die Intraindividuelle Variabilität der dreimaligen Messung war dabei moderat. Demnach scheint dieses Gerät bei Personen ohne jegliche Anzeichen bezüglich einer Raynaud- Symptomatik zuverlässig intakte Temperaturverläufe nach Kälteexposition aufzuzeichnen.

Die retrospektive Datenanalyse von 139 Patienten, bei denen in der Klinik für Dermatologie der Charité Berlin eine Messung der akralen Wiedererwärmung durchgeführt worden war, ergab mit der Wahl der Sechs- Minuten- Grenze eine Spezifität für das Vorliegen eines Raynaud- Phänomens von 94,6 % und einen positiven prädiktiven Wert von 95,3 %. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass durch die Thermographie mittels des Duosensors in klinisch nicht ganz eindeutigen Fällen ein Raynaud- Phänomen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zutreffend erkannt werden kann.

Eine Unterteilung der untersuchten Patienten nach der Genese ihrer Erkrankung ergab folgendes: 18 Personen litten an einem primären Raynaud- Phänomen (22 %), die übrigen 65 (78 %) wiesen eine systemische Grunderkrankung auf. Von dieser Gruppe, die definitionsgemäß an einer sekundären Symptomatik leidet, hatten wiederum 78 % die Diagnose einer systemischen Sklerodermie und 22 % eine autoimmunologische Grunderkrankung anderer Genese. Diese relativen Häufigkeiten im Auftreten eines primären oder sekundären Raynaud- Phänomens korrelieren in überzeugendem Maße mit den Ergebnissen einer anderen, größeren Kohorte von 761 Patienten verschiedener Studienzentren Italiens (Grassi et al. 1998). Dort gehörten 35 % der Diagnosen zur Gruppe des primären Symptoms und 65 % zum sekundären Leiden. Auch die relative Verteilung der systemischen Sklerodermie gegenüber Grunderkrankungen anderer Art lag bei rund drei zu eins. Die durch uns analysierte Kohorte kann demnach als

repräsentativ betrachtet werden und lässt für den multizentrischen Einsatz des Duosensors auf ähnlich gute Werte bezüglich seiner Spezifität und des positiven prädiktiven Wertes schließen.

Der größte Nachteil dieses Tests liegt allerdings in der suboptimalen Sensitivität von 73,9 %. Von 100 tatsächlich an einem Raynaud- Phänomen Erkrankten erfasst der Duosensor mit einem Wert oberhalb von 6 Minuten demnach gut 74 kranke Personen. Eine Erklärung hierfür bietet die Beobachtung, dass ein beträchtlicher Teil der Erkrankten intakte Wiedererwärmungsprofile aufweist (Abb. 6 a). Eine Aufteilung der Patienten in die genesespezifischen Untergruppen zeigte in jeder dieser Fraktionen ähnliche relative Häufungen von Personen mit einer intakten akralen Wiedererwärmung (Abb. 6 b).

Beim primären Raynaud Phänomen ist die Morphologie der akralen Blutgefäße intakt (Cutolo et al. 2004), so dass normale Wiedererwärmungsprofile möglich scheinen. Andererseits zeigen unsere Ergebnisse, und natürlich auch die Erfahrungsberichte der Patienten, dass sie auch stark verlängert sein können. Beim sekundären Raynaud-Phänomen sind kapillarmikroskopisch teilweise ausgeprägte strukturelle Schäden der kleinen Blutgefäße erkennbar (Cutolo et al. 2004). Trotzdem sind auch normale Temperatur- und Durchblutungsverläufe möglich. Die Existenz von Normalwerten kann demnach nicht mit unterschiedlichen strukturellen Veränderungen der Blutgefäße erklärt werden, da τ - Werte unterhalb von sechs Minuten nicht nur in der Untergruppe der Patienten mit dem vasal unauffälligen primären Raynaud- Phänomen auftreten, sondern eben auch in den übrigen Fraktionen nachweisbar sind.

Für die Pathogenese des Raynaud- Phänomens sind noch eine Reihe weiterer Faktoren bekannt. Dazu zählen zum Beispiel eine Überrepräsentation peripherer gefäßkonstringierender alpha- 2- Adrenorezeptoren (Edwards et al. 1987), ein Mangel an dem physiologischen Vasodilatator Calcitonin- Gene- Related- Peptide (Bunker et al. 1990) oder aber oxidativer Stress durch neutrophile Granulozyten (Murrell 1990). Jeder dieser Ansätze bietet jedoch keine Erklärung für das Auftreten intakter Verläufe der akralen Wiedererwärmung im Rahmen eines standardisierten Tests bei Patienten mit unzweifelhaft vorliegendem Raynaud- Phänomen. Obwohl also die Ursache für das Auftreten eines Raynaud- Phänomens mit normaler kälteinduzierter

Temperaturregulation der Finger zur Zeit noch unklar bleibt, so deckt es doch eine gewisse Heterogenität unter den Betroffenen auf. Aus diesem Grund erscheint es für zukünftige Untersuchungen sinnvoll, Ergebnisse von Patienten mit pathologischen τ -Werten den Beobachtungen bei Erkrankten mit unauffälligen τ -Werten gegenüberzustellen, um eventuell verschiedenartige Verläufe der für das spezielle Krankheitsbild relevanter Parameter erkennen zu können. Dazu könnten beispielsweise Unterschiede in der Dichte von alpha-2-Adrenorezeptoren oder der Akkumulation endothelständiger Mediatoren zählen.

Während nun plethysmographische oder laser-Doppler-gesteuerte Techniken zur Registrierung der akralen Wiedererwärmung spezielles und oft auch kostenintensives Material benötigen, zeichnet sich der hier beschriebene Duosensor durch seinen geringen technischen und personellen Aufwand aus. Die Anwesenheit von Fachpersonal zur Durchführung der Messung ist lediglich für rund drei Minuten erforderlich, indem die Erfassung der Ausgangstemperatur des Fingers und das darauf folgende Eisbad überwacht wird. Dafür bietet das Gerät für das Raynaud-Phänomen spezifische und mit geringer intraindividuellem Varianz reproduzierbare Daten.

Die mathematische Analyse der Wiedererwärmungsprofile und deren Charakterisierung durch einen einheitlichen Parameter, den τ -Wert, bieten eine neue Konzeption für die Quantifizierung und den Vergleich des Status verschiedener Patienten. In Studien zur Behandlung des Raynaud-Phänomens sollte daher diese Methode als Endpunktvariable Beachtung finden, um, gepaart mit anderen klinischen Scores, eine Einschätzung über die Aktivität des Symptoms zu erhalten. Eine einheitliche Anwendung in den verschiedenen weltweiten Studienzentren könnte somit deren Ergebnisse vergleichbarer machen, als dass sie es bisher sind.

4.2. Therapie des Raynaud-Phänomens bei systemischer Sklerodermie mittels milder Ganzkörper-Infrarot-A-Hyperthermie

Zwei voneinander unabhängige primäre Studienendpunkte weisen darauf hin, dass eine durch Infrarot-A-Strahlung modulierte, serielle, milde Ganzkörperhyperthermie die Ausprägung des Raynaud-Phänomens nachhaltig mildert. Sowohl die τ -Werte für die akrale Wiedererwärmung als auch die Ergebnisse der Patientenbefragung mit Hilfe der

Visuellen Analog- Skala sanken unter der Therapie stetig. Die jeweiligen Verbesserungen waren auch noch im Verlauf der sechswöchigen Nachbeobachtungsphase erkennbar. So beobachteten wir vor Studienbeginn im Mittel τ - Werte von $8:39 \pm 4:54$ Minuten. Nach zehn Behandlungsterminen lagen sie nur noch bei durchschnittlich $4:53 \pm 4:18$ Minuten, um während der darauf folgenden Überwachungsperiode wieder leicht auf Werte von $5:37 \pm 3:20$ Minuten anzusteigen (Tab. 3). Die Resultate waren statistisch signifikant und zeigten mit Bezug auf den Ausgangswert eine prozentuale Verbesserung von 43,6 % am zehnten Behandlungstag und von 35,1 % am letzten Studientermin. Obwohl eine Häufung der Raynaud- Anfälle in den Wintermonaten beschrieben wurde (Watson et al. 1999), zeigten die Änderungen der τ - Werte keinerlei Abhängigkeiten von der Umgebungstemperatur. Die Analyse der Visuellen Analog- Skala ergab Anfangsgrößen von im Mittel $1,17 \pm 0,71$, die sich nach der letzten Anwendung auf $0,83 \pm 0,58$ verringerten. Zum Zeitpunkt des Studienendes war wieder ein leichter Anstieg auf Werte von $0,96 \pm 0,61$ zu verzeichnen (Tab. 4). Eine statistische Signifikanz konnte nur für den Tag der zehnten Infrarot- A- Hyperthermie ermittelt werden. Die prozentuale Reduktion des Ausgangswertes lag hier bei 29,1 %, am letzten Nachbeobachtungstermin immerhin noch bei 17,9 %.

Dass beide Parameter in der Untergruppe der Patienten mit digitalen Ulzerationen leicht höher waren als im Gesamtkollektiv, geht mit Beobachtungen einer amerikanischen Studie an 283 Patienten einher, die mit der Entwicklung und Evaluation von Bewertungskriterien zur Krankheitsaktivität bei systemischer Sklerodermie beschäftigt war (Merkel et al. 2002). In dieser Studie waren 11,7 % der Teilnehmer männlichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter lag bei 50,4 Jahren. Eine limitierte systemische Sklerose wiesen 48 % der Patienten auf. Die Diagnose eines diffusen Erscheinungsbildes lag bei 52 % vor. Ferner wurden bei 21% digitale Ulzerationen beobachtet. Diese Verteilungen decken sich nahezu vollständig mit den Beobachtungen in der von uns untersuchten Kohorte (Tab. 2). Die mittlere bisherige Krankheitsdauer von $8 \pm 6,7$ Jahren lag in der vorliegenden Studie allerdings höher als in anderen (Seibold et al. 2000). Es liegt somit die Vermutung nahe, dass sich die mittels der Infrarot- A- Hyperthermie behandelten Patienten in einer stabilen Phase ihrer Erkrankung befanden und macht die Auswirkungen der Therapie umso interessanter.

Ein quantitativer Vergleich des Einflusses der durch uns vorgestellten Therapieoption mit anderen Behandlungsansätzen bezüglich des Raynaud- Phänomens gestaltet sich schwierig. Obwohl die Messung der akralen Wiedererwärmung nach einem definierten Kältereiz als attraktive Messmethode zur objektiven Erfassung der Schwere von Vasospasmen in zahlreichen Studien Verwendung fand, so leidet doch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse unter der verschiedenartigen Ermittlung und Auswertung der Daten. So wurde beispielsweise die photoelektrische Plethysmographie zur Registrierung des Therapieerfolges nach intravenöser Applikation des Antioxidans N- Acetylcystein genutzt (Sambo et al. 2001). Auch die Methodik der Arbeitsgruppen, die den Einfluss von Prostacyclin (Kingma et al. 1995; Vayssairat 1996), Sildenafil (Rosenkranz et al. 2003; Gore, Silver 2005) oder Cyclophosphamid (Casale et al. 2004) erforschten, unterscheidet sich von der des Duosensors.

Dennoch fand bereits in einigen Studien eine Beachtung der infrarot- gestützten Thermographie statt. Die Veränderungen des Raynaud- Phänomens unter der Anwendung von selektiven alpha- (2c)- Adrenorezeptorantagonisten (Wise et al. 2004), der Einfluss einer seriellen Low- Level- Lasertherapie (al- Awami et al. 2001; Hirschl et al. 2002) sowie der Nutzen einer Behandlung mit dem Angiotensin- II- Rezeptorantagonisten Losartan (Dziadzio et al. 1999) wurden auf diese Art erfasst. Doch auch hier erweist sich der Vergleich als kompliziert, da jeweils die Zeiten bis zur vollständigen Wiedererwärmung eines Fingers protokolliert wurden und der Therapieerfolg nicht in prozentualen Verbesserungen des Ausgangswertes dargestellt war, sondern lediglich Verlaufswerte im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe angegeben waren. Auch die Durchführung des Kältereizes gestaltete sich verschiedenartig. So wurde der behandschuhte Finger mal für drei Minuten in ein Eisbad gesteckt (Sambo et al. 2001) und mal die gesamte Hand für 15 Minuten in eine Kältekammer verbracht (Wise et al. 2004).

Einerseits drängt sich hier wieder der Zeitfaktor auf, denn bei der durch uns vorgestellten Methode dauert das Eisbad lediglich eine Minute und die Messung des τ - Wertes mit Hilfe des Duosensors benötigt nur jene Zeit, bis zu der 63 % der Ausgangstemperatur erreicht sind. Dies ermöglicht einen zeitsparenden Einsatz im klinischen Alltag. Andererseits bietet unsere Messmethode mathematisch verifizierte

und vor allem vergleichbare Zahlenwerte, die einer übersichtlichen Gegenüberstellung verschiedener Therapieansätze dienlich sein könnte.

Insgesamt scheint der intravenöse Einsatz von Prostazyklin und seinen Derivaten effektiv zu sein. Aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen ist er jedoch gelegentlich auch unbefriedigend (Wigley et al. 1994; Pope et al. 2000). Des Weiteren waren die Resultate von Prostazyklin gegenüber Plazebo in zwei weiteren Studien suboptimal. So zeigte die akrale Wiedererwärmung entweder keine Veränderungen unter der Therapie (Vayssairat 1996) oder ein Langzeiteffekt blieb aus (Kingma et al. 1995). Ebenso vermochte der Behandlungsplan mit Losartan keine Veränderungen des Temperaturverlaufes nach einem Kältereiz hervorrufen (Dziadzio et al. 1999). Eine fehlende adäquate Langzeitwirkung beklagten auch die Arbeitsgruppen der Low- Level- Laser- Therapie (Hirschl et al. 2002). Die milde Infrarot- A- Hyperthermie hingegen zeigte Verbesserungen der τ - Werte bei allen untersuchten Patienten, deren Nachhaltigkeit auch noch sechs Wochen im Anschluss an die Behandlung erkennbar war. Unter intravenösem Therapieregime von N- Acetylcystein war dies nur bei maximal 71,42 % der Studienteilnehmer der Fall (Sambo et al. 2001). Die Ergebnisse des Sildenafil für den Einsatz beim Raynaud- Symptom beruhen momentan noch auf Fallbeschreibungen (Rosenkranz et al. 2003) oder auf Untersuchungen kleiner Gruppen von beispielsweise 10 Personen (Gore, Silver 2005). Daher sind für einen adäquaten Vergleich mit anderen Therapieansätzen sicherlich weitere Studien auf diesem Gebiet notwendig. Da die Wiedererwärmungsprofile in den beiden zuletzt genannten Untersuchungen zum Einen mittels Laser- Doppler- Flussmessung und zum Anderen durch Plethysmographie ermittelt wurden, ist wiederum ein quantitativer Vergleich zu unseren Resultaten erschwert.

Allen erwähnten Studien ist jedoch gemein, dass sich das subjektive Empfinden der Patienten gegenüber der Intensität des Raynaud- Phänomens verbesserte. Zum Einsatz kamen dabei die Erfassung von Häufigkeit und Dauer der Symptomatik sowie die jeweilige Dokumentation eines so genannten Raynaud- Condition- Scores. Dabei handelt es sich um eine Skala von null bis zehn, wobei null das Fehlen einer Raynaud- Symptomatik darstellt und zehn die erdenklich schwerste Attacke beschreibt (Merkel et al. 2002). Dieses Prinzip einer Visuellen Analog- Skala findet ebenfalls Verwendung in einem Fragebogen zur Erfassung der Einschränkung des täglichen Lebens bei

systemischer Sklerodermie (Steen, Medsger 1997) und wurde bei der von uns durchgeführten Therapieevaluation angewandt. Untersuchungen über das Auffinden und die Verlässlichkeit von Messparametern, die die Krankheitsaktivität und den funktionellen Status von Patienten mit systemischer Sklerose und Raynaud- Phänomen beschreiben, zeigten, dass starke Korrelationen zwischen der Erfassung von Frequenz und Dauer der Symptomatik, der Ermittlung des Raynaud- Condition- Scores sowie der Auswertung der Visuellen- Analog- Skala bestehen (Merkel et al. 2002). Somit ist ein Vergleich der bisherigen Studienlage mit den Resultaten der von uns vorgestellten Auswirkungen der Infrarot- A- Hyperthermie möglich.

Die Reduktion der subjektiv wahrgenommenen Intensität der Beeinträchtigung liegt je nach Arbeitsgruppe zwischen 30 % und 40 % (Kingma et al. 1995; Vayssairat 1996; Sambo et al. 2001; Thompson et al. 2001; Hirschl et al. 2002; Wise et al. 2004; Gore, Silver 2005). Der Angiotensin- II- Rezeptorantagonist Losartan vermochte sogar eine Verbesserung von 49 % zu erzielen (Dziadzio et al. 1999). In derselben Studie zeigte sich bei der Kontrollgruppe, die den Kalzium- Kanal- Antagonisten Nifedipin erhielt, sogar ein moderater Rückgang der wahrgenommenen Intensität des Raynaud- Phänomens um nur 18 %. Vor diesem Hintergrund erscheint die durch serielle milde Ganzkörperhyperthermie bewirkte statistisch signifikante Reduktion um 29,1 % am zehnten Behandlungstag zwar ebenfalls etwas geringer, dennoch ist sie bemerkenswert. In der Untergruppe der Patienten mit digitalen Ulzerationen war zum gleichen Zeitpunkt gar eine Verminderung um 44,5 % zu verzeichnen (Tab. 4). Diese Beobachtung konnte allerdings nicht durch eine statistische Signifikanz untermauert werden. Außerdem macht die subjektive Einschätzung des Patienten dieses Messverfahren sehr leicht anfällig für Placeboeffekte, so dass die beobachteten Erfolge in keinem Falle absolut gesehen werden dürfen und somit abgeschwächt werden.

Basierend auf einer Meta- Analyse über die Wirkung von Kalzium- Kanal- Blockern auf die Schwere des Raynaud- Phänomens deutet eine Verbesserung des Visuellen Analog- Skalenwertes um mehr als 30 % darauf hin, nicht nur auf Placeboeffekten zu beruhen (Thompson et al. 2001). Andere Untersuchungen beziffern den Placeboeffekt auf klinische Studienendpunkte zur Beurteilung der Raynaud- Symptomatik mit weniger als 20 % (Black et al. 1998). Dieser Sachverhalt, gepaart mit der Höhe der Reduktion der wahrgenommenen Krankheitsintensität von 29,1 % in der gesamten Kohorte und

der reversiblen Tendenz der Werte in der Nachbeobachtungsphase, lässt es unwahrscheinlich erscheinen, dass die Änderungen der Visuellen Analog- Skala unter serieller Infrarot- A- Hyperthermie komplett auf Placeboeffekten beruhen sollen.

Ein weiterer Punkt ist die geringere rückläufige Tendenz der Werte für die Visuelle Analog- Skala sowohl für die gesamte Kohorte als auch im besonderen Maße für die Gruppe der Patienten mit digitalen Ulzerationen (Tab. 4). In dieser Untergruppe stieg der Wert von $0,71 \pm 0,59$ zum Zeitpunkt der zehnten Bestrahlung auf $0,73 \pm 0,55$ am Ende der Nachbeobachtungsphase an und war damit noch immer um 43 % im Vergleich zum Ausgangswert reduziert. Die gesamte Gruppe der Patienten gab an diesem Studientag immerhin noch um 17,9 % verringerte Werte an. Eine Erklärung hierfür liegt sicherlich in der Natur der Fragen zu den Visuellen Analog- Skalen. Die Patienten werden dabei aufgefordert, den Zustand der vorangegangenen Woche zu beschreiben. Daher beziehen sich die ermittelten Angaben an den definierten Untersuchungszeitpunkten der Studie eigentlich auf einen davor liegenden Zeitraum und lassen somit vermuten, dass der maximale Therapieerfolg bezüglich der subjektiv empfundenen Intensität des Raynaud- Phänomens tatsächlich zwischen der achten und zehnten Bestrahlung liegt. Folglich scheint dieser Parameter dem objektiven, zu einem bestimmten Zeitpunkt aktuell gültigen τ - Wert im zeitlichen Verlauf nachzustehen. Somit werden auch mögliche Versuche einer Korrelation beider Parameter erschwert. Diese Feststellung konnte auch schon von anderen Untersuchern getroffen werden (Dziadzio et al. 1999).

Die intraindividuelle Variabilität der Visuellen Analog- Skala wurde bisher noch nicht quantifiziert. Eine Arbeitsgruppe ermittelte an einer größeren Kohorte von 283 an systemischer Sklerose Erkrankter einen mittleren Wert von $1,37 \pm 0,62$ (Merkel et al. 2002). Diese Beschreibung ist der unsrigen ähnlich ($1,17 \pm 0,71$) und impliziert eine relativ breite Streuung der Messergebnisse, wodurch sich ein Erklärungsansatz für die durch uns beobachteten Unterschiede der reversiblen Tendenz im Anschluss an die zehnmalige Infrarot- A- Hyperthermie bietet. Allerdings scheint gerade in der Gruppe der Patienten mit akralen Ulzerationen ein gewisser Placeboeffekt nicht abstreitbar. Dennoch zeigte die Studie von Merkel et al. eine hohe Korrelation zwischen der durch den Untersucher und der durch den Patienten selbst bearbeiteten Visuellen Analog- Skala. Gleiche Beziehungen wurden außerdem für die Werte der Visuellen Analog-

Skala und andere klinische Parameter bezüglich des Raynaud- Phänomens ermittelt. Demnach ist die Einsetzbarkeit dieser Methodik gemeinsam mit einer objektiven Untersuchungsgröße, wie zum Beispiel dem Duosensor, zur Beurteilung der Effektivität eines Behandlungsansatzes unstrittig.

Von besonderem Interesse im Hinblick auf die Verwendbarkeit im klinischen Alltag war die Frage, inwieweit zu einem möglichst frühen Zeitpunkt der Gesamtnutzen einer zehnmaligen Behandlung vorhergesagt werden kann. Ein stärkeres Abfallen des τ - Wertes nach der ersten Anwendung korrelierte nun mit einem ebenfalls sehr guten Therapieerfolg am Ende der Bestrahlungsserie (Abb. 7 c). Das Ausmaß der erhofften Wirkung der zehn Infrarot- A- Hyperthermiesitzungen konnte demnach für jeden Patienten schon nach dem ersten Mal relativ sicher ($r = 0.71$) vorhergesagt werden. Darüber hinaus korrelierte eine anfänglich nur geringfügig verlängerte akrale Wiedererwärmung im vorliegenden Fall in überzeugender Weise ($r = 0,92$) mit einem geringeren Fortschritt der τ - Werte im Verlauf der Studie. Umgekehrt ließen stark erhöhte Messergebnisse vor der ersten Behandlung auf deutliche Verbesserungen nach erfolgtem Therapieregime schließen (Abb. 7 d). Folglich lohnt sich ein vollständiges Therapieregime also bei Patienten mit einer anfänglich deutlich verlängerten akralen Wiedererwärmung und/ oder einer eindrucksvollen Verbesserung derselben nach der ersten Behandlung. Eine derartige Beziehung konnte auch bei der Behandlung der Hypertonie durch serielle Infrarot- A- Hyperthermie evaluiert werden. Demnach genügt auch dort eine Anwendung, um Aussagen über den insgesamt erreichbaren Fortschritt zu treffen (Scherf et al. 1989). Da die Möglichkeiten, Patienten eine mehrmalige Infrarot- A- Hyperthermie zukommen zu lassen, derzeit noch beschränkt sind und somit nur eine überschaubare Anzahl behandelt werden kann, ist diese Erkenntnis von entscheidender praktikabler Bedeutung.

Bezüglich der Wirkmechanismen der Infrarot- A- Hyperthermie deuten in vitro und in vivo gewonnene Daten darauf hin, dass eine subfebrile Temperaturerhöhung immunologische Effektorzellen zu stimulieren vermag (Schmidt 2004). Körper eigene Abwehrmechanismen werden auf diese Art unterstützt, denn die Anhebung der Körpertemperatur führt zu einer erhöhten lymphozytären Mitoserate (Manzella, Roberts 1979; Izumi et al. 1983) und verstärkt die bakterizide Kapazität der neutrophilen Granulozyten (Roberts, Steigbigel 1977). Im Tierexperiment zeigte sich nach

zehnmaliger milder Ganzkörperhyperthermie an MRL- lpr/lpr- Mäusen eine Reduktion der pathologischen Lymphozyten- Spezies Thy 1.2+ B220+ (Becker et al. 1993). Außerdem ist unter Hyperthermie ein Anstieg immuno- modulatorischer Zytokine, wie Interleukin- 12, Interleukin- 1, und Tumor- Nekrose- Faktor- alpha zu verzeichnen (Rhind et al. 2004). Darüber hinaus kommt es zu einer Induktion naiver T- Zellen und T- Gedächtniszellen, die nach Antigenexposition im lymphatischen Gewebe die Peripherie erreichen und die Infektabwehr unterstützen (Atanackovic et al. 2005; Ahlers et al. 2005).

Diese Beobachtungen beziehen sich jedoch auf eine Erhöhung der Körpertemperatur jeglicher Art. Bisher existieren keine Studien, die Aufschluss über die exakten Wirkungsmechanismen der Infrarot- A- Strahlung auf den menschlichen Organismus bieten. Die Ursachen für die durch uns beobachteten Verbesserungen der Raynaud- Symptomatik können, gerade im Hinblick auf die komplexe und ebenfalls noch nicht vollends geklärte Pathogenese dieses Phänomens, nicht zweifelsfrei erschlossen werden.

Die durch den Wärmeeintrag bedingte reaktive Vasodilatation scheint eine naheliegende Begründung für die verbesserte akrale Wiedererwärmung zu sein. Allerdings passt die fehlende Zunahme der peripheren Sauerstoffsättigung nicht zu dieser Vermutung. Sie lag zu Beginn bei durchschnittlich $93,4 \pm 3,2$ % und blieb bis zum Ende einer 30- minütigen Ganzkörperhyperthermie unverändert bei $93,2 \pm 2,5$ % und zeigte auch nach zehnmaliger Anwendung keinerlei Dynamik. Eine möglicherweise durch Änderungen der Medikation bedingte Verbesserung der Symptomatik kann nicht ursächlich sein, da alle eingeschlossenen Patienten im Vorfeld der Studie eine dreimonatige Stabilität ihrer medikamentösen Therapie vorweisen mussten. Unsere Ergebnisse und insbesondere deren mehrwöchige Nachhaltigkeit wecken somit das Interesse an einer genaueren Untersuchung des Einflusses von Infrarot- A- Hyperthermie auf immunologische oder auch gefäßmorphologische Veränderungen im Zusammenhang mit dem Raynaud- Phänomen bei systemischer Sklerose.

Zusammenfassend bleibt also festzustellen, dass eine serielle, infrarot- A- modulierte, milde Ganzkörperhyperthermie das Raynaud- Phänomen bei systemischer Sklerose therapeutisch beeinflussen kann. Objektive Messungen mittels des Duosensors

ergaben deutliche Verbesserungen der Symptomatik von bis zu 43,6 %. Auch die subjektive Einschätzung seitens der Patienten verbesserte sich merklich um maximal 29,1 %, wobei allerdings Placeboeffekte nicht gänzlich auszuschließen sind.

Dennoch spricht eine gemeinsame Betrachtung beider Parameter für sich und bietet eine solide Grundlage für weitere Untersuchungen über die Wirksamkeit und vor allem den genauen Wirkmechanismus der Infrarot- A- Hyperthermie. Mit dem Einsatz des Duosensors steht eine Messmethode bereit, die zukünftige Ergebnisse mit den Vorliegenden vergleichbar macht. Insbesondere wäre zu klären, ob eine längerfristige Erhaltungstherapie, beispielsweise mit einer Sitzung alle 14 Tage, die beobachteten Effekte aufrechterhalten kann. Wäre dies der Fall, so könnte die Infrarot- A- Hyperthermie gerade bei nicht kontrollierbaren unerwünschten Wirkungen einer Pharmakotherapie als komplementärer Behandlungsansatz dienlich sein.

4.3. Die Infrarot- A- Hyperthermie und ihre Effekte auf Blutdruck, Lungenfunktion und Blutbild

Die milde Ganzkörperhyperthermie mittels wassergefilterter Infrarot- A- Strahlung führte zu einer erwarteten geringfügigen Verminderung des Blutdruckes direkt im Anschluss einer Anwendung. Eine nennenswerte Reduktion der Blutdruckwerte nach zehn Behandlungen konnten wir jedoch nicht feststellen. Die Reduktion des arteriellen Blutdruckes lag somit während einer Anwendung im Mittel bei knapp 6 % . Im Rahmen des gesamten Therapieregimes war sie sogar noch geringer. Die Untersuchungen einer früheren Studie zur Wirksamkeit der Infrarot- A- Hyperthermie bei 40 Hypertonikern zeigte in 35 Fällen eindrucksvollere Ergebnisse (Meffert et al. 1993). Die Werte sanken dort schon nach einer Sitzung von durchschnittlich 158/ 97 mm Hg auf 139/ 79 mm Hg. Das entspricht einer Verminderung von im Mittel 12 % für den systolischen Wert und 18 % für den Diastolischen. Letzterer Parameter verblieb auch noch sechs Wochen nach dem Anwendungsschema mit insgesamt zwölf halbstündigen Bestrahlungen auf diesem Niveau. Im Unterschied zu der zitierten Arbeit wurden in der hier vorgestellten prospektiven Therapieevaluation keine Patienten mit einem Hochdruckleiden untersucht, was die mittleren Ausgangswerte von $119 \pm 19 / 69 \pm 11$ mm Hg gegenüber den Ausgangswerten der zitierten Studie von 158/ 97 mm Hg verdeutlichen. Die mittlere

Senkung des Blutdruckes von knapp 6 % stellt jedoch eine gewisse antihypertensive Tendenz dar, die sicherlich auf der durch den Wärmeeintrag bedingten reaktiven Vasodilatation beruht. Die Ergebnisse zeigen mithin, dass bei normotensiven Patienten ein unbeabsichtigter Abfall des Blutdruckes keine zu erwartende Nebenwirkung der Infrarot- A- Hyperthermie darstellt.

Dass sich die Fließeigenschaften des Blutes erst nach dem Erreichen von Körperkerntemperaturen über 40 °C verbessern, nicht aber bei milder Infrarot- A- Hyperthermie ist bereits bekannt (Bäumler et al. 1990). So konnten für die Werte des allgemeinen Blutbildes, der GPT, der GOT, der γ -GT, des Bilirubins, der Blutsenkungsgeschwindigkeit, der Komplement- und Rheumafaktoren, der antinukleären Antikörper sowie der Plasmaviskosität lediglich allgemeine Schwankungen festgestellt werden, die jedoch keine Aussage über abnehmende oder zunehmende Tendenzen unter der hier durchgeführten Studie zulassen.

Ähnliches gilt für die gesamte Kohorte bezüglich der Lungenfunktionsmessungen, die zu Beginn und am Ende des Therapiezyklus sowie nach Ablauf der Nachbeobachtung durchgeführt wurden. Die Lungenbeteiligung bei systemischer Sklerose kann durch eine Alveolitis und/ oder eine Lungenfibrose mit oder ohne konsekutiver pulmonaler Hypertonie bedingt sein (Owens, Follansbee 1987). Die Messung der Diffusionskapazität der Lungen für Kohlenmonoxid (angegeben in Prozent des theoretisch erwarteten Sollwertes) wird in Behandlungsstudien oft als quantitativer Indikator für eine etwaige Lungenbeteiligung herangezogen. So konnte nach einjähriger oraler Beraprost- Applikation ein Anstieg dieses Parameters von 66,6 % auf 87,7 % beobachtet werden (Matsukawa et al. 2002). Eine gleichartige Entwicklung von 79 % auf 86 % vermochte eine zweijährige Behandlung mit Cyclophosphamid und Prednisolon bei 27 Patienten mit diffuser systemischer Sklerose auszulösen (Calguneri et al. 2003). Im Zusammenhang mit diesen Daten erscheint für die von uns durchgeführte Studie bemerkenswert, dass wir bei den Patienten mit einer bereits bestehenden pathologischen Diffusionskapazität von weniger als 75 % der Norm einen unerwarteten Anstieg der Diffusionskapazität von durchschnittlich $61,3 \pm 11,3$ % auf $65 \pm 12,2$ % feststellen konnten. Der mittels zweiseitig gepaartem Student- t- Test ermittelte p- Wert von 0,01 war jedoch von Signifikanz. Trotzdem ist diese Veränderung überraschend und fordert anlässlich ihrer Stabilität während der sechswöchigen

Nachbeobachtungsphase nach weiteren Untersuchungen über die Dauer des Effektes. Die vorliegenden Daten werfen allerdings schon jetzt die Frage auf, inwieweit die infrarot- A- modulierte Hyperthermie die Aktivität einer Alveolitis oder einer pulmonalen Hypertonie beeinflusst.

4.4. Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie verfügt über gewisse Limitationen. Wir therapierten ausschließlich Patienten mit einem sekundären Raynaud- Phänomen. Ausgehend von der doch unterschiedlichen Pathogenese und Morphologie können somit die hier dargestellten Resultate nicht zwangsläufig auf das primäre Raynaud- Phänomen übertragen werden.

Darüber hinaus gestaltet sich durch das Fehlen einer Placebo- Kontrolle eine quantitative Interpretation der Ergebnisse für die Visuelle Analog- Skala schwierig, da sie für subjektive Einflüsse empfänglich ist. Die sechswöchige Nachbeobachtungsphase sollte über mögliche, für Placeboeffekte typische, konstante, falsch positive Nachhangeffekte Auskunft geben. Eine genaue Angabe über deren Ausmaß konnte allerdings nicht getroffen werden. Generell erscheint es kompliziert, bei einer physikalischen Therapie dem Verum ein Placebo gegenüberzustellen, ohne dass dies von den Teilnehmern bemerkt wird. Die Kongruenz der dynamischen Tendenzen der Visuellen Analog- Skala mit den objektiven Messungen des Duosensors schließen allerdings alleinige Placebowirkungen aus.

Ferner kann die Frage, ob die beobachteten Veränderungen im Speziellen auf die Einwirkung von Infrarot- A- Hyperthermie zurückzuführen sind, nur mit einer Kontrollgruppe beantwortet werden, der die Wärme auf eine andere Art zugeführt wird. Eine konventionell beheizte Liege mit einfachen Lichtspots wäre hierfür eine Möglichkeit. Aufgrund des apparativen Aufwandes und der begrenzten Zahl an Patienten, die an diesem insgesamt seltenen Krankheitsbild leiden, war ein derartiges Vorgehen für diese Pilotstudie jedoch nicht möglich. Bei einer Prävalenz von 1,4 Betroffenen auf 100000 Einwohner (Renz- Polster et al. 2004) lässt die durch uns untersuchte Anzahl von 58 Patienten für den Großraum Berlin nur wenig Spielraum hin

zu einer größeren Kohorte. Die Signifikanz der Ergebnisse für die akrale Wiedererwärmung und die Verbesserung der subjektiv empfundenen Krankheitsintensität nach zehn Behandlungen lassen jedoch auf breiter angelegte, multizentrische, randomisierte Folgestudien hoffen, um diese noch offenen Fragen zu klären. Hierbei könnten noch weitere Parameter analysiert werden, die das Krankheitsbild der systemischen Sklerose eingehender beschreiben. Neben dem Raynaud- Phänomen zählen dazu: die Beurteilung der Hautdicke mittels eines validierten Hautscores (Clements et al. 1993), das Ausmaß der Gelenkbeteiligungen mit Hilfe eines Arthralgie- Scores (Prevoo et al. 1995) und die Erfassung der Beeinträchtigung des täglichen Leben durch einen speziell für die systemische Sklerose entwickelten Fragebogen (Steen, Medsger 1997).