Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

"Evaluation des Sechs – Minuten – Gehtests bei Patienten mit systemischer Sklerose"

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katrin Deuschle aus Berlin

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. G. Riemekasten

2. Prof. Dr. med. M. Aringer

3. Prof. Dr. med. H. Nüßlein

Datum der Promotion: 09.09.2011

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	1
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
1. EINLEITUNG	6
1.1. MOTIVATION	6
1.2. Systemische Sklerose	7
1.2.1. Definition	7
1.2.2. Kriterien und Klassifikationen	7
1.2.3. Epidemiologie	9
1.2.4. Ätiologie und Pathogenese	9
1.2.5. Klinik	12
1.2.6. Diagnostik	16
1.2.7. Differentialdiagnosen	17
1.2.8. Therapie und Prognose	18
1.3. Sechs – Minuten – Gehtest	20
1.4. SECHS – MINUTEN – GEHTEST BEI SYSTEMISCHER SKLEROSE	22
1.5. Fragestellung	23
2. METHODEN	25
2. WETHODEN	23
2.1. STUDIENPOPULATION	
2.1.1. Patienten	
2.1.2. Ein – und Ausschlusskriterien	25
2.1.3. Einverständnis	25
2.2. Sechs – Minuten – Gehtest	26
2.2.1. Vorbereitung	26
2.2.2. Durchführung	26
2.2.3. Messparameter	27
2.2.3.1. Sechs – Minuten – Gehstrecke	27
2.2.3.2. Pulsfrequenz und Blutdruck	
2.2.3.3. Borg – Dyspnoe – Index	
2.2.4. anamnestisch erhobene Daten	
2.2.4.1. Body – Mass – Index	
2.2.4.2. Rauchverhalten	
2.2.4.3. Ausdauersport 2.2.4.4. NYHA – Klassifikation	
2.3. KLINISCHE PARAMETER	
2.3.1. Klassifizierung der SSc	
2.3.2. Hautbeteiligung	
2.3.3. Gefäßbeteiligung	
v.v	

Inhaltsverzeichnis

	2.3.4. Herzbeteiligung	32
	2.3.5. Lungenbeteiligung	33
	2.3.6. Beteiligung des Gastrointestinaltraktes	34
	2.3.7. Nierenbeteiligung	34
	2.3.8. Beteiligung von Bewegungsapparat und Nervensystem	34
	2.3.9. Laborchemische Parameter	34
	2.3.10. Krankheitsaktivität	35
	2.3.11. SHAQ – Score	36
	2.4. STATISTISCHE ANALYSEN	37
3.	. ERGEBNISSE	38
	3.1. DESKRIPTION DER STICHPROBE	38
	3.1.1. SSc – Klassifizierung, Geschlechterverteilung, Alter und BMI	38
	3.1.2. Familienbeteiligung und Krankheitsdauer	
	3.1.3. Hautbeteiligung	40
	3.1.4. Gefäßbeteiligung	40
	3.1.5. Herzbeteiligung	41
	3.1.6. Lungenbeteiligung	42
	3.1.7. Beteiligung des Gastrointestinaltraktes	44
	3.1.8. Nierenbeteiligung	
	3.1.9. Beteiligung des Bewegungsapparates	45
	3.1.10. Beteiligung des Nervensystems	
	3.1.11. laborchemische Parameter	
	3.1.12. Krankheitsaktivität und Lebensqualität	
	3.2. SECHS – MINUTEN – GEHTEST	
	3.2.1. Messergebnisse	
	3.2.2. Art der körperlichen Beeinträchtigung	50
	3.3. ALLGEMEINE EINFLUSSFAKTOREN AUF DEN 6MWT	52
	3.3.1. Geschlecht, Alter, BMI	52
	3.3.2. Rauchverhalten	53
	3.3.3. Trainingszustand	53
	3.4. ERKRANKUNGSSPEZIFISCHE EINFLUSSFAKTOREN AUF DEN 6MWT	56
	3.4.1. SSc – Klassifizierung	56
	3.4.2. Erkrankungsdauer, Krankheitsaktivität, SHAQ – Score	58
	3.4.3. Autoantikörper	59
	3.4.4. kardiopulmonale Beteiligung	60
	3.4.5. Beteiligung von Bewegungsapparat und Nervensystem	
	3.4.6. Andere erkrankungsbezogene Einflussfaktoren	
	3.5. LOGISTISCHE REGRESSION	
4	. DISKUSSION	
⊸.		
	4.1. ALLGEMEINER LITERATURVERGLEICH DER PATIENTENKOHORTE	9

Inhaltsverzeichnis

4.2. VERGLEICH VON PATIENTENCHARAKTERISTIKA UND STUDIENDESIGN	73
4.3. RESULTATE DES 6MWT	78
4.4. EINFLUSSFAKTOREN AUF DEN 6MWT	80
4.5. METHODENKRITIK	
4.6. FAZIT UND AUSBLICK	92
5. ZUSAMMENFASSUNG	94
6. LITERATURVERZEICHNIS	96
7. LEBENSLAUF	105
8. VERÖFFENTLICHUNGEN	106
9. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	107
10. ANHANG	108

Abkürzungsverzeichnis

ACA Anti – Centromer – Antikörper

ACR American College of Rheumatology

Ak Antikörper

ANA Antinukleäre Antikörper

BAL Bronchoalveoläre Lavage

BDI Borg – Dyspnoe – Index

BMI Body – Mass – Index

BSG Blutsenkungsgeschwindigkeit

CMV Cytomegalievirus

CK Creatinkinase

COPD Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

CRP C – reaktives Protein

DLCO Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid

DLCO / VA Diffusionskapazität für CO / alveoläres Volumen

DNA Desoxyribonukleinsäure

DNSS Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie

dSSc diffuse systemische Sklerose

dcSSc diffuse kutane systemische Sklerose

DU digitale Ulzerationen

EF Ejektionsfraktion

ELST Erregungsleitungsstörungen

EKG Elektrokardiogramm

FEV1 Einsekundenkapazität
FVC Forcierte Vitalkapazität

GFR Glomeruläre Filtrationsrate

ggf. gegebenenfalls

GIT Gastrointestinaltrakt

HAQ DI Health Assessment Questionnaire Disability Index

Hb Hämoglobin

HF Herzfrequenz

HLA Human Leukocyte Antigen

HRCT High Resolution Computertomographie

IL Interleukin

ILD Interstitial Lung Disease; interstitielle Lungenerkrankung

ISSc limitierte systemische Sklerose

lcSSc limitierte kutane systemische Sklerose LLVEF Low Left Ventricular Ejection Fraction

MCTD Mixed Connetive Tissue Disease mRSS modifizierter Rodnan Skin Score

6MWD Six – Minute Walk Distance; Sechs – Minuten – Gehstrecke

6MWT Six – Minute Walk Test; Sechs – Minuten – Gehtest

NT – pro – BNP N – terminales natriuretisches Peptid vom Typ B

NYHA New York Heart Association

PAH pulmonal – arterielle Hypertonie

PAP mittlerer pulmonal – arterieller Druck

PH Pulmonale Hypertonie

PDGF Platelet Derived Growth Factor

RP Raynaud – Phänomen

RR Blutdruck nach Riva Rocci

RV Residualvolumen

SHAQ Scleroderma Health Assessment Questionnaire

SLE Systemischer Lupus erythematodes

SSc Systemische Sklerose

TGF – β Transforming Growth Factor β

Th – Zellen T – Helferzellen

TLC Totale Lungenkapazität

TTE Transthorakale Echokardiographie

UCTD Undifferentiated Connetive Tissue Disease; Undifferenzierte

Kollagenose

ÜR Überlebensrate

VAS Visuelle Analogskala

vgl. vergleiche

ZNS Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1. Motivation

Die systemische Sklerose (SSc) ist eine Autoimmunerkrankung mit pathologischer Vermehrung des kollagenen Bindegewebes. Die Folge sind eine Sklerosierung der Haut und Schädigung von Gefäßen, Herz, Lunge, Nieren und Gastrointestinaltrakt.¹

Herzbeteiligung und Lungenbeteiligung, mit interstitieller Lungenerkrankung (ILD) und pulmonal – arterieller Hypertonie (PAH), sind die Hauptgründe für Morbidität und Mortalität im Rahmen der systemischen Sklerose.²

Eine frühe Erkennung und Therapie kardiopulmonaler Komplikationen, sowie der Einsatz zuverlässiger Outcome – Parameter zur Therapieevaluierung sind daher essentiell.

Patienten mit systemischer Sklerose, vor allem solche mit pulmonaler Beteiligung, zeigen eine reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit.³⁻⁵

Ein einfacher Test zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit ist der Sechs – Minuten – Gehtest (Six – Minute Walk Test; 6MWT), welcher die Gehstrecke misst, die ein Patient in sechs Minuten zurücklegen kann (Sechs – Minuten – Gehstrecke; Six – Minute Walk Distance; 6MWD).⁶ Ursprünglich zur Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz und primären pulmonalen Erkrankungen entwickelt, wurde er in der Vergangenheit auch zunehmend als Outcome – Parameter in Therapiestudien mit SSc – Patienten eingesetzt.^{7,8}

Der 6MWT hat sich bei Patienten mit systemischer Sklerose als gut reproduzierbar erwiesen, zeigte jedoch bisher nur schwache Korrelationen mit krankheitsrelevanten Parametern wie der Lungenfunktion, sodass seine Eignung als Studieninstrument für SSc – Patienten zunehmend in Frage gestellt wird. 9-12

Ziel dieser Arbeit ist es den 6MWT in einer Kohorte SSc – Patienten zur evaluieren und klinische Parameter zu identifizieren, die die 6MWD beeinflussen.

1.2. Systemische Sklerose

1.2.1. Definition

Die systemische Sklerose (Synonym: systemische Sklerodermie) gehört in die Erkrankungsgruppe der Kollagenosen (Bindegewebserkrankungen), wozu unter anderem auch der systemische Lupus erythematodes (SLE) und das Sjögren – Syndrom gezählt werden.

Es handelt sich um eine Systemerkrankung des kollagenen Bindegewebes mit pathologischer Kollagenvermehrung und konsekutiver Entzündung und Fibrose. Betroffen sind vor allem die Haut und kleine Blutgefäße (obliterierende Angiopathie), häufig die Lunge und der Gastrointestinaltrakt und seltener die Nieren und das Herz. Das Ausmaß der Organbeteiligung bestimmt dabei die Prognose.

1.2.2. Kriterien und Klassifikationen

Für Studienzwecke erarbeitete ein Subkommittee der American Rheumatism Asscociation (heute American College of Rheumatology; ACR) 1980 im Rahmen einer Multicenterstudie vorläufige Diagnoskriterien für die SSc (vgl. **Tabelle 1**).¹³

Tabelle 1: ACR - Klassifikationskriterien für die systemische Sklerose

Hauptkriterium	Sklerodermie proximal der Fingergrundgelenke
Nebenkriterien	1. Sklerodaktylie
	2. grübchenförmige Narben oder Substanzverlust der distalen
	Fingerweichteile
	3. bilaterale basale Lungenfibrose

Dementsprechend müssen zur Diagnosestellung mindestens das Hauptkriterium oder zwei der Nebenkriterien erfüllt sein.

Das Hauptkriterium erreichte dabei eine diagnostische Sensititivät von 91,0 % und eine Spezifität von 99,8 %. Bei Vorhandensein von mindestens zwei der drei Nebenkriterien lag die Sensitivität bei 97,0 % und die Spezifität bei 98,0 %.¹³

Nachteil dieser Klassifikationskriterien ist die geringe diagnostische Sensitivität für frühe Erkrankungsstadien und die limitierte Verlaufsform.¹⁴

Aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes der systemischen Sklerose wurden in der Vergangenheit zahlreiche Versuche unternommen Untergruppen der Erkrankung zu klassifizieren.¹⁵⁻¹⁷ Die heute gebräuchlichste Einteilung in eine limitierte kutane (IcSSc) und eine diffuse kutane SSc (dcSSc) wurde von LeRoy et al. vorgeschlagen (vgl. **Tabelle 2**).¹⁸ In der Klinik hat sich heute die vereinfachte Terminologie der limitieren (ISSc) und diffusen systemischen Sklerose (dSSc) durchgesetzt.

Dabei kommt es im Rahmen der ISSc zu einer Hautfibrose der Akren, während es bei der dSSc auch zu einer Hautfibrose proximal des Ellenbogens und einer früheren Beteiligung innerer Organe kommt.

Der Begriff CREST – Syndrom (Calcinosis cutis, Raynaud – Syndrom, Ösophagusbeteiligung, Sklerodaktylie und Teleangiektasien) wird heute kaum noch verwendet, da es der limitierten systemischen Sklerose zugeordnet wird.

Tabelle 2: Klassifikation der SSc – Subgruppen nach LeRoy et al. 18-20

	Diffuse kutane SSc (dcSSc)	Limitierte kutane SSc (IcSSc)
Raynaud –	innerhalb eines Jahres nach	seit Jahren, gelegentlich
Phänomen	Beginn der Hautverände-	Jahrzehnten
	rungen (Ödem, Sklerose)	
Hautbefall	Akren, proximal des	Gesicht, Hände, Unterarme
	Ellenbogens / Knies, Stamm	(distal des Ellenbogens), Füße
		oder fehlend
Organbeteiligung	frühes Auftreten von ILD,	PAH mit und ohne ILD,
	Nierenversagen, diffuser	Trigeminusneuralgie,
	gastrointestinaler Beteiligung	Hautverkalkungen,
	und Myokardbeteiligung	Teleangiektasien,
		Ösophagusmotilitätsstörungen
Kapillarmikroskopie	dilatierte, destruierte	dilatierte, selten destruierte
	Nagelfalzkapillaren	Nagelfalzkapillaren
Autoantikörper	Anti – Scl 70 – Ak (30 %)	Anti – Centromer – Ak
		(70 – 80 %)
10 – Jahres – ÜR	40 – 60 %	> 70 %

Abkürzungen: ILD – interstitielle Lungenerkrankung; PAH – pulmonal – arterielle Hypertonie, Ak – Antikörper; ÜR – Überlebensrate

Einige Patienten lassen sich keiner dieser Untergruppen zuordnen (Undifferentiated Connetive Tissue Disease; UCTD) oder weisen Symptome mehrerer rheumatologischer Krankheitsbilder (z.B. SSc, SLE, Polymyositis, rheumatoide Arthritis) auf (Mixed Connetive Tissue Disease; MCTD; Sharp – Syndrom; Overlap – Syndrom). Das Deutsche Netzwerk für Sklerodermie (DNSS) hat die UCTD und die SSc – Overlap – Syndrome neben der limitierten und diffusen SSc in ihre Klassifikationskriterien aufgenommen.¹⁹ Diese beinhalten außerdem die Scleroderma sine Scleroderma, eine SSc – Form mit keiner oder nur geringer Hautbeteiligung und die paraneoplastische Sklerodermie als Sonderform.

1.2.3. Epidemiologie

Die systemische Sklerose ist eine seltene Erkrankung, sodass Angaben zu Erkrankungshäufigkeiten schwanken.

Die Prävalenz wird mit 7 / 1 Million bis 489 / 1 Million Einwohner angegeben, die Inzidenz schwankt zwischen 0.6 - 122 / 1 Million Einwohner / Jahr.²¹

Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 30. – 50. Lebensjahr, wobei deutlich mehr Frauen erkranken als Männer. Das Verhältnis von Frauen zu Männern liegt dabei ungefähr bei 3: 1. Die limitierte Form kommt ungefähr zweimal häufiger vor als die diffuse Form.

Es werden geographische Besonderheiten beobachtet, so liegt die Prävalenz in den USA und Australien höher als in Europa und Japan. In Europa wird außerdem ein Süd – Nord – Gefälle mit niedrigerer Prävalenz in Nordeuropa beobachtet. Weiterhin existieren ethnische Unterschiede, so zeigen Afroamerikaner eine höhere Inzidenz, ein jüngeres Erkrankungsalter und einen schwereren Verlauf.²¹

1.2.4. Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ätiologie und Pathogenese der systemischen Sklerose sind unbekannt, dennoch haben neue Erkenntnisse in den vergangenen Jahren zu einem besseren Verständnis der Erkrankung geführt.

Auch wenn die genauen Ursachen unbekannt sind, geht man von einem komplexen Zusammenspiel genetischer Prädispositionen und Umwelteinflüssen in der Ätiologie der systemischen Sklerose aus.²²

Es ist bekannt, dass die SSc familiär gehäuft auftritt und dass diese familiäre Häufung den bisher größten identifizierten Risikofaktor für das Auftreten der Erkrankung darstellt.^{23,24} Die bisher einzige systematische Zwillingsstudie zur systemischen Sklerose zeigt dabei eine niedrige Konkordanz der Erkrankung bei Zwillingspaaren (4,7 %) und ähnliche Konkordanzraten für mono – und dizygote Zwillinge (4,2 % vs. 5,6 %).²⁵ Interessanterweise zeigte diese Studie jedoch eine höhere Konkordanz für das Vorhandensein von Autoantikörpern, die bei monozygoten Zwillingen höher lag als bei dizygoten (90,0 % vs. 40,0 %).

In der Vergangenheit waren bereits bestimmte Assoziationen zwischen Autoantikörperprofilen und HLA – Antigenen berichtet worden. So treten Anti – Scl 70 – Antikörper gehäuft in Assoziation mit HLA – DR5, Anticentromer – Antikörper mit HLA – DR1, 4 und 8 auf.^{25,26}

Diese Beobachtungen legen nahe, dass neben der genetischen Disposition zur Autoimmunität, vor allem Umwelteinflüsse zur Entstehung der SSc beitragen.

Als auslösende Faktoren wurden in der Vergangenheit unter anderem die vermehrte Exposition gegenüber Lösungs – und Reinigungsmitteln, Siliziumstaub und die Einnahme von Bleomycin, L – Tryptophan, sowie Amphetaminen diskutiert. ^{27,28} Weiterhin gibt es Berichte über fetale Zellen und DNA in Hautläsionen von SSc – Patienten, was die These unterstützt, dass Mikrochimärismus in der Ätiologie der systemischen Sklerose eine Rolle spielen könnte. ^{29,30} Unter Mikrochimärismus versteht man dabei das Überleben fetaler Zellen im mütterlichen Organismus und umgekehrt. Auch Infektionen, vor allem mit dem Cytomegalievirus (CMV) werden als auslösende Faktoren diskutiert. Durch seine Fähigkeit Endothelzellen zu infizieren könnte das Cytomegalievirus bei der initialen Gefäßschädigung zu Beginn der systemischen Sklerose beteiligt sein. ^{31,32} Auch die vermehrte Bildung freier Radikale scheint in der Erkrankungsentstehung eine Rolle zu spielen. ³³

Vaskuläre Schäden, autoimmune Prozesse, Entzündung und Fibrose durch übermäßige Kollagenproduktion sind die grundlegenden Komponenten in der Pathogenese der systemischen Sklerose (vgl. **Abbildung 1**).³⁴

Sehr früh in der Krankheitsentstehung kommt es zu vaskulären Schädigungen. Daran beteiligt sind Störungen der vasomotorischen Regulation durch Veränderungen in der Produktion und dem Ansprechen auf vasodilatatorische Faktoren wie Stickstoffmonoxid (NO) und Vasokonstriktoren wie Endothelin.

Durch Überwiegen der Vasokonstriktoren und der daraus resultierenden Ischämie kommt es zur Schädigung der Endothelzellen.³⁵

Betroffen von diesen Prozessen sind vor allem kleine Gefäße wie Kapillaren und Arteriolen. Es kommt zu erhöhter Gefäßpermeabilität und Auswanderung von Leukozyten in das subendotheliale Gewebe.

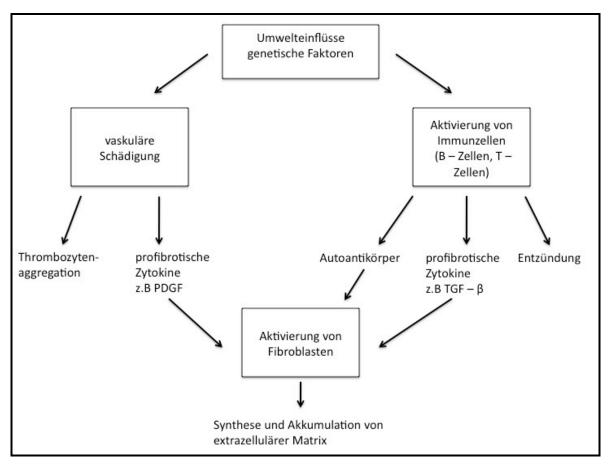


Abbildung 1: Pathogenese der systemischen Sklerose

Thrombozytenaggregation an subendothelialen Strukturen führt zur Aktivierung der Gerinnungskaskade und damit zu Thrombosierungen.³⁶ Durch überschießende Intima – Proliferation kommt es zu weiterer Gefäßokklusion und folglich zur Gewebshypoxie.³⁷

Die Thrombozytenaggregation führt zur Freisetzung von Mediatoren wie des "platelet derived growth factor" (PDGF). PDGF spielt eine wichtige Rolle in der Fibroblastenrekrutierung und ist damit wahrscheinlich einer der entscheidenden Faktoren in der Induktion der fibrotischen Prozesse.

Die Leukozytenmigration in den Extravasalraum führt zur Aktivierung des Immunsystems. Im Rahmen der Immunreaktion dominieren Th2 – Zellen, die profibrotische Zytokine wie IL – 4, IL – 5 und IL – 13 produzieren. 38,39

Weiterhin produzieren regulatorische T – Zellen vermehrt TGF – β , welches Fibroblasten zur Kollagensynthese aktiviert und damit auch einen entscheidenden profibrotischen Effekt hat.⁴⁰

Im Rahmen der Immunreaktionen kommt es durch B – Zell – Aktivierung auch zur Entstehung von Autoantikörpern wie Anti – Scl 70 (Anti – Topoisomerase I) – und Anti – Centromer – Antikörpern (ACA), wobei die genauen Mechanismen, die zu ihrer Entstehung beitragen, unbekannt sind. Auch die genaue pathogenetische Bedeutung der Autoantikörper ist bislang nur unzureichend verstanden.⁴¹

1.2.5. Klinik

Als Systemerkrankung kann die systemische Sklerose jedes Organsystem betreffen und sehr heterogene klinische Bilder hervorrufen (vgl. **Abbildung 2**).

Bei nahezu allen Patienten zeigen sich charakteristische Hautveränderungen, welche typischerweise in drei Stadien auftreten: Ödem, Induration, Atrophie.⁴²

Je nach Verlaufsform sind die Hautveränderungen eher akral (ISSc) oder auch am Stamm (dSSc) lokalisiert.

Zunächst kommt es zur Ausbildung schmerzloser Ödeme, vor allem im Bereich der Hände, den sogenannten "puffy hands". Die Ödeme können sich aber auch auf die Unterarme, Beine, Füße und das Gesicht ausbreiten.

Im Stadium der Induration sklerosiert die Haut zunehmend, sie ist straff, gespannt und glänzend. Im Bereich der Finger bezeichnet man dieses Phänomen als Sklerodaktylie.

In diesem Stadium kommt es auch zur Sklerosierung und Verkürzung des Zungenbändchens (Skleroglosson), Verengung der Mundöffnung (Mikrostomie) und radiärer Faltenbildung um den Mund ("Tabaksbeutelmund"). Es kommt zur charakteristischen mimischen Starre bis hin zur Amimie.

Im Atrophie – Stadium folgt schließlich, durch Schrumpfung der Haut, die Ausbildung von schmerzlosen Kontrakturen, vor allem von Flexionskontrakturen der Finger ("Madonnenfinger").

Im Rahmen der peripheren Vaskulopathie kann es zu digitalen Ulzerationen und Nekrosen, sogenannten "Rattenbissnekrosen", mit anschließender Vernarbung der Fingerspitzen kommen. Dabei leiden Patienten mit diffuser systemischer Sklerose häufiger an Fingerspitzenulzera als Patienten mit limitierter SSc.⁴³

Weiterhin kann es zu Pigmentverschiebungen der Haut, Teleangiektasien und subkutanten Mikroverkalkungen (Calcinosis cutis) kommen.

Das Raynaud – Syndrom tritt bei 95 % der Patienten auf und ist die häufigste Erstmanifestation der Erkrankung. Es kommt zu einem, vor allem kälteinduzierten, Vasospasmus der Finger mit Ausbildung der typischen "Trikolore": Zunächst Blasswerden der Finger, anschließende Blaufärbung durch Zyanose und schließlich Rötung durch die reaktive Hyperämie. Das primäre Raynaud – Syndrom, ohne auslösende Grunderkrankung, ist mit mehr als 85 % wesentlich häufiger als ein sekundäres Raynaud – Syndrom, z.B. bei SSc.

Eine Mitbeteiligung des Bewegungsapparates im Rahmen der SSc kann zu Arthralgien, Arthritis mit Tendosynovitis, sowie zur Myopathie mit Myalgien, Muskelschwäche und Muskelatrophie führen.⁴⁵

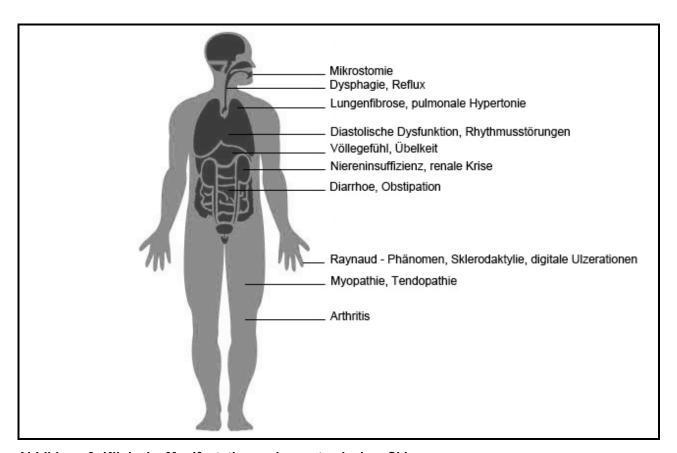


Abbildung 2: Klinische Manifestationen der systemischen Sklerose

Der prognostisch entscheidende Faktor bei der systemischen Sklerose ist das Ausmaß der Beteiligung innerer Organe.

Bei 85 % der Patienten liegt eine Beteiligung des Gastrointestinaltraktes mit Allgemeinsymptomen wie Appetitlosigkeit, abdominalen Schmerzen und Gewichtsverlust vor. He Im Vordergrund stehen Motilitätsstörungen des Ösophagus mit Schluckstörungen und Refluxbeschwerden. Im Ösophagusbreischluck zeigt sich häufig eine Wandstarre mit Weitstellung der distalen 2/3 und eine gestörte Peristaltik. Eine Magenbeteiligung mit eingeschränkter Magenentleerung (Gastroparese) äußert sich klinisch durch Völlegefühl, Übelkeit und Erbrechen. Weiterhin kann es zum Auftreten eines GAVE – Syndroms (Gastrale antrale vaskuläre Ektasie; "Wassermelonenmagen") kommen, wobei Gefäßerweiterungen der Magenschleimhaut zu chronischem Blutverlust mit konsekutiver Eisenmangelanämie führen können. He

Im Bereich des Dünn – und Dickdarms kann es zu intestinalen Pseudoobstruktionen, Diarrhoe, Obstipation und Malabsorptionssyndromen kommen.

Patienten mit systemischer Sklerose leiden auch vermehrt an der sogenannten Sicca – Symptomatik, die vor allem für das Sjögren – Syndrom charakteristisch ist. Es kommt dabei zu einer verminderten Sekretbildung in serösen und mukösen Drüsen und folglich zu trockenen Augen (Xerophthalmie), trockenem Mund (Xerostomie) und Verdauungsstörungen durch verminderte Sekretion von Verdauungssäften durch das Pankreas.

Die Lungenmanifestationen mit pulmonal – arterieller Hypertonie und interstitieller Lungenfibrose sind für mehr als 60 % der, mit SSc assozierten, Todesfälle verantwortlich. Etwa ein Drittel der Patienten entwickelt eine klinisch signifikante interstitielle Lungenfibrose. Es kommt zu einer restriktiven Ventilationsstörung mit Verminderung der forcierten Vitalkapazität (FVC) und der totalen Lungenkapazität (TLC), sowie einer frühzeitigen Verminderung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO). Pulmonale Hypertonie mit Cor pulmonale und rezidivierende Pneumonien können die Folge sein.

Bei ca. 10 % der Patienten mit SSc tritt im Rahmen der Vaskulopathie eine isolierte pulmonal – arterielle Hypertonie (PAH), ohne begleitende Lungenfibrose, auf. Der Goldstandard zur Diagnose einer PAH ist die Rechtsherzkatheteruntersuchung. Dabei spricht man von einer PAH, wenn der pulmonal – arterielle Druck (PAP) im Rechtsherzkatheter einen Ruhe – Wert von 25 mmHg überschreitet.

Da die Rechtsherzkatheteruntersuchung ein invasives Verfahren darstellt, kann auch die transthorakale Echokardiographie (TTE) zur Abschätzung des PAP herangezogen werden. Dabei schwanken die Grenzwerte für eine PAH bei einem PAP zwischen 30 und 40 mmHg. Allerdings konnte gezeigt werden, dass ein PAP von über 30 mmHg im TTE bereits mit einer Mortalität von 20 % in 20 Monaten assoziiert ist.⁴⁹

Es sollte versucht werden die PAH von einer pulmonalen Hypertonie im Rahmen einer interstitiellen Lungenfibrose (PH – ILD) zu differenzieren, da letztere eine noch schlechtere Prognose aufweist als die isolierte PAH.⁵⁰ Weitere Formen der pulmonalen Hypertonie bei systemischer Sklerose sind die pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD) und die pulmonale Hypertonie bei Linksherzinsuffizienz (vgl. **Tabelle 3**).⁵¹ Die Differenzierung der verschiedenen Unterformen erfolgt dabei durch die Rechtsherz-

Tabelle 3: Formen der pulmonalen Hypertonie bei systemischer Sklerose²⁰

katheteruntersuchung.

	Definition	
Pulmonal – arterielle	Rechtsherzkatheter: mittlerer pulmonal – arterieller Druck	
Hypertonie	> 25 mmHg in Ruhe mit normalem kapillarem	
	Verschlussdruck < 15 mmHg	
Pulmonary Veno –	Keine gesicherten klinischen Kriterien, histologische	
Occlusive Disease	Diagnose (CAVE: Lungenbiopsie bei PH kontraindiziert)	
	Indirekte Hinweise:	
	BAL: hämosiderinbeladene Makrophagen	
	("Herzfehlerzellen")	
	HRCT: zentrilobuläre Milchglastrübungen, verdickte	
	septale Linien, vergrößerte Lymphknoten	
	Lungenfunktion: übermäßig reduzierte DLCO	
Pulmonale Hypertonie	Kapillarer Verschlussdruck im Rechtsherzkatheter erhöht.	
bei Linksherzerkrankung	Bei SSc in der Regel bei diastolischer Dysfunktion.	
Pulmonale Hypertonie	Evidenz für ILD in den bildgebenden Verfahren und	
bei ILD	restriktive Veränderungen in der Lungenfunktion.	

Abkürzungen: BAL – bronchoalveoläre Lavage; HRCT – hochauflösende Computertomographie; ILD – interstitielle Lungenerkrankung; PH – pulmonale Hypertonie

Eine Herzbeteiligung kann sich durch eine diastolische Dysfunktion, Reduktion der Ejektionsfraktion, Herzrhythmusstörungen, Myokarditis oder Perikarditis äußern.

Eine Niereninsuffizienz, mit erhöhten Kreatinin – Werten, Proteinurie und arterieller Hypertonie, kann im Rahmen einer Nierenbeteiligung vorkommen. Besonders gefährlich sind dabei die, für die SSc charakteristischen, renalen Krisen mit akutem Nierenversagen und maligner Hypertonie.⁵²

In seltenen Fällen können auch ZNS – Manifestationen und eine Beteiligung des peripheren Nervensystems in Form von Polyneuropathie oder Trigeminusneuralgie auftreten.

1.2.6. Diagnostik

Zur Diagnosestellung einer systemischen Sklerose sind zunächst die klinischen Hinweise wie das Auftreten des Raynaud – Phänomens und typische Hautveränderungen entscheidend.

In der daraufhin weiterführenden Diagnostik spielt die Untersuchung auf antinukleäre Antikörper (ANA) eine wichtige Rolle. Bei 90 % der Patienten liegen ANA vor, oft mit nukleolär homogenem Muster ohne weitere Spezifität. Anti – Scl 70 – Antikörper finden sich bei 30 – 40 % der Patienten mit dSSc. Anti – Centromer – Antikörper liegen bei 70 % der Patienten mit ISSc vor.

Es können sich weitere, seltenere Antikörper zeigen: Anti – RNA – Polymerase – Antikörper (20 %) sind assoziert mit schwerer Haut – und Nierenbeteiligung, Anti – U1RNP – Antikörper (ca. 5 %) zeigen eine Assoziation mit begleitender Myosistis. Außerdem können auftreten: Anti – PM – Scl (ca. 1 %), Fibrillarin – Antikörper (ca. 5 %) und Anti – Th (To) (ca. 5 %).⁴⁵

Die laborchemischen Untersuchungen sollten außerdem Leber – und Nierenparameter, Elektrolyte, Entzündungsparameter, die Creatinkinase (CK), sowie ein Blutbild und ggf. Differentialblutbild enthalten. Unspezifische Entzündungsparameter wie die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und das C – reaktive Protein (CRP) zeigen sich häufig erhöht. Im Rahmen der chronischen Entzündung kommt es zudem häufig zu einem Verbrauch von Komplementfaktoren. Im Labor zeigt sich dann eine Erniedrigung der Komplementfaktoren C3 und C4.

Entscheidend im Screening auf mögliche Organbeteiligungen ist die Bodyplethysmographie zur Detektion einer restriktiven Ventilationsstörung (Verminderung von FVC und TLC) und einer Diffusionsstörung (Verminderung von DLCO).

Außerdem sollten in regelmäßigen Abständen ein Röntgen des Thorax, ein EKG, sowie ein TTE durchgeführt werden. Bei Hinweisen auf fibrotische Veränderungen im Röntgen sollten die Untersuchungen um eine hochauflösende Computertomographie (HRCT) des Thorax ergänzt werden. Eine Bronchoalveoläre Lavage (BAL) kann der Beurteilung der Krankheitsaktivität, durch Analyse der Leukozytensubpopulationen in der Bronchialflüssigkeit, dienen. Bei Hinweisen auf eine pulmonale Hypertonie im TTE sollte ggf. eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt werden.

Zur Abklärung von Schluckstörungen und Refluxbeschwerden und deren Komplikationen stehen die Ösophago – Gastro – Duodenoskopie (ÖGD), sowie Ösophagusbreischluck und Ösophagusmanometrie zur Verfügung.

Zur Beurteilung der Mikrozirkulation der Hände eignet sich die Kapillarmikroskopie. Dabei handelt es sich um eine Intravitalmikroskopie der Nagelfalzkapillaren, welche typische Kapillarveränderungen bei systemischer Sklerose aufzeigen kann. Man unterscheidet dabei das "slow pattern" mit dilatierten Riesenkapillaren und Rarefizierung der Kapillaren vom "active pattern" mit der Zunahme avaskulärer Felder.⁵³

1.2.7. Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch kommen verschiedene internistische und dermatologische Krankheitsbilder in Frage.⁴⁵

Aber auch chemische Noxen, wie z.B. Siliziumdioxid und Vinylchlorid, können Krankheitsbilder auslösen, die der systemischen Sklerose ähnlich sind.

Bei der zirkumskripten Sklerodermie (Morphaea) handelt es sich um eine umschriebene Sklerose der Haut mit lilafarbenen Ringen ohne Beteiligung innerer Organe. Die Hauterscheinungen treten vor allem am Stamm auf und befallen selten die Hände.

Eine weitere Differentialdiagnose sklerosierter Hautareale stellt die Acrodermatitis chronica atrophicans dar. Dieses Krankheitsbild entwickelt sich im Rahmen einer Lyme-Borreliose und tritt in der Regel im Stadium III der Erkrankung, Jahre bis Jahrzehnte nach der Infektion mit Borrelien, auf. Nach zunächst ödematöser Schwellung und livider Verfärbung der Streckseiten der distalen Extremitäten kommt es zur Hautatrophie mit vermehrter Fältelung und schließlich zu derber Sklerosierung der Hautareale.

Bei der eosinophilen Fasziitis (Shulman – Syndrom) kommt es zur ödematösen Schwellung und Hautinduration der proximalen Extremitäten unter Aussparung der Hände und Füße. Im Differentialblutbild lässt sich eine Eosinophilie nachweisen.

Die Nephrogene systemische Fibrose (NSF) kann bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz auftreten. Es entwickeln sich dabei Ödeme, Pruritus und erythematöse Plaques im distalen Bereich der Extremitäten.

Sklerodermiforme Hautveränderungen können auch im Rahmen einer chronischen "Graft – versus – host – Erkrankung" nach allogener Knochenmark – oder Stammzelltransplantation auftreten.⁵⁴

Das Raynaud – Phänomen tritt in über der Hälfte der Fälle im Rahmen eines primären Raynaud – Syndroms, ohne zu Grunde liegende Erkrankung auf. Ursachen für ein sekundäres Raynaud – Syndrom können neben den Kollagenosen auch Vaskulitiden, Vibrationsschäden, arterielle Embolien, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit und Krankheiten aus dem hämatologischen Formenkreis, wie z.B. eine Polyzythämia vera sein. Auch verschiedene Pharmaka, wie z.B. β – Blocker oder Zytostatika wie Cisplatin und Bleomycin können ein Raynaud – Phänomen auslösen, ebenso wie der Konsum von Nikotin, Kokain oder Amphetaminen.

Symptome einer systemischen Sklerose können auch im Rahmen einer MCTD auftreten, wobei dieses Krankheitsbild Symptome aus systemischem Lupus erythematodes, systemischer Sklerose, Polymyositis und rheumatoider Arthritis vereint. Patienten mit MCTD weisen oft Anti – U1RNP – Antikörper auf.

1.2.8. Therapie und Prognose

Es stehen keine kausalen Therapien für die systemische Sklerose zur Verfügung. Eingesetzt werden immunmodulierende und immunsuppressive Medikamente wie Glukokortikoide, Methotrexat, Cyclophosphamid, Ciclosporin A und Mycophenolat – Mofetil, welche jedoch allenfalls eine geringe antifibrotische Wirkung zeigen. ⁵⁶

Die Früherkennung und adäquate Therapie von Komplikationen ist daher besonders wichtig.

Zur durchblutungsfördernden Therapie und Behandlung trophischer Störungen stehen Kalziumantagonisten (z.B. Nifedipin), Postaglandinanaloga (z.B. Iloprost), Phosphodiesterasehemmer (z.B. Sildenafil) sowie Endothelin – Rezeptorantagonisten (z.B. Bosentan) zur Verfügung.

Zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie werden Prostazyklinderivate, Phosphodiesterase – V – Inhibitoren und Endothelinrezeptorantagonisten eingesetzt.⁵⁷ Weiterhin kann der Einsatz von ACE – Hemmern bei Patienten mit Nierenbeteiligung die Prognose verbessern.⁵⁸

Eine weitere wichtige Säule der Therapie sind intensive Physio – und Ergotherapie zur Vermeidung von Kontrakturen und Erhaltung der Beweglichkeit.

Zur Verbesserung der Hautsklerose stehen warme Paraffinbäder und Fototherapie mit milder Infrarot – A – Strahlung zur Verfügung.

Derzeit sind die klinischen Effekte von autologer Stammzelltransplantation Gegenstand randomisierter Studien. Offene Fallserien hatten eine deutliche Verbesserung der Hautsklerose gezeigt. Problematisch ist dabei allerdings die behandlungsassoziierte Mortalität.²⁰

Die Prognose der systemischen Sklerose ist sehr variabel. Sie ist abhängig vom Subtyp der Erkrankung und damit vom Ausmaß der Beteiligung innerer Organe. Das mediane Überleben nach Diagnosestellung liegt bei ungefähr 12 Jahren.⁵⁹

Die Haupttodesursachen sind in dieser Reihenfolge Lungen –, Nieren – und Herzbeteiligung, wobei Patienten mit allen drei Manifestationen eine besonders schlechte Prognose aufweisen. In der Regel ist das Überleben bei Frauen länger als bei Männern und bei Patienten mit ISSc länger als bei Patienten mit dSSc.⁶⁰

Bei Patienten mit dSSc deuten erhöhte Entzündungsparameter (BSG > 25 mm / h), eine erniedrigte Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO < 70 %) und eine Proteinurie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf eine besonders schlechte Prognose hin.⁶¹

1.3. Sechs – Minuten – Gehtest

Die Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit, vor allem bei Patienten mit kardialen und pulmonalen Erkrankungen, gehört zum klinischen Alltag. Ein häufig benutztes Maß ist die Anzahl der Stockwerke, die ein Patient beim Treppensteigen schafft. Allerdings ist es für die Patienten häufig schwierig darüber konkrete Angaben zu machen, Über – und Untertreibungen sind dabei nicht selten, sodass ein objektiver Test zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit besser geeignet ist.

Balke publizierte 1963 einen einfachen Test, der die Gehstrecke in einer bestimmten gelaufenen Zeit ermittelte.⁶² Cooper entwickelte später daraus einen 12 – Minuten – Gehtest, welcher zunehmend in klinischen Studien Anwendung fand, unter anderem bei Patienten mit chronischer Bronchitis.^{63,64}

In der Folge zeigte sich, dass eine Gehzeit von 12 Minuten, vor allem für Patienten mit kardiopulmonalen Erkrankungen, oft zu anstrengend und wenig komfortabel ist. Butland und Kollegen veröffentlichten daraufhin 1982 eine Studie, in der erstmals der Sechs – Minuten – Gehtest zur Anwendung kam.⁶⁵

Der Sechs – Minuten – Gehtest (6MWT) ist ein submaximaler Belastungstest, der gut toleriert wird, einfach durchzuführen und gut reproduzierbar ist. Außerdem lässt er bessere Rückschlüsse auf die Leistungsfähigkeit im Alltag zu als vergleichbare Tests, da auch die Aktivitäten des täglichen Lebens eher auf submaximalem Belastungsniveau erfolgen. 66

Dabei lässt der 6MWT keine differenzierte Einschätzung der beanspruchten Organsysteme zu, ermöglicht aber eine globale Einschätzung der Leistungsfähigkeit des kardiopulmonalen Systems und des Bewegungsapparates.

Entsprechend den Richtlinien der American Thoracic Society wird der 6MWT idealerweise in einem ruhigen, wenig frequentierten Korridor durchgeführt. Der Patient wird aufgefordert, die abgemessene und markierte Gehstrecke so schnell auf und ab zu laufen wie er kann, ohne dabei zu rennen, um in den sechs Minuten eine möglichst große Strecke zurückzulegen.⁶ Die Patienten erreichen dabei in der Regel nicht ihre maximale körperliche Belastungsfähigkeit, können aber eigenständig ein Tempo wählen, mit dem sie die Zeitspanne durchhalten. Außerdem ist es den Patienten gestattet während des Tests Pausen nach eigenem Ermessen einzulegen.

Vor und nach dem 6MWT werden Puls, Blutdruck und die subjektive Atemnot entsprechend der Borg – Skala (vgl. 2.2.3.3.) erhoben, wenn technisch möglich kann auch die Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie oder kapillärer Blutgasanalyse gemessen werden.

Der 6MWT hat sich im klinischen Alltag als Messinstrument für die körperliche Belastbarkeit von Patienten mit Herz – und Lungenerkrankungen etabliert. Darüber hinaus ist er ein häufig benutztes Studieninstrument zur Beurteilung von Therapieeffekten und als Prädiktor von Morbidität und Mortalität, z.B. bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder idiopathischer PAH.⁶⁷⁻⁷⁰

Es gibt keine einheitlichen Referenzwerte für die Sechs – Minuten – Gehstrecke (6MWD), da nicht viele Studien mit gesunden Probanden existieren. Enright und Kollegen ermittelten für 117 gesunde Männer eine durchschnittliche 6MWD von 576,0 m und für 173 gesunde Frauen eine mittlere 6MWD von 494,0 m. Eine andere Studie ermittelte für Männer und Frauen zusammen eine durchschnittliche 6MWD von 630,0 m. Weiterhin gibt es einige Studien mit gesunden Kindern und Heranwachsenden, sowie mit Erwachsenen in verschiedenen Altersgruppen.

Es ist bisher allerdings nicht gelungen einheitliche Referenzwerte anhand von Alter, Geschlecht, Körpergröße und Körpergewicht zu ermitteln.^{71,74,75}

1.4. Sechs – Minuten – Gehtest bei systemischer Sklerose

Der 6MWT wird auch bei Patienten mit SSc als häufiger Outcome – Parameter in Therapiestudien verwendet. Seine Eignung als Studieninstrument bei SSc – Patienten wird allerdings zunehmend in Frage gestellt, da bisherige Studien keine starken Korrelationen zwischen 6MWD und krankheitsrelevanten diagnostischen Parametern, wie Bodyplethysmographie – oder TTE – Befunden, zeigen konnten. Buch und Kollegen zeigten 2006 die hohe Reproduzierbarkeit des 6MWT bei 163 Patienten mit SSc – ILD und eine durchschnittliche 6MWD von 398,0 m. In dieser Studie zeigte sich jedoch nur eine schwache Korrelation der 6MWD zu Borg – Dyspnoe – Index und FVC, jedoch nicht zu DLCO.

Villalba und Kollegen publizierten 2007 eine Studie mit 110 SSc – Patienten mit einer medianen 6MWD von 450,0 m. Dort waren Alter, Rasse und NYHA – Klassifikation die einzigen signifikanten Variablen zur Vorhersage der 6MWD. Standard – Lungenfunktionsparameter zeigten in diesem Modell keinen Einfluss auf die 6MWD. ¹¹

Eine retrospektive Studie mit 80 SSc – Patienten im Vergleich zu 48 Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose zeigte Korrelationen der 6MWD zu DLCO und FVC in der Gruppe mit idiopathischer Lungenfibrose, jedoch nicht in der SSc – Gruppe.¹⁰

Eine Arbeitsgruppe aus Paris publizierte 2009 eine prospektive Studie mit 87 SSc – Patienten und einer durchschnittlichen Gehstrecke von 461,0 m.¹² In dieser Studie korrelierte die 6MWD erstmalig mittelstark mit FVC und stark mit DLCO. Als einzige Prädiktoren der 6MWD ergaben sich in dieser Studie jedoch das C – reaktive Protein und das Vorhandensein einer Calcinosis cutis. FVC oder Krankheitsaktivität zeigten sich dabei nicht als signifikante Prädiktoren.

Die bisherigen Studien zum 6MWT bei SSc – Patienten zeigten starke Unterschiede in den Korrelationen zwischen 6MWD und Standardlungenfunktionsparametern, sowie immer andere erkrankungsspezifische Prädiktoren für eine geringe 6MWD.

1.5. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es den 6MWT in einer Kohorte SSc – Patienten zu evaluieren und klinische Parameter zu identifizieren, die mit der 6MWD korrelieren und diese beeinflussen.

Folgende Fragestellungen und Hypothesen sollen in dieser Arbeit beantwortet bzw. diskutiert werden:

- Wie ist die durchschnittliche 6MWD in der Patientenkohorte?
 Hypothese: Die 6MWD ist bei SSc Patienten verkürzt.
- 2. Welche allgemeinen Faktoren beeinflussen den 6MWT? Hypothesen:
 - Geschlecht: Frauen erreichen eine geringere 6MWD als Männer.
 - Alter: Die 6MWD sinkt mit steigendem Alter.
 - Body Mass Index (BMI): Die 6MWD sinkt mit steigendem BMI.
 - Raucherverhalten: Raucher laufen eine geringere 6MWD und verspüren mehr Atemnot als Nichtraucher.
 - Trainingszustand: Patienten, die regelmäßig Ausdauersport betreiben erreichen eine höhere 6MWD als untrainierte Patienten.
- 3. Welche erkrankungsspezifischen Faktoren beeinflussen den 6MWT? Hypothesen:
 - SSc Subtyp: Patienten mit dSSc erreichen eine geringere 6MWD.
 - Erkrankungsdauer: Die 6MWD sinkt mit zunehmender Erkrankungsdauer.
 - Krankheitsaktivität: Die 6MWD ist umso niedriger je aktiver die Erkrankung ist.

- Lebensqualität: Die 6MWD ist umso niedriger je schlechter die subjektiv empfundene Lebensqualität, da diese stark von der Grunderkrankung beeinflusst wird.
- NYHA Klassifikation: Patienten mit höheren NYHA Stadien erreichen eine geringere 6MWD als Patienten mit niedrigeren Stadien.
- Lungenbeteiligung: Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder Lungenfibrose erreichen eine geringere 6MWD und verspüren mehr Die Atemnot als Patienten ohne. 6MWD korreliert mit Standardlungenfunktionsparametern.
- Herzbeteiligung: Patienten mit diastolischer Dysfunktion oder erniedrigter Ejektionsfraktion erreichen eine geringere 6MWD als Patienten ohne. Die 6MWD korreliert mit der Ejektionsfraktion.
- Beteiligung des Bewegungsapparates: Patienten mit Beschwerden im Bewegungsapparat erreichen eine geringere 6MWD als Patienten ohne.
- Hautbeteiligung: Die 6MWD korreliert mit dem Rodnan Hautscore.
- Labor: Patienten mit erhöhten Entzündungsparametern und erniedrigtem Hämoblobin – Wert zeigen eine geringere 6MWD als Patienten mit normalen Laborparametern.
- 4. Lässt sich ein Vorhersagemodell für die 6MWD entwickeln?

 Hypothese: Es lässt sich ein multivariates Modell mit verschiedenen

 Erkrankungsparametern und vor allem den Lungenfunktionsparametern als

 unabhängige Variablen entwickeln.

Um den Einfluss klinischer Faktoren auf den 6MWT beurteilen zu können, wird vor der eigentlichen Bearbeitung der Fragestellungen eine ausführliche Analyse der Patientenkohorte und ihrer klinischen Manifestationen durchgeführt.

2. Methoden

2.1. Studienpopulation

2.1.1. Patienten

In der folgenden teils prospektiven, teils retrospektiven Studie der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie der Charité Campus Mitte führten wir zwischen Oktober 2006 und März 2007 mit 101 Patienten einen 6MWT durch. Die Erhebung klinischer Parameter erfolgte dabei teilweise retrospektiv. Die Patienten wurden in der rheumatologischen Fachambulanz und der rheumatologischen Tagesklinik der Charité Campus Mitte rekrutiert und litten, entsprechend den Kriterien des American College of Rheumatology, an systemischer Sklerose.¹³

2.1.2. Ein – und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten mit systemischer Sklerose über 18 Jahren, die einwilligten einen 6MWT durchzuführen. Die Ausschlusskriterien wurden entsprechend den Kontraindikationen der American Thoracic Society zur Durchführung eines 6MWT definiert.⁶ Ausgeschlossen wurden Patienten, die während des vorangegangenen Monats eine Episode instabiler Angina Pectoris oder einen Myokardinfarkt hatten. Weitere Ausschlussgründe waren ein Ruhepuls von über 120/min und Blutdruckwerte in Ruhe über 180 mmHg systolisch und 100 mmHg diastolisch vor dem Test.

2.1.3. Einverständnis

Die Patienten wurden über den durchzuführenden 6MWT und die Erfassung patientenbezogener Daten und Untersuchungsergebnisse aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Für die Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin vor. Antragsnummer des Ethikvotums: EA1/103/07.

2.2. Sechs - Minuten - Gehtest

2.2.1. Vorbereitung

Die Vorbereitung und Durchführung der Sechs – Minuten – Gehtests erfolgten nach den Richtlinien der American Thoracic Society.⁶ Die Tests wurden in den Räumen der rheumatologischen Fachambulanz der Charité Campus Mitte durchgeführt. Im dort vorhandenen ebenen, wenig frequentierten Gang wurde eine 30 Meter lange Strecke abgesteckt, wobei ein 30 Meter langes Maßband zur späteren exakten Distanzbestimmung auf dem Fußboden angebracht wurde. Die Möglichkeit zum ärztlichen Eingreifen war, für den Fall von medizinischen Komplikationen während des 6MWT, sicher gestellt. Die Tests wurden während des gesamten Zeitraums vom selben Tester durchgeführt. Der Tester hatte sicher zu stellen, dass keine Kontraindikationen für den 6MWT entsprechend den Studien – Ausschlusskriterien (vgl. 2.1.2.) vorlagen, die Patienten begueme Kleidung und Schuhe trugen, innerhalb der letzten zwei Stunden vor dem Test keinen Sport getrieben hatten und sich 10 Minuten vor dem 6MWT sitzend erholen konnten. Die Tests wurden vormittags durchgeführt, die Patienten hatten normal gefrühstückt und ihre reguläre Medikation eingenommen.

2.2.2. Durchführung

Vor und nach dem 6MWT wurden Pulsfrequenz und Blutdruck gemessen und die Patienten gebeten ihre Atemnot und Erschöpfung mit Hilfe des Borg – Dyspnoe – Index zu beurteilen (vgl. 2.2.3.3.).

Die Patienten wurden nach Körpergröße, Körpergewicht, Rauchgewohnheiten, regelmäßigen sportlichen Aktivitäten und nach ihrer Atemnot im alltäglichen Leben entsprechend den NYHA – Stadien gefragt.

Die Patienten wurden angewiesen in sechs Minuten so weit wie möglich zu gehen, d.h. so oft wie möglich die 30 Meter lange Strecke hin und her zu gehen, ohne zu rennen. Es war den Patienten gestattet bei Bedarf langsamer zu gehen oder anzuhalten und sich auszuruhen und weiter zu gehen, sobald sie sich in der Lage dazu fühlten. Die zurückgelegten Runden wurden mit Hilfe eines mechanischen Handzählers erfasst, wobei eine Runde vollendet war, wenn die Startlinie wieder erreicht war. Die Zeit wurde mittels einer digitalen Stoppuhr mit Countdown – Funktion genommen.

Die Patienten wurden nach Ablauf von zwei und vier Minuten und 15 Sekunden vor Ende über die Zeit informiert. Bis auf die Zeitansagen erfolgte keinerlei Kommunikation mit den Patienten, um eventuelle Beeinflussungen des Gehtempos durch den Tester zu vermeiden. Ein Abbruch des 6MWT durch den Tester war für den Fall vorgesehen, dass ein Patient während des Tests Brustschmerzen, intolerable Atemnot, Muskelkrämpfe, starkes Schwitzen, einen unsicheren Gang oder ein sehr blasses Hautkolorit entwickeln sollte. Dieser Fall ist jedoch zu keinem Zeitpunkt eingetreten. Nach dem Test wurden die Patienten gefragt, was sie am ehesten vom Weiterlaufen abgehalten hätte, um zu erfassen, ob sich die Patienten eher durch Atemnot oder Schmerzen im Bewegungsapparat eingeschränkt fühlten.

2.2.3. Messparameter

2.2.3.1. Sechs - Minuten - Gehstrecke

Die Ermittlung der zurückgelegten 6MWD erfolgte durch den Tester mittels Multiplikation der zurückgelegten Rundenzahl mit der Wegstrecke einer Runde, entsprechend 60 m, und anschließender Addition der zurückgelegten Meter, seit dem letzten Überqueren der Startlinie. Die 6MWD wird in Metern angegeben.

2.2.3.2. Pulsfrequenz und Blutdruck

Die Pulsfrequenzmessung erfolgte durch Palpation der Arteria radialis und Auszählung der Impulse über einen Zeitraum von 15 Sekunden mit anschließender Multiplikation mit vier. Die Blutdruckmessung erfolgte non – invasiv nach Riva – Rocci.

Pulsfrequenz – und Blutdruckmessung erfolgten vor und unmittelbar nach dem 6MWT.

2.2.3.3. Borg - Dyspnoe - Index

Der Borg – Dyspnoe – Index (Synonym: Borg – Skala) ist eines der am meisten benutzten Instrumente zur subjektiven Einschätzung der Atemnot. Es handelt sich um eine visuelle Analogskala, auf der die Patienten ihre Atemnot von 0 bis 10 beurteilen (vgl. **Abbildung 3**), wobei 0 für gar keine Atemnot steht und 10 für die schwerste Atemnot, die der Patient je in seinem Leben hatte.

Der Borg – Dyspnoe – Index (BDI) entwickelte sich aus der RPE – Skala ("ratings of perceived exertion") nach Borg, welche zur Beurteilung des Anstrengungsempfindens entwickelt wurde.⁷⁹ Der Borg – Dyspnoe – Index wurde vor und nach dem 6MWT erhoben und anschließend die Differenz (Δ BDI) ermittelt, um die Zunahme der Atemnot beurteilen zu können. Die gleiche Skala wurde verwendet, um die Patienten vor und nach dem 6MWT ihre Erschöpfung beurteilen zu lassen.

Borg - Dyspnoe - Index	Atemnot
0	überhaupt nicht
0,5	überaus gering (gerade wahrnehmbar)
1	sehr gering
2	gering
3	mäßig
4	ziemlich schwer
5	schwer
6	
7	sehr schwer
8	
9	überaus schwer (fast Maximum)
10	allerschwerst (Maximum)

Abbildung 3: Borg - Skala

2.2.4. anamnestisch erhobene Daten

2.2.4.1. Body - Mass - Index

Der Body – Mass – Index (BMI) wurde aus den Angaben der Patienten zu Körpergröße und Gewicht entsprechend der Formel BMI = Körpergewicht (kg) / Körpergröße (m)² ermittelt.

2.2.4.2. Rauchverhalten

Die Patienten wurden nach ihrem Rauchverhalten gefragt, wobei als Nichtraucher galt, wer mindestens drei Monate zuvor mit dem Rauchen aufgehört hatte.

2.2.4.3. Ausdauersport

Die Patienten wurden gefragt, ob sie regelmäßig Ausdauersport treiben, um einen eventuellen Einfluss auf die Leistungen im 6MWT ermitteln zu können. Als Ausdauersportarten wurden Walking, Joggen, Fahrradfahren und Schwimmen gewertet. Die Einteilung erfolgte in drei Gruppen: keinerlei Ausdauersport, Ausdauersport bis zu einer Stunde und mehr als eine Stunde in der Woche.

2.2.4.4. NYHA - Klassifikation

Die Patienten wurden gebeten ihre Atemnot im täglichen Leben zu beurteilen, wobei für die Kategorisierung die NYHA – Klassifikation zur Anwendung kam, welche ursprünglich für die Stadien der Herzinsuffizienz entwickelt wurde (vgl. **Tabelle 4**).⁸⁰

Tabelle 4: NYHA - Klassifikation

Stadium	Klinik	Beispiel
I	Keine Beschwerden	
II	Luftnot bei normalen Belastungen	zwei Etagen Treppensteigen
III	Luftnot bei geringer Belastung	schnelles Gehen
IV	Luftnot in Ruhe	

2.3. Klinische Parameter

Neben den Ergebnissen des 6MWT und den, im Rahmen des 6MWT, anamnestisch erhobenen Daten wurden weitere klinische Daten erfasst und ausgewertet (vgl. **Tabelle 5**).

Tabelle 5: Klinische Parameter

Klinische Bereiche	erfasste Daten
Allgemeine Patientendaten	Alter, Geschlecht, Klassifizierung der SSc,
	Familienbeteiligung, Erkrankungsdauer seit
	erstem Raynaud – Phänomen, Erkrankungsdauer
	seit erster anderer Manifestation der SSc
Hautbeteiligung	modifizierter Rodnan Skin Score, Sklerödem
Gefäßbeteiligung	Raynaud – Phänomen, digitale Ulzerationen
Herzbeteiligung	Palpitationen, Erregungsleitungsstörungen im
	EKG, diastolische Dysfunktion, verminderte
	Ejektionsfraktion, Trikuspidalklappeninsuffizienz,
	NT – pro – BNP
Lungenbeteiligung	Dyspnoe, Lungenfibrose, PAH, restriktive
	Ventilationsstörung (FVC, TLC < 85%),
	Diffusionsstörung (DLCO < 85%)
Beteiligung des	Dysphagie, Reflux (Ösophagus); Völlegefühl,
Gastrointestinaltraktes	Übelkeit, Erbrechen (Magen); Diarrhoe,
	Meteorismus, Obstipation (Darm)
Nierenbeteiligung	eingeschränkte Nierenfunktion, Proteinurie
Beteiligung des	Gelenke: Synovitis, Gelenkkontrakturen,
Bewegungsapparates	Sehnenreiben; Muskeln: Muskelschwäche,
	Muskelatrophie, Creatinkinase – Erhöhung
Beteiligung des Nervensystems	Polyneuropathie, Trigeminusneuralgie
Laborchemische Parameter	Antikörper: ANA, ACA, Anti – Scl 70 – Ak;
	Entzündungsparameter: BSG, CRP
	Andere: Hämoglobin
Krankheitsaktivität	Valentini Disease Activity Index
Lebensqualität	SHAQ – Score

Die klinischen Befunde wurde mit Hilfe der Patientenakte und dem Erfassungsbogen des Deutschen Netzwerkes für Systemische Sklerodermie erfasst.⁸¹

Wurden die entsprechenden Befunde nicht im Rahmen der Vorstellung in der rheumatologischen Ambulanz, am Tag der Durchführung des 6MWT, erhoben, wurden Befunde aus einem Zeitraum von bis zu maximal sechs Monaten vor bzw. nach dem 6MWT berücksichtigt, für Echokardiographie – Befunde aus einem Zeitraum von bis zu 12 Monaten und für Antikörper – Befunde aus einem Zeitraum von bis zu 24 Monaten, da hier die Abstände der Kontrolluntersuchungen größer sind.

2.3.1. Klassifizierung der SSc

Die Einteilung der Patienten mit systemischer Sklerose erfolgte nach den Kriterien von LeRoy et al. in eine limitierte und eine diffuse systemische Sklerose.

Die limitierte systemische Sklerose (ISSc) ist dabei folgendermaßen definiert: Sklerose der Akren mit zentripetaler Ausbreitung, lokal begrenzt unterhalb der Ellenbogen – bzw. Kniegelenke, mögliche Beteiligung der Gesichtshaut, Raynaud – Phänomen.

Die diffuse systemische Sklerose (dSSC) ist charakterisiert durch eine über die Akren hinausgehende Verhärtung der Haut mit zusätzlicher Rumpfbeteiligung. Die Ausbreitung der Sklerose erfolgt hierbei eher zentrifugal in der Reihenfolge Stamm, Gesicht und Akren. Ein positives Raynaud – Phänomen ist ebenfalls vorhanden.¹⁸

2.3.2. Hautbeteiligung

Das Ausmaß der Hautbeteiligung wurde mit Hilfe des modifizierten Rodnan Skin Scores (mRSS) beurteilt. 82,83 Darin werden 17 Körperareale (Gesicht, frontaler Thorax, Abdomen, Finger, Hände, Unter – und Oberarme, Füße, Unter – und Oberschenkel) durch Palpation beurteilt. Der Untersucher beurteilt die Hautdicke anhand einer 4 – Punkte – Skala: 0 = normale Hautdicke; 1 = schwache Hautverdickung; 2 = mäßige Hautverdickung; 3 = schwere Hautverdickung. Der Grad des mRSS erstreckt sich somit von 0 bis 51. Anhand des mRSS werden vier Schweregrade der Hautbeteiligung unterteilt (vgl. **Abbildung 4**).

Als Sklerödem bezeichnet man Schwellung und Bindegewebsvermehrung, insbesondere an den Fingern, mit nicht mehr vorhandenen Hautkonturen und Hautfalten.

Rodnan – Grad	mRSS
0	0 – 3
1	4 – 14
2	15 – 29
3	30 – 40
4	> 40

Abbildung 4: Grad der Hautbeteiligung

Abkürzungen: mRSS – modifizierter Rodnan Skin Score

2.3.3. Gefäßbeteiligung

Als Gefäßbeteiligung wurde das rezidivierende Auftreten des Raynaud – Phänomens gewertet. Außerdem das Vorhandensein von digitalen Ulzerationen aktuell oder in der Vergangenheit. Als digitale Ulzerationen wurden, bis zur Dermis reichende, Hautdefekte an den Endphalangen von Fingern und Zehen gewertet.

2.3.4. Herzbeteiligung

Als Herzbeteiligung wurde das Vorhandensein von Erregungsleitungsstörungen, einer diastolischen Dysfunktion, einer verminderter Ejektionsfraktion (LLVEF) oder von Klappendysfunktionen, z.B. einer Trikuspidalklappeninsuffizienz gewertet, sofern diese Symptome nicht von einer anderen Erkrankung als der systemischen Sklerose hervorgerufen wurden. Das alleinige Auftreten von Palpitationen wurde nicht als Herzbeteiligung gewertet. Außerdem wurde das NT - pro - BNP (pg/ml) mit in die Auswertung einbezogen. NT - pro - BNP ist ein Spaltprodukt des pro - BNP, der Vorstufe von BNP (brain natriuretic peptide). BNP ist ein Marker der Rechts – oder Linksherzinsuffizienz und wird bei Volumenüberlastung und übermäßiger Ventrikeldehnung von den Myokardzellen ausgeschüttet. NT – pro – BNP ist zwar biologisch inaktiv, wird aber weniger schnell abgebaut als BNP, sodass es zunehmend als Diagnostikparameter eingesetzt wird. Die Referenzwerte für NT – pro – BNP sind dabei alters – und geschlechtsabhängig (Frauen: < 50 Jahre bis 155 pg/ml, > 50 Jahre bis 222 pg/ml; Männer: < 50 Jahre bis 84 pg/ml, > 50 Jahre bis 194 pg/ml). Es konnte gezeigt werden, dass ein erhöhtes NT - pro - BNP bei SSc - Patienten ohne Herzinsuffizienz ein früher Marker für eine PAH sein kann. 84

2.3.5. Lungenbeteiligung

Als Lungenfibrose wurden fibrotische Lungengerüstveränderungen im Röntgen oder HRCT des Thorax gewertet.

Als pulmonale Hypertonie wurde ein mittlerer pulmonal – arterieller Druck in Ruhe von über 25 mmHg im Rechtsherzkatheter oder von über 30 mmHg im TTE gewertet.

Es wird dabei nicht zwischen isolierter PAH und PH bei Linksherzinsuffizienz oder ILD unterschieden, da nicht alle Patienten eine Rechtsherzkatheteruntersuchung hatten.

Zur Evaluation von Ventilationsstörungen wurden Bodyplethysmographie – Befunde ausgewertet. Im Mittelpunkt standen dabei Parameter, die bei restriktiven Ventilationsstörungen vermindert sind (< 85 % des Sollwertes), wie die forcierte Vitalkapazität (FVC), die totale Lungenkapazität (TLC) und das Residualvolumen (RV), außerdem die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO), welche beim Vorliegen einer Diffusionsstörung reduziert ist (< 85 % des Sollwertes). Zusätzlich wurden die Einsekundenkapazität (FEV1) und das Verhältnis von DLCO zu alveolärem Volumen (DLCO / VA) mit in die Auswertung einbezogen.

Alle Lungenfunktionsparameter sind in Prozent des Sollwertes angegeben. Für die restriktive Ventilationsstörung wurde anhand der FVC und für die Diffusionsstörung anhand des DLCO – Wertes eine Schweregradeinteilung vorgenommen (vgl. **Abbildung 5**).

Schweregrad	FVC oder DLCO (%)
0	> 85
1	70 – 84
2	50 – 69
3	35 – 49
4	< 35

Abbildung 5: Schweregradeinteilung der Ventilationsstörungen

2.3.6. Beteiligung des Gastrointestinaltraktes

Eine Beteiligung des Gastrointestinaltraktes wurde angenommen bei Vorliegen folgender Symptome, sofern diese nicht durch eine andere Ekrankung als der systemischen Sklerose verursacht sind: Dysphagie oder Reflux als Symptome einer Ösophagus – Beteiligung, Völlegefühl, Übelkeit oder Erbrechen als Symptome eine Magen – Beteiligung und Meteorismus, Diarrhoe oder Obstipation als Zeichen einer Darm – Beteiligung.

2.3.7. Nierenbeteiligung

Eine renale Beteiligung wurde angenommen bei dem Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion (Erhöhung von Kreatinin oder Verminderung der GFR) oder einer Proteinurie, die nicht auf eine andere Erkrankung zurück zu führen sind.

2.3.8. Beteiligung von Bewegungsapparat und Nervensystem

Zur Beurteilung des Ausmaßes der Beteiligung des Bewegungsapparates im Rahmen der Grunderkrankung wurden die Patienten auf das Vorhandensein folgender Symptome untersucht: Synovitis, Gelenkkontrakturen, Sehnenreiben, Muskelschwäche und Muskelatrophie. Im Rahmen der laborchemischen Untersuchungen wurde außerdem die Creatinkinase (CK) in U/I untersucht, wobei eine Erhöhung auf das Dreifache der Norm als pathologisch und damit verdächtig auf eine Myositis galt.

Als Beteiligung des Nervensystems wurde eine Polyneuropathie oder Trigeminusneuralgie gewertet, sofern andere Ursachen dafür ausgeschlossen werden konnten.

2.3.9. Laborchemische Parameter

Als laborchemische Parameter wurden, neben CK und NT – pro – BNP, das Hämoglobin (Hb), die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und das C – reaktive Protein (CRP) ausgewertet. Eine Verminderung des Hämoglobins kann zu einer verminderten körperlichen Leistungsfähigkeit führen. Die Referenzwerte liegen für Frauen zwischen 12 und 16 g/dl und für Männer zwischen 14 und 18 g/dl. BSG und CRP gehören zu den Entzündungsparametern.

Die Referenzwerte der BSG sind dabei alters – und geschlechtsabhängig (unter 50 Jahre: Frauen < 20 mm/h, Männer < 15 mm/h; über 50 Jahre: Frauen < 30 mm/h, Männer < 20 mm/h). Das CRP wurde von vorneherein als kategoriale Variable (normal vs. erhöht) angegeben, um verschiedene Einheiten und Referenzwerte der Labore auszugleichen.

Weiterhin wurde das Vorhandensein von Antinukleären Antikörpern mit Differenzierung in Anti – Centromer – Antikörper und Anti – Scl 70 – Antikörper untersucht.

2.3.10. Krankheitsaktivität

Zur Ermittlung der Krankheitsaktivität wurde der Valentini Disease Activity Index für Patienten mit systemischer Sklerose verwendet.⁸⁵⁻⁸⁷

Der Index besteht aus 10 Variablen, mit Werten zwischen 0,5 und 2, welche in der Auswertung addiert werden. Maximal kann die Summe der Scores 10 betragen, wobei die Krankheit ab einer Summe \geq 3 als aktiv gilt (vgl. **Abbildung 6**).

Der Valentini Disease Activity Index findet zunehmend Anwendung in klinischen Studien zur systemischen Sklerose. 88-90

Parameter	Score
Modified Rodnan Skin Score > 14	1
Skleroedema	0,5
Verschlechterung der Hautsymptome im letzten Monat*	2
Digitale Nekrosen	0,5
Verschlechterung der Durchblutungsmanifestationen im letzten Monat*	0,5
Arthritis der peripheren Gelenke	0,5
DLCO < 80% des vorhergesagten Wertes	0,5
Verschlechterung der Herz – Lungenmanifestationen im letzten Monat*	2
BSG > 30	1,5
Hypokomplementämie (C3 oder C4 erniedrigt)	1
* vom Patienten beurteilt	

Abbildung 6: Valentini Disease Activity Index für Patienten mit systemischer Sklerose

2.3.11. SHAQ - Score

Der Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ) ist ein Instrument zur Selbstbeurteilung der Lebensqualität für SSc – Patienten. 91,92 Er entwickelte sich aus dem Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ DI) für Patienten mit Rheumatoider Arthritis. 93,94 Der HAQ DI erfasst die funktionelle Beeinträchtigung des Patienten in acht Bereichen des täglichen Lebens: Ankleiden, Aufstehen, Essen, Gehfähigkeit, Körperhygiene, körperliche Beweglichkeit, Beweglichkeit der Hände und gewöhnliche Aktivitäten des Alltags. In jedem der acht Bereiche ist der Patient aufgefordert 2 oder drei Fragen auf einer Skala von 0 (ohne jegliche Schwierigkeiten) bis 3 (nicht möglich) zu beurteilen, insgesamt werden so 20 Items abgefragt (siehe Anhang). Der HAQ DI wird berechnet, in dem die höchsten Scores jedes Bereiches miteinander addiert und anschließend durch acht bzw. die Anzahl der beantworteten Bereiche dividiert werden. Steen und Medgser entwickelten den HAQ DI für Patienten mit systemischer Sklerose zum SHAQ weiter, um der Beteiligung multipler Organsysteme im Rahmen der Grunderkrankung gerecht zu werden. 95

Sie fügten fünf visuelle Analogskalen (VAS) hinzu, auf denen die Patienten ihre Beeinträchtigung durch das Raynaud – Phänomen, digitale Ulzera, gastrointestinale Beschwerden, Atemnot und ihre Beeinträchtigung durch die systemische Sklerose insgesamt beurteilen sollen, wobei Steen und Medgser keine Einrechnung der visuellen Analogskalen in den HAQ DI vorsahen, sondern eine getrennte Betrachtung vorschlugen. Die visuellen Analogskalen sind 15 cm lange Linien und erstrecken sich von "nicht beeinträchtigt" bis "sehr beeinträchtigt" (siehe Anhang). Die Patienten sind angehalten an der Stelle der Linie einen Strich zu machen, der ihrem Beeinträchtigungsempfinden entspricht. Die Auswertung erfolgt in Anlehnung an den HAQ DI, wobei "nicht beeinträchtigt" einem Score von 0 und "sehr beeinträchtigt" einem Score von 3 entspricht. Demzufolge ist 1cm auf der visuellen Analogskala einem Score von 0,2 gleichzusetzen. Wir nahmen die Auswertung nach dem Ansatz von Georges und Chassany vor, die eine Einrechnung der Scores der visuellen Analogskalen in den HAQ DI vorschlagen. 96 Wir berechneten den SHAQ – Score entsprechend der Formel: SHAQ – Score = (Summe der höchsten Scores der 8 Bereiche des HAQ DI + Scores der 5 VAS) / 13 bzw. der Anzahl der beantworteten Bereiche. Der berechnete Score bewegt sich zwischen 0 (keinerlei funktionelle Beeinträchtigung) und 3 (maximale funktionelle Beeinträchtigung).

2.4. Statistische Analysen

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS 18.0 für MAC OSX (SPSS Inc., Chicago, USA).

Für nominal – und ordinalskalierte Daten wurden Häufigkeitstabellen erstellt.

Alle verhältnisskalierten Daten wurden mit dem Kolmogorov – Smirnov – Test auf Normalverteilung überprüft. Für die Mehrzahl der Daten, vor allem für die Parameter des 6MWT, ergab sich keine Normalverteilung, sodass in der statistischen Auswertung nicht – parametrische Testverfahren zu Anwendung kamen.

Für verhältnisskalierte Daten wurden, auf Grund fehlender Normalverteilung, der Median und der kleinste und größte Wert (range) ermittelt.

Vergleiche unhabhängiger Stichproben wurden mit dem Mann – Whitney – U – Test für zwei unabhängige Stichproben und dem H – Test nach Kruskal und Wallis für mehr als zwei unabhängige Stichproben durchgeführt. Signifikanzanalysen in Kreuztabellen wurden mit Hilfe des Chi – Quadrat – Tests vorgenommen.

Außerdem wurden Korrelationen nach Spearman und eine multivariate logistische Regression berechnet. Signifikanz wurde dabei bei einem p – Wert < 0,05 angenommen.

3. Ergebnisse

3.1. Deskription der Stichprobe

Von den Patienten, die in die Studienteilnahme einwilligten, musste eine Patientin, entsprechend den Ausschlusskriterien, wegen zu hoher Blutdruckwerte vor dem 6MWT ausgeschlossen werden. Von den 101 Patienten, die einen 6MWT durchführten, wurden sechs nachträglich aufgrund von Begleiterkrankungen ausgeschlossen: ein Patient und eine Patientin mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit, eine Patientin mit Asthma bronchiale, eine Patientin mit Claudicatio spinalis, ein Patient mit Zustand nach Lungenteilresektion und ein Patient mit einer berufsbedingten Silikose. Es gingen 95 Patienten in die Endauswertung ein.

3.1.1. SSc - Klassifizierung, Geschlechterverteilung, Alter und BMI

Von den 95 Patienten litten 61 (64,2 %) an einer limitierten SSc und 34 (35,8 %) an einer diffusen SSc.

Tabelle 6 stellt die Geschlechterverteilung, sowie Alter und BMI in der Gesamtkohorte und geteilt nach SSc – Klassifikation dar. 85 (89,5 %) Patienten waren weiblich, 10 (10,5 %) männlich, dies entspricht einem Verhältnis von 8,5 : 1. Der Männeranteil war in der Gruppe mit dSSc (23,5 %) höher als in der Gruppe mit ISSc (3,3 %).

Das Alter der Gesamtkohorte lag im Median bei 56 Jahren, wobei die Alterspanne von 25 bis 80 Jahren reichte. Die Patienten in der Gruppe mit diffuser SSc (53,5; 25 - 72 Jahre) waren im Schnitt jünger als die Patienten mit limitierter SSc (58,0; 26 - 80 Jahre). Der BMI lag in der Gesamtkohorte im Median bei 23,0 kg/m².

Tabelle 6: Geschlecht, Alter und BMI in der Gesamtkohorte und den SSc – Subgruppen

	Gesamt	ISSc	dSSc
Geschlecht n (%)			
Frauen	85 (89,5)	59 (96,7)	26 (76,5)
Männer	10 (10,5)	2 (3,3)	8 (23,5)
Alter (Jahre) Median (range)	56,0 (25 – 80)	58,0 (26 – 80)	53,5 (25 – 72)
BMI (kg/m²) Median (range)	23,0 (18 – 38)	24,0 (18 – 38)	23,0 (18 – 32)

3.1.2. Familienbeteiligung und Krankheitsdauer

Bei 30 (31,6 %) Patienten lag eine Familienbeteiligung im Sinne einer Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis bei einem Verwandten ersten oder zweiten Grades vor. Die Familienbeteiligung lag bei den Patienten mit ISSc (36,1 %) höher als bei den Patienten mit dSSc (23,5 %).

Die Erkrankungsdauer wurde getrennt in die Dauer seit dem ersten Auftreten des Raynaud – Phänomens und die Dauer seit der ersten Erkrankungsmanifestation außer dem Raynaud – Phänomen.

In der Gesamt – Kohorte zeigte sich, dass die Erkrankungsdauer seit Auftreten des Raynaud – Phänomens mit einem Median von 10 Jahren (range 0 – 46 Jahre) höher lag als die Erkrankungsdauer seit der ersten Nicht – Raynaud – Phänomen – Manifestation mit einem Median von 7 Jahren (range 0 – 34 Jahre).

Patienten mit ISSc wiesen durchschnittlich eine längere Zeitspanne zwischen dem Auftreten des Raynaud – Phänomens und dem Auftreten eines weiteren Symptoms der Grunderkrankung auf als Patienten mit dSSc (vgl. **Tabelle 7**).

Tabelle 7: Familienbeteiligung und Erkrankungsdauer in der Gesamtkohorte und den SSc – Subgruppen

	Gesamt	ISSc	dSSc
Familienbeteiligung n (%)	30 (31,6)	22 (36,1)	8 (23,5)
Erkrankungsdauer seit RP (Jahre) Median (range)	10,0 (0 – 46)	10,5 (1 – 46)	6,5 (0 – 36)
Erkrankungsdauer seit erster Nicht - RP - Manifestation (Jahre) Median (range)	7,0 (0 – 34)	7,0 (0 – 32)	6,0 (0 – 34)

Abkürzung: RP - Raynaud - Phänomen

3.1.3. Hautbeteiligung

Bei 85 (89,5 %) der Patienten lag eine Hautbeteiligung vor, 32 (33,7 %) zeigten ein Sklerödem (vgl. **Tabelle 8**). Der modifizierte Rodnan Skin Score lag von 91 Patienten vor, wobei sich ein Median von 4 ergab.

Bei den Patienten mit dSSc lag der mRSS mit einem Median von 8,5 im Durchschnitt höher als bei den Patienten mit ISSc mit einem Median von 3.

In der Gesamtkohorte lag bei 36 (37,9 %) der Patienten der Rodnan – Grad 0 vor, bei 46 (48,4%) Grad 1 und bei 9 (9,5 %) Grad 2. Bei keinem Patienten lag eine besonders schwere Hautsklerose mit Grad 3 oder Grad 4 vor. Bei den Patienten mit dSSc lag durchschnittlich ein höherer Rodnan – Grad vor als bei den Patienten mit ISSc.

Tabelle 8: Hautbeteiligung in der Gesamtkohorte und den SSc – Subgruppen

	Gesamt	ISSc	dSSc
Hautbeteiligung n (%)	85 (89,5)	51 (83,6)	34 (100,0)
Sklerödem n (%)	32 (33,7)	11 (18,0)	21 (61,8)
mRSS Median (range)	4 (0 – 26)	3 (0 – 15)	8,5 (0 – 26)
Rodnan – Grad n (%)			
Grad 0 (0 – 3)	36 (37,9)	33 (54,1)	3 (8,8)
Grad 1 (4 – 14)	46 (48,4)	23 (37,7)	23 (67,6)
Grad 2 (15 – 29)	9 (9,5)	1 (1,6)	8 (23,5)

Abkürzung: mRSS – modifizierter Rodnan Skin Score

3.1.4. Gefäßbeteiligung

Tabelle 9 zeigt die vaskuläre Beteiligung der Gesamtkohorte und der SSc – Subgruppen.

Ein rezidivierendes Raynaud – Phänomen lag bei 91 (95,8 %) der Patienten vor, wobei es keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Patienten mit ISSc (95,1 %) und dSSc (97,1 %) gab.

In der Gesamtkohorte litten 45 (47,4 %) Patienten in der Vergangenheit an digitalen Ulzerationen, wobei der prozentuale Anteil bei den Patienten mit dSSc (70,6 %) wesentlich höher lag als bei den Patienten mit ISSc (34,4 %).

Aktuelle digitale Ulzerationen zum Zeitpunkt der Studie lagen bei 11 (11,6 %) der Patienten vor, wobei auch hier der prozentuale Anteil bei den Patienten mit dSSc (20,6 %) höher lag als bei den Patienten mit ISSc (6,6 %).

Tabelle 9: vaskuläre Beteiligung in der Gesamtkohorte und den SSc - Subgruppen

	Gesamt	ISSc	dSSc
Vaskuläre Beteiligung	91 (95,8)	58 (95,1)	33 (97,1)
Raynaud – Phänomen	91 (95,8)	58 (95,1)	33 (97,1)
DU in der Vergangenheit	45 (47,4)	21 (34,4)	24 (70,6)
DU aktuell	11 (11,6)	4 (6,6)	7 (20,6)

Anmerkung: Angabe von Anzahl (%)
Abkürzung: DU – digitale Ulzerationen

3.1.5. Herzbeteiligung

In der Gesamtkohorte wiesen 49 (51,6 %) der Patienten eine Herzbeteiligung auf, wobei der Anteil bei den Patienten mit dSSc (55,9 %) prozentual leicht höher lag als bei den Patienten mit ISSc (49,2 %) (vgl. **Tabelle 10**). Der Anteil der Patienten mit Palpitationen und diastolischer Dysfunktion war in beiden Subgruppen ungefähr gleich. Der Anteil der Patienten mit Erregungsleistungsstörungen (23,5 %) und einer Trikuspidalklappeninsuffizienz (82,4 %) als indirekter Marker für eine pulmonale Hypertonie war in der Gruppe mit dSSc wesentlich höher als bei den Patienten mit ISSc. Die Ejektionsfraktion nach Simpson lag in der Gesamtkohorte und den beiden Subgruppen im Median bei 60,0 %. Es gab nur zwei Patienten (2,1 %) mit einer erniedrigten Ejektionsfraktion, einer in jeder Subgruppe. Das NT – pro – BNP als Marker für eine Herzinsuffizienz lag nur von 26 Patienten vor und erreichte einen Median von 125,85 pg/ml. Der Bereich erstreckte sich dabei von 19,4 pg/ml bis 4884 pg/ml.

Tabelle 10: Herzbeteiligung in der Gesamtkohorte und den SSc - Subgruppen

	Gesamt	ISSc	dSSc
Herzbeteiligung n (%)	49 (51,6)	30 (49,2)	19 (55,9)
Palpitationen n (%)	31 (32,6)	19 (31,1)	12 (35,3)
ELST n (%)	12 (12,6)	4 (6,6)	8 (23,5)
Diastolische Dysfunktion n (%)	42 (44,2)	27 (44,3)	15 (44,1)
Trikuspidalinsuffizienz n (%)	54 (56,8)	26 (42,6)	28 (82,4)
EF (%) Median (range)	60,0 (20 – 77)	60,0 (20 – 77)	60,0 (50 – 65)
LLVEF n (%)	2 (2,1)	1 (1,6)	1 (2,9)
NT – pro – BNP (pg/ml)	125,85 (19,4 –	131,8 (29,74 –	106,2 (19,4 –
Median (range)	4884,0)	4884,0)	325,2)

Abkürzungen: ELST – Erregungsleitungsstörungen; EF – Ejektionsfraktion nach Simpson; LLVEF – low left ventricular ejection fraction

3.1.6. Lungenbeteiligung

Bei 79 (83,2 %) Patienten lag eine Lungenbeteiligung im Rahmen der Grunderkrankung vor, wobei die Patienten mit dSSc (97,1 %) häufiger betroffen waren als die Patienten mit ISSc (75,4 %) (vgl. **Tabelle 11**).

Eine pulmonale Hypertonie lag bei 19 (20,0 %), eine Lungenfibrose bei 31 (32,6 %) Patienten vor, wobei auch hier jeweils die Patienten mit dSSc häufiger betroffen waren als die Patienten mit ISSc.

Tabelle 11: Lungenbeteiligung in der Gesamtkohorte und den SSc – Subgruppen

	Gesamt	ISSc	dSSc
Lungenbeteiligung	79 (83,2)	46 (75,4)	33 (97,1)
pulmonale Hypertonie	19 (20,0)	9 (14,8)	10 (29,4)
Lungenfibrose	31 (32,6)	11 (18,0)	20 (58,8)

Anmerkung: Angabe von Anzahl (%)

Tabelle 12 stellt ausgewählte Lungenfunktionsparameter in der Gesamtkohorte und den SSc – Subgruppen dar, wobei, auf Grund der teilweise retrospektiven Erhebung der Lungenfunktionsparameter, nicht von allen Patienten alle Parameter vorlagen.

FVC, FEV1, RV und TLC lagen sowohl in der Gesamtkohorte, als auch in den SSc – Subgruppen im Median über 85,0 % des Sollwertes. DLCO und DLCO / VA lagen in der Gesamtkohorte und den SSc – Subgruppen im Median unterhalb 85 % des Sollwertes. Alle Lungenfunktionsparameter (% des Sollwertes) zeigten sich bei den Patienten mit dSSc im Median niedriger als bei den Patienten mit ISSc.

Tabelle 12: ausgewählte Lungenfunktionsparameter in der Gesamtkohorte und den SSc – Subgruppen

	n	Gesamt	ISSc	dSSc
FVC	79	98,95 (55,6 – 128,2)	103,9 (71,3 – 128,2)	91,9 (55,6 – 113,6)
FEV1	77	99,4 (56,7 – 137,1)	102,0 (65,0 – 137,1)	88,3 (56,7 – 115,9)
RV	77	115,0 (60,1 – 197,2)	119,3 (71,0 – 197,2)	107,7 (60,1 – 152,1)
TLC	77	99,0 (58,7 – 144,6)	101,4 (81,7 – 144,6)	93,3 (58,7 – 113,3)
DLCO	78	71,9 (20,7 – 112,2)	79,0 (23,8 – 112,2)	64,5 (20,7 – 86,0)
DLCO / VA	67	83,0 (29,2 – 108,6)	83,45 (29,2 – 108,6)	77,1 (31,5 – 107,3)

Anmerkung: Angabe von Median (range); Angabe der Lungenfunktionsparameter in Prozent des Sollwertes; Abkürzungen: FVC – focierte Vitalkapazität; FEV1 – Einsekundenkapazität; RV – Residualvolumen; TLC – totale Lungenkapazität; DLCO – Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid; VA – alveoläres Volumen

Bei 16 (16,8 %) Patienten lag eine restriktive Ventilationsstörung mit einer FVC unter 85,0 % des Sollwertes vor (vgl. **Tabelle 13**). Davon konnten 11 (11,6 %) Patienten Grad 1 und 5 (5,3 %) Patienten Grad 2 einer restriktiven Ventilationsstörung zugeordnet werden. Bei keinem Patienten lag eine schwere restiktive Ventilationsstörung mit Grad 3 oder Grad 4 vor. Grad 0 lag bei mehr Patienten mit ISSc vor, während Grad 1 und Grad 2 bei Patienten mit dSSc häufiger waren.

Tabelle 13: Schweregradeinteilung der restriktiven Ventilationsstörung in der Gesamtkohorte und den SSc – Subgruppen anhand der forcierten Vitalkapazität (FVC)

	Gesamt	ISSc	dSSc
Grad 0 (FVC > 85 %)	63 (66,3)	42 (68,9)	21 (61,8)
Grad 1 (FVC 70 – 84 %)	11 (11,6)	6 (9,8)	5 (14,7)
Grad 2 (FVC 50 – 69 %)	5 (5,3)	0	5 (14,7)

Anmerkung: Angabe von Anzahl (%)

Bei 62 (65,3 %) der Patienten lag eine Diffusionsstörung mit Verminderung der Diffusionskapazität unter 85 % des Sollwertes vor. **Tabelle 14** stellt die Schweregradeinteilung in der Gesamtkohorte und den SSc – Subgruppen dar.

Auch hier zeigt sich, dass die dSSc – Subgruppe durchschnittlich höhere Schweregrade aufweist als die ISSc – Subgruppe.

Tabelle 14: Schweregradeinteilung der Diffusionsstörung in der Gesamtkohorte und den SSc – Subgruppen anhand der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO)

	Gesamt	ISSc	dSSc
Grad 0 (DLCO > 85 %)	16 (16,8)	15 (24,6)	1 (2,9)
Grad 1 (DLCO 70 – 84 %)	27 (28,4)	17 (27,9)	10 (29,4)
Grad 2 (DLCO 50 – 69 %)	30 (31,6)	13 (21,3)	17 (50,0)
Grad 3 (DLCO 35 – 49 %)	3 (3,2)	1 (1,6)	2 (5,9)
Grad 4 (DLCO < 35 %)	2 (2,1)	1 (1,6)	1 (2,9)

Anmerkung: Angabe von Anzahl (%)

3.1.7. Beteiligung des Gastrointestinaltraktes

In der Gesamtkohorte wiesen 77 (81,1 %) Patienten eine Beteiligung des Gastrointestinaltraktes auf, wobei der Anteil in den SSc – Subgruppen ähnlich war (vgl. **Tabelle 15**). Am häufigsten lag eine Beteiligung des Ösophagus im Sinne von Dysphagie oder Reflux vor.

Tabelle 15: Gastrointestinaltrakt - Beteiligung in der Gesamtkohorte und den SSc - Subgruppen

	Gesamt	ISSc	dSSc
GIT – Beteiligung	77 (81,1)	49 (80,3)	28 (82,4)
Ösophagus	64 (67,4)	38 (62,3)	26 (76,5)
Magen	35 (36,8)	18 (29,5)	17 (50,0)
Darm	38 (40,0)	24 (39,3)	14 (41,2)

Anmerkung: Angabe von Anzahl (%)
Abkürzung: GIT – Gastrointestinaltrakt

3.1.8. Nierenbeteiligung

Eine Nierenbeteiligung im Sinne einer reduzierten Nierenfunktion oder Proteinurie lag nur bei 13 (13,7 %) Patienten vor, wobei der Anteil in den SSc – Subgruppen fast identisch war (vgl. **Tabelle 16**). Eine reduzierte Nierenfunktion lag prozentual häufiger in der dSSc – Subgruppe, eine Proteinurie häufiger in der ISSc – Subgruppe vor.

Tabelle 16: Nierenbeteiligung in der Gesamtkohorte und den SSc – Subgruppen

	Gesamt	ISSc	dSSc
Nierenbeteiligung	13 (13,7)	8 (13,1)	5 (14,7)
Reduzierte Nierenfunktion	9 (9,5)	5 (8,2)	4 (11,8)
Proteinurie	6 (6,3)	4 (6,6)	2 (5,9)

Anmerkung: Angabe von Anzahl (%)

3.1.9. Beteiligung des Bewegungsapparates

Eine Beteiligung des Bewegungsapparates lag bei 64 (67,4 %) der Patienten vor, wobei der Anteil bei den Patienten mit dSSc (88,2 %) höher war als bei den Patienten mit ISSc (55,7 %) (vgl. **Tabelle 17**). Auch in allen Untergruppen der Erkrankungsmanifestation im Bewegungsapparat, z.B. dem Vorliegen von Gelenkkontrakturen oder einer Muskelschwäche war der Anteil bei den Patienten mit dSSc höher. Die CK lag nur von 64 Patienten vor, wobei nur ein Patient mit dSSc eine Erhöhung über das Dreifache der Norm aufwies.

Tabelle 17: Bewegungsapparat – Beteiligung in der Gesamtkohorte und den SSc – Subgruppen

	Gesamt	ISSc	dSSc
Bewegungsapparat – Beteiligung	64 (67,4)	34 (55,7)	30 (88,2)
Synovitis	19 (20,0)	11 (18,0)	8 (23,5)
Gelenkkontrakturen	48 (50,5)	26 (42,6)	22 (64,7)
Sehnenreiben	14 (14,7)	7 (11,5)	7 (20,6)
Muskelschwäche	33 (34,7)	15 (24,6)	18 (52,9)
Muskelatrophie	20 (21,1)	9 (14,8)	11 (32,4)
CK – Erhöhung	1 (1,1)	0	1 (2,9)

Anmerkung: Angabe von Anzahl (%)

Abkürzung: CK - Creatinkinase

3.1.10. Beteiligung des Nervensystems

Nur bei 3 (3,2 %) Patienten lag eine Beteiligung des Nervensystems vor, wobei zwei Patienten mit ISSc an einer Polyneuropathie litten und ein Patient mit dSSc an einer Trigeminusneuralgie (vgl. **Tabelle 18**).

Tabelle 18: Beteiligung des Nervensystems in der Gesamtkohorte und den SSc – Subgruppen

	Gesamt	ISSc	dSSc
Nervensystem – Beteiligung	3 (3,2)	2 (3,3)	1 (2,9)
Polyneuropathie	2 (2,1)	2 (3,3)	0
Trigeminusneuralgie	1 (1,1)	0	1 (2,9)

Anmerkung: Angabe von Anzahl (%)

3.1.11. laborchemische Parameter

Von allen analysierten Laborparametern wurde das NT – pro – BNP bereits im Kapitel Herzbeteiligung und die Creatinkinase im Kapitel Bewegungsapparat – Beteiligung besprochen.

Tabelle 19 zeigt die Autoantikörper – Verteilung in der Gesamtkohorte und den SSc – Subgruppen. Bei 90 (94,7 %) Patienten lagen antinukleäre Antikörper vor.

Die Anti – Scl 70 – Antkörper waren prozentual in der dSSc – Subgruppe häufiger, während die Anti – Centromer – Antikörper in der ISSc – Subgruppe häufiger waren.

Tabelle 19: Autoantikörper in der Gesamtkohorte und den SSc – Subgruppen

	Gesamt	ISSc	dSSc
ANA	90 (94,7)	57 (93,4)	33 (97,1)
Anti – Scl 70	14 (14,7)	1 (1,6)	13 (38,2)
ACA	32 (33,7)	30 (49,2)	2 (5,9)
Andere Antikörper	45 (47,4)	27 (44,3)	18 (52,9)

Anmerkung: Angabe von Anzahl (%)

Abkürzungen: ANA – antinukleäre Antikörper; ACA – Anti – Centromer – Antikörper

Die Entzündungsparameter zeigten sich in der Gesamtkohorte im Durchschnitt nicht erhöht. Nur 7 (7,4 %) Patienten zeigten eine CRP – Erhöhung, wobei es sich dabei vor allem um Patienten mit dSSc handelte (vgl. **Tabelle 20**).

Die BSG zeigte in der Gesamtkohorte einen Median von 18 mm/h, wobei sie in der dSSc – Subgruppe (Median 19 mm/h) nur leicht höher lag als in der ISSc – Subgruppe (Median 18 mm/h).

Das Hämoglobin als Anämieparameter lag in der Gesamtkohorte im Median bei 13,3 g/dl (range 9,5 – 16,4 g/dl), wobei sich keine großen Unterschiede zwischen den SSc – Subgruppen zeigten.

Tabelle 20: CRP, BSG und Hämoglobin in der Gesamtkohorte und den SSc – Subgruppen

	Gesamt	ISSc	dSSc
CRP – Erhöhung n (%)	7 (7,4)	2 (3,3)	5 (14,7)
BSG mm/h Median (range)	18 (4 – 100)	18 (4 – 91)	19 (4 – 100)
Hb g/dl Median (range)	13,3 (9,5 – 16,4)	13,4 (10,8 – 16,4)	13,0 (9,5 – 15,1)

Abkürzungen: CRP - C - reaktives Protein, BSG - Blutsenkungsgeschwindigkeit, Hb - Hämoglobin

3.1.12. Krankheitsaktivität und Lebensqualität

Die Krankheitsaktivität entsprechend des Valentini Disease Activity Index lag nur von 64 Patienten vor, da Angaben zu den Komplementfaktoren C3 und C4 fehlten.

Der Median in der Gesamtkohorte lag dabei mit 1,0 Punkten (range 0-7,5) unterhalb von 3,0 Punkten. In der dSSc – Kohorte lag die Krankheitsaktivität im Median höher als in der ISSc – Subgruppe (vgl. **Tabelle 21**).

Für den SHAQ – Score als Marker der Lebensqualität lagen nur 68 auswertbare Fragebögen vor. Der Median in der Gesamtkohorte lag bei 0,68 Punkten (range 0 – 2,73), auch hier zeigten sich im Median höhere Werte in der dSSc – Subgruppe als in der ISSc – Subgruppe.

Tabelle 21: Krankheitsaktivität entsprechend Valentini Disease Activity Index und Lebensqualität entsprechend SHAQ – Score in der Gesamtkohorte und den SSc – Subgruppen

	Gesamt	ISSc	dSSc
Krankheitsaktivität	1,0 (0 – 7,5)	0,5 (0 – 3,5)	1,25 (0 – 7,5)
SHAQ - Score	0,68 (0 – 2,73)	0,58 (0 – 1,85)	0,85 (0,05 – 2,73)

Anmerkung: Angabe von Median (range)

Abkürzung: SHAQ – Scleroderma Health Assessment Questionnaire

3.2. Sechs - Minuten - Gehtest

3.2.1. Messergebnisse

Der Median der Sechs – Minuten – Gehstrecke in der Gesamtkohorte betrug 491,0 m (range 86,0 – 664,5 m) (vgl. **Tabelle 22**).

Die Zunahme der Atemnot nach dem 6MWT entsprechend des Borg – Dyspnoe – Index lag bei 2,0 Punkten (range 0 – 8,0), die Zunahme der Erschöpfung im Median bei einem Punkt. Die Herzfrequenz lag nach dem 6MWT im Median um acht Schläge pro Minute höher, während der systolische und diastolische Blutdruck im Median vor und nach dem 6MWT gleich waren.

Tabelle 22: Resultate des 6MWT in der Gesamtkohorte

6MWD (m)	491,0 (86,0 – 664,5)				
	vor 6MWT	nach 6MWT	Differenz nach - vor		
Atemnot (BDI)	0 (0 – 5,0)	2,0 (0 – 8,0)	2,0 (0 – 8,0)		
Erschöpfung (BDI)	0,5 (0 – 7,0)	3,0 (0 – 9,0)	1,0 (-4 – 6,0)		
HF (bpm)	76,0 (46,0 – 100,0)	84,0 (46,0 – 130,0)	8,0 (-24,0 – 42,0)		
RR _{sys} (mmHg)	130,0 (95,0 – 170,0)	130,0 (100,0 – 170,0)	0 (-30,0 – 30,0)		
RR _{dias} (mmHg)	80,0 (60,0 – 120,0)	80,0 (60,0 – 100,0)	0 (-30,0 – 20,0)		

Anmerkung: Angabe von Median (range)

Abkürzungen: BDI – Borg – Dyspnoe – Index; HF – Herzfrequenz; bpm – beats per minute (Schläge/min); RR _{sys} – systolischer Blutdruck; RR _{dias} – diastolischer Blutdruck

Abbildung 7 stellt die 6MWD in der Gesamtkohorte in sieben Kategorien dar. Dabei legte ein (1,1 %) Patient eine Wegstrecke unter 100 Metern zurück, jeweils drei (3,2 %) Patienten lagen zwischen 101 und 200 bzw. 201 und 300 Metern. Zwölf (12,6 %) Patienten liefen zwischen 301 und 400 Metern.

Neunundzwanzig (30,5 %) Patienten legten zwischen 401 und 500 Metern zurück. Die größte Gruppe lag mit 37 (38,9 %) Patienten zwischen 501 und 600 Metern. Nur 10 (10,5 %) Patienten liefen mehr als 600 Meter.

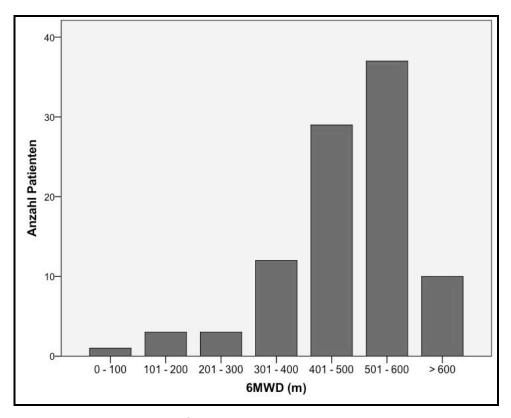


Abbildung 7: 6MWD in der Gesamtkohorte

Es zeigten sich mittelstarke Korrelationen zwischen der 6MWD und der Erhebung von Atemnot und Erschöpfung vor und nach dem 6MWT entsprechend der Borg – Skala (vgl. **Tabelle 23**).

Tabelle 23: Korrelation nach Spearman zwischen 6MWD und Erhebungen entsprechend Borg – Skala

Ī		D_vor	D_nach	D_Diff	E_vor	E_nach	E_Diff
Ī	6MWD	r = - 0,357;	r = - 0,337;	r = - 0,212;	r = - 0,404;	r = - 0,445;	r = - 0,264;
		p < 0,001	p < 0,01	p < 0,05	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,05

Anmerkung: Angabe von Korrelationskoeffizient r und p – Wert

Abkürzungen: D – Dyspnoe; E – Erschöpfung; Diff – Differenz der Werte nach und vor 6MWT

3.2.2. Art der körperlichen Beeinträchtigung

Auf die Frage, was sie während des 6MWT am meisten beeinträchtigt und am ehesten vom Weiterlaufen abgehalten hätte, antworteten 38 (40,0 %) der Patienten, dass sie keine Beeinträchtigung verspürt hätten, 25 (26,3 %) Patienten gaben an sich durch Luftnot beeinträchtigt gefühlt zu haben, 27 (28,4 %) Patienten empfanden Beschwerden im Bewegungsapparat (Schmerzen, Schwäche) als Beeinträchtigung, 3 (3,2 %) Patienten klagten über Schwindel und 2 (2,1 %) Patienten über Angina Pectoris – Beschwerden (vgl. **Abbildung 8**). Fünf (5,3 %) Patienten brachen den 6MWT vor Ablauf der sechs Minuten ab.

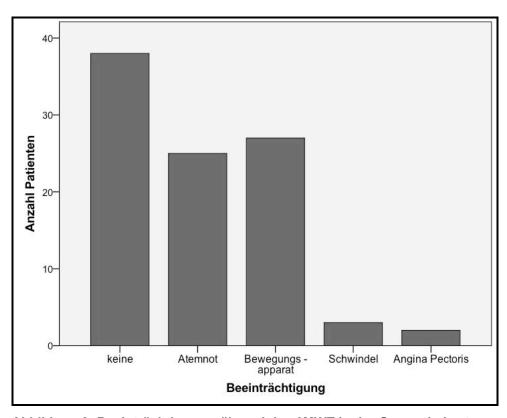


Abbildung 8: Beeinträchtigung während des 6MWT in der Gesamtkohorte

Der Kruskal – Wallis – Test zeigte signifikante Unterschiede zwischen diesen fünf Gruppen bezüglich der 6MWD (p < 0,001). **Abbildung 9** zeigt eine Boxplot – Darstellung der 6MWD in Bezug auf die fünf Kategorien der körperlichen Beeinträchtigung während des 6MWT.

Die Patienten, die keine Beeinträchtigung während des 6MWT verspürten, erzielten mit einem Median von 546,0 m (range 271 – 664,5 m) die längste 6MWD.

Die Patienten mit Atemnot (Median 433,4 m; range 86,0-584,5 m) zeigten eine geringere 6MWD als die Patienten mit Beschwerden im Bewegungsapparat (Median 480,0 m; range 180,0-610,0 m).

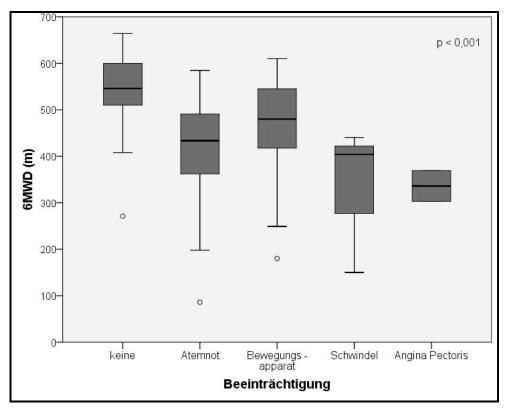


Abbildung 9: Boxplot – Darstellung der 6MWD in Abhängigkeit der Beeinträchtigung während des 6MWT in der Gesamtkohorte

Die Unterschiede zwischen den fünf Gruppen in der Zunahme von Atemnot nach dem 6MWT entsprechend der Borg – Skala zeigten sich ebenfalls statistisch signifkant (p < 0,001). Die Patienten mit Atemnot als Hauptbeeinträchtigung zeigten dabei die größte Zunahme des Borg – Dyspnoe – Index nach dem 6MWT (vgl. **Tabelle 24**).

Tabelle 24: Änderung der Atemnot in Abhängigkeit der Beeinträchtigung während des 6MWT in der Gesamtkohorte

	Keine	Atemnot	Bewegungs-	Schwindel	Angina	p -
			apparat		Pectoris	Wert
Δ BD I	1 (0 – 3)	3 (1 – 8)	2 (0 – 4)	2 (0 – 2)	1 (0-2)	< 0,001

Anmerkung: Angabe von Median (range) und p – Wert;

Abkürzung: ∆ BDI – Differenz der Atemnot entsprechend Borg – Skala nach und vor dem 6MWT

3.3. Allgemeine Einflussfaktoren auf den 6MWT

3.3.1. Geschlecht, Alter, BMI

Im Median zeigte sich die 6MWD bei den Männern zwar mit 530,9 m (range 323,0 – 623,0 m) höher als bei den Frauen mit 487,0 m (range 86,0 – 664,5 m), dieser Unterschied war im Mann – Whitney – U – Test jedoch nicht statistisch signifikant (p = 0,228) (vgl. **Abbildung 10**).

Bezüglich der Zunahme von Atemnot, Erschöpfung, Herzfrequenz und Blutdruck nach dem Gehtest zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

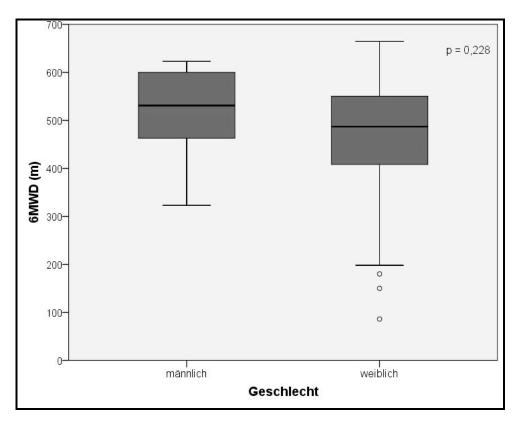


Abbildung 10: Boxplot – Darstellung der 6MWD im Vergleich zwischen Männern und Frauen in der Gesamtkohorte

Bezüglich des Einflusses des Lebensalters und des Body – Mass – Index auf den 6MWT ergab sich eine mittelstarke negative Korrelation der 6MWD zu Alter (r = -0.293; p < 0.01) und BMI (r = -0.312; p < 0.01).

3.3.2. Rauchverhalten

Von 95 befragten Patienten gaben 83 (87,4 %) an Nichtraucher und 12 (12,6 %) Raucher zu sein.

Die 6MWD lag bei den Rauchern im Median höher als bei den Nichtrauchern, dieser Zusammenhang zeigte sich im Mann – Whitney – U – Test jedoch nicht statistisch signifikant (vgl. **Tabelle 25**). Die Zunahme der Atemnot entsprechend der Differenz des BDI nach und vor dem 6MWT lag bei den Rauchern im Median höher als bei den Nichtrauchern, was allerdings auch keine statistische Signifikanz zeigte.

Bezüglich der Zunahme von Erschöpfung, Herzfrequenz und Blutdruck nach dem Gehtest zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern.

Tabelle 25: 6MWD und Änderung der Atemnot im Vergleich zwischen Rauchern und Nichtrauchern in der Gesamtkohorte

	Raucher	Nichtraucher	p – Wert
6MWD (m)	498,2 (351,0 – 633,0)	491,0 (86,0 – 664,5)	0,741
∆ BDI	3,0 (0 – 5,0)	2,0 (0 – 8,0)	0,163

Anmerkung: Angabe von Median (range) und p – Wert

Abkürzungen: Δ BDI – Differenz der Atemnot entsprechend Borg – Skala nach und vor dem 6MWT

3.3.3. Trainingszustand

Mehr als die Hälfte der Patienten, nämlich 60 (63,2 %), gab an keinerlei Ausdauersport zu betreiben. Von 95 befragten Patienten betrieben nur 13 (13,7 %) Patienten bis zu einer Stunde pro Woche und 22 (23,2 %) Patienten mehr als eine Stunde in der Woche Ausdauersportarten wie Walking, Joggen, Schwimmen oder Fahrradfahren (vgl. **Abbildung 11**).

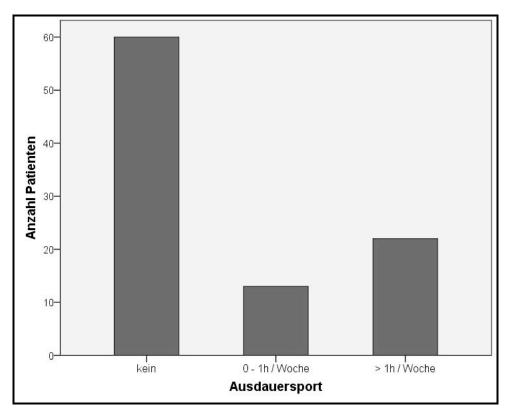


Abbildung 11: Trainingsverhalten in der Gesamtkohorte

Die 6MWD zeigte sich bei den Patienten, die weniger als eine Stunde pro Woche Ausdauersport betreiben mit einem Median von 519,0 m (range 303,0-633,0 m) und bei den Patienten, die mehr als eine Stunde pro Woche Ausdauersport treiben (Median 513,0 m; range 249,0-664,5 m) länger als bei den Patienten ohne Ausdauersport (Median 483,5 m; range 86,0-629,0 m) (vgl. **Abbildung 12**).

Die Unterschiede in der Gehstrecke zwischen den drei Ausdauersport – Gruppen zeigten sich im Kruskal – Wallis – Test jedoch nicht statistisch signifikant (p = 0,246).

Bezüglich der Zunahme von Atemnot, Erschöpfung, Herzfrequenz und Blutdruck nach dem Gehtest zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen.

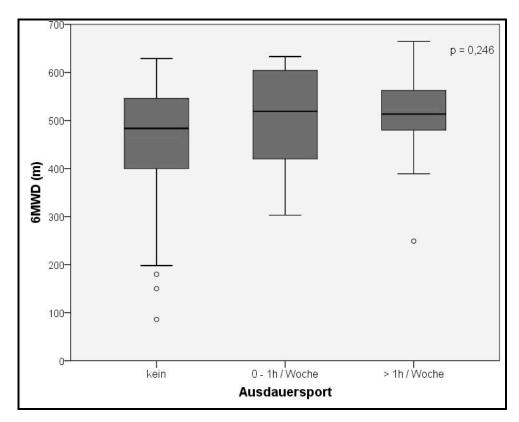


Abbildung 12: Boxplot – Darstellung der 6MWD in Abhängigkeit des Trainingsverhaltens in der Gesamtkohorte

3.4. Erkrankungsspezifische Einflussfaktoren auf den 6MWT

3.4.1. SSc - Klassifizierung

Beim Vergleich der Ergebnisse des 6MWT zwischen den beiden SSc – Subgruppen zeigte sich, dass Patienten mit dSSc im Median eine Gehstrecke von 480,0 m (range 86,0 – 630,0 m) zurücklegten und damit unter den Patienten mit ISSc lagen, welche im Median 510,0 m (range 198,0 – 664,5 m) erreichten. **Abbildung 13** stellt diesen Zusammenhang in Form eines Boxplot – Diagramms dar.

Im Mann – Whitney – U – Test zeigt sich dieser Unterschied der 6MWD zwischen den beiden SSc – Subgruppen jedoch nicht statistisch signifikant (p = 0.391).

Bei der Zunahme von Atemnot, Erschöpfung, Herzfrequenz und Blutdruck nach dem Gehtest zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

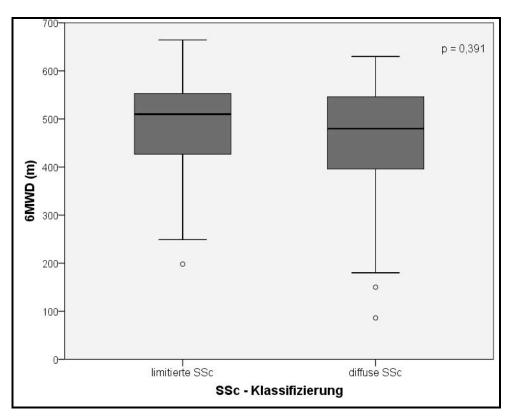


Abbildung 13: Boxplot – Darstellung der 6MWD in Abhängigkeit des SSc – Subtyps

Abbildung 14 zeigt die Beeinträchtigung während des 6MWT im Vergleich zwischen den beiden SSc – Subgruppen als Darstellung in Prozent der Subgruppe.

Von den Patienten mit ISSc gaben 26 (42,6 %) an keinerlei Einschränkung verspürt zu haben, während es nur 12 (35,3 %) bei den Patienten mit dSSc waren. Beeinträchtigende Atemnot verspürten 15 (24,6 %) Patienten in der ISSc – Subgruppe gegenüber 10 (29,4 %) Patienten in der dSSc – Subgruppe. Ebenfalls 10 (29,4 %) Patienten mit dSSc verspürten Beschwerden im Bewegungsapparat Beeinträchtigung im Vergleich zu 17 (27,9 %) bei den Patienten mit ISSc. Jeweils ein Patient (2,9 %) mit dSSc verspürte Schwindel bzw. Angina Pectoris – Beschwerden. In der ISSc – Subgruppe waren es 2 (3,3 %) Patienten mit Schwindel und ebenfalls ein (1,6 %) Patient mit Angina Pectoris. Patienten mit dSSc gaben also gegenüber der ISSc – Subgruppe tendenziell weniger keine Beeinträchtigung und mehr Atemnot und Beschwerden im Bewegungsapparat während des 6MWT an. Im Chi – Quadrat – Test zeigten sich diese Unterschiede jedoch nicht signifikant (p = 0.953).

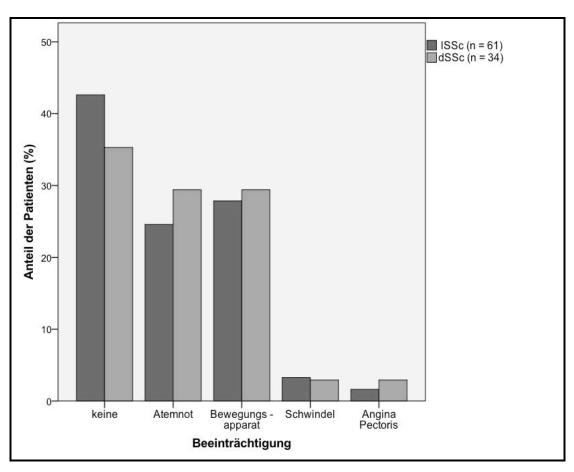


Abbildung 14: Beeinträchtigung während des 6MWT im Vergleich zwischen den SSc – Subgruppen; Darstellung in % der Subgruppe

3.4.2. Erkrankungsdauer, Krankheitsaktivität, SHAQ – Score

Bei der Analyse des Einflusses der Erkrankungsdauer auf die Resultate des 6MWT ergab sich keine Korrelation zwischen 6MWD und der Erkrankungsdauer seit Beginn des Raynaud – Phänomens oder der Erkrankungsdauer seit Beginn der ersten anderen Erkrankungsmanifestation.

Es zeigte sich eine mittelstarke negative Korrelation zwischen 6MWD und der Krankheitsaktivität entsprechend dem Valentini Disease Activity Index (r = -0.321; p < 0.01).

Eine starke Korrelation ergab sich zwischen 6MWD und dem SHAQ – Score zur Beurteilung der Lebensqualität entsprechend dem Scleroderma Health Assessment Questionnaire (r = - 0,474; p < 0,001), wobei sich eine niedrigere Gehstrecke bei höheren SHAQ – Werten zeigte (vgl. **Abbildung 15**).

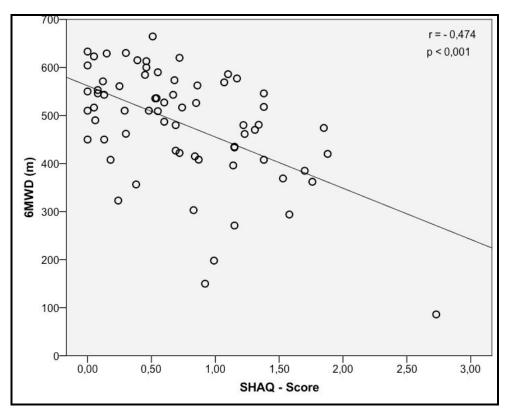


Abbildung 15: Korrelation zwischen 6MWD und SHAQ – Score entsprechend Scleroderma Health Assessment Quesionnaire; Darstellung als Streudiagramm mit Angabe der Regressionsgerade

3.4.3. Autoantikörper

Die 6MWD zeigte sich in den, nach Autoantikörper – Profil unterteilten, Subgruppen verschieden. **Abbildung 16** zeigt diesen Zusammenhang anhand eines Boxplot – Diagramms.

Im Median am niedrigsten lag die 6MWD bei den Scl 70 – positiven Patienten (467,5 m; range 86,0-620,0 m), gefolgt von den Patienten ohne Autoantikörper (473,0 m; range 356,5-600,0 m). Die Patienten mit Anti – Centromer – Antikörpern legten im Median eine 6MWD von 480,0 m (range 198,0-600,0 m) zurück. Die Subgruppe mit anderen Autoantikörpern legte im Median (510,0 m; range 150,0-664,5 m) die weiteste Gehstrecke zurück. Diese Unterschiede zwischen den vier Subgruppen zeigten sich im Kraskal – Wallis – Test jedoch nicht statistisch signifikant (p = 0,640).

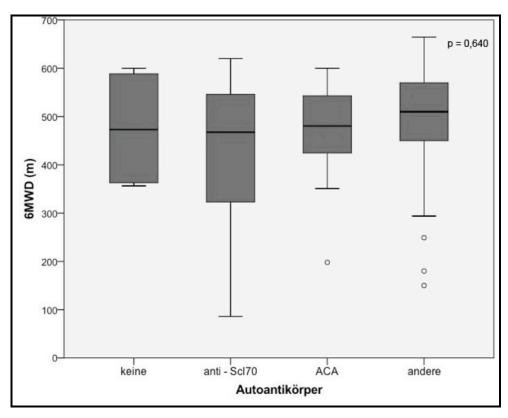


Abbildung 16: Boxplot – Darstellung der 6MWD in Abhängigkeit des Autoantikörperprofils

3.4.4. kardiopulmonale Beteiligung

3.4.4.1. NYHA - Stadien

Die Atemnot der Patienten im täglichen Leben wurde mit Hilfe der NYHA – Klassifikation erfasst. **Abbildung 17** zeigt die Häufigkeiten der vier NYHA – Stadien in Form eines Balkendiagramms. In der Gesamtkohorte gaben 44 (46,3 %) Patienten an nicht an Atemnot zu leiden (NYHA I), 24 (25,3 %) Patienten beklagten Luftnot nach 2 – 3 Etagen Treppensteigen (NYHA II), 5 (5,3 %) Patienten gaben Atemnot bei geringer körperlicher Belastung, wie schnellem Gehen, an (NYHA III) und 22 (23,2 %) Patienten beklagten Ruhedyspnoe (NYHA IV).

Im Chi – Quadrat – Test zeigten sich keine signifikanten Unterschieden in den Häufigkeiten der NYHA – Stadien zwischen den beiden SSc – Subgruppen (p = 0,90).

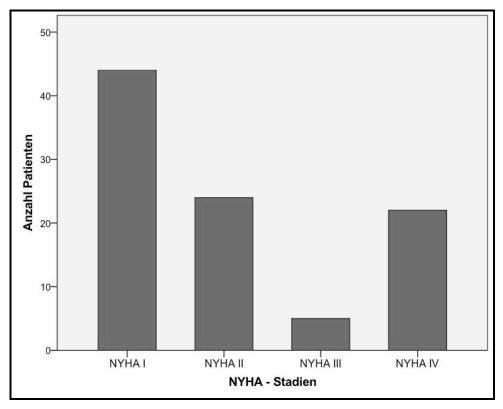


Abbildung 17: NYHA - Stadien in der Gesamtkohorte

Die Unterschiede bezüglich der 6MWD zwischen den vier Gruppen entsprechend der NYHA – Stadien waren im Kruskal – Wallis – Test hochsignifikant (p < 0,001). Dabei legten die Patienten mit NYHA – Stadium I die größte Gehstrecke zurück (Median 544,5 m; range 249,0 – 633,0 m).

Die Patienten mit NYHA – Stadium II und III lagen im Median mit 480,0 m gleich. Die geringste Gehstrecke erreichten die Patienten mit NYHA – Stadium IV (Median 425,0 m; range 86 – 664,5 m). **Abbildung 18** stellt diese Zusammenhänge mit Hilfe eines Boxplot – Diagramms dar. Auch die Unterschiede zwischen den vier Gruppen bezüglich der Zunahme der Atemnot entsprechend der Differenz der Werte des Borg – Dyspnoe – Index nach und vor dem 6MWT waren hochsignifikant (vgl. **Tabelle 26**). Die Zunahme der Atemnot war bei den Patienten mit NYHA – Stadium II – IV größer als bei den Patienten mit NYHA – Stadium I.

Tabelle 26: Änderung der Atemnot in Abhängigkeit der NYHA – Stadien in der Gesamtkohorte

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	p – Wert
∆ BDI	1,0 (0 – 5)	2,3 (0 – 5)	3,0 (2 – 8)	2,0 (0 – 5)	< 0,01

Anmerkung: Angabe von Median (range) und p - Wert

Abkürzungen: Δ BDI – Differenz der Atemnot entsprechend Borg – Skala nach und vor dem 6MWT; NYHA – New York Heart Association

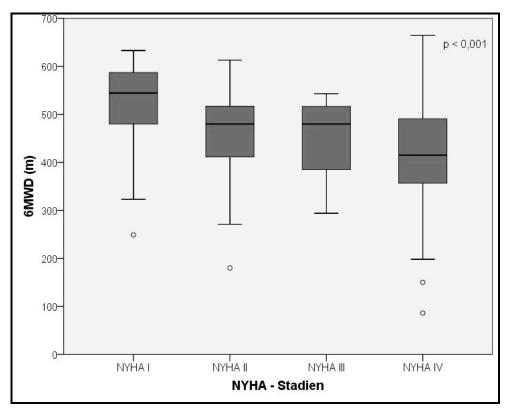


Abbildung 18: Boxplot – Darstellung der 6MWD in Abhängigkeit des NYHA – Stadiums in der Gesamtkohorte

3.4.4.2. Lungenbeteiligung

Tabelle 27 zeigt die 6MWD und die Zunahme der Atemnot nach dem 6MWT in Abhängigkeit von Lungenbeteiligung, pulmonaler Hypertonie und Lungenfibrose.

Patienten mit Lungenbeteiligung erreichten eine signifikant niedrigere Gehstrecke im Vergleich zu Patienten ohne Lungenbeteiligung. Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie lag die Gehstrecke ebenfalls signifikant niedriger als bei Patienten ohne. Die 6MWD bei Patienten mit Lungenfibrose zeigte sich im Median ebenfalls niedriger als bei Patienten ohne Lungenfibrose, dieser Zusammenhang war im Mann – Whitney – U – Test jedoch nicht statistisch signifikant. Bezüglich der Zunahme der Atemnot nach dem 6MWT zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne pulmonale Hypertonie.

Tabelle 27: 6MWD und Änderung der Atemnot in Abhängigkeit von Lungenbeteiligung insgesamt, pulmonaler Hypertonie und Lungenfibrose in der Gesamtkohorte

	6MWD (m)	p - Wert	Δ BDI	p - Wert
Lungenbeteiligung				
ja	480,0 (86,0 – 633,0)	< 0,01	2,0 (0 – 8,0)	0,84
nein	551,5 (450,0 – 664,5)		1,5 (0 – 5,0)	
PH				
ja	433,4 (150,0 – 620,0)	< 0,01	3,0 (0 – 5,0)	< 0,05
nein	512,9 (86,0 – 664,5)		2,0 (0 – 8,0)	
Lungenfibrose				
ja	472,0 (86,0 – 630,0)	0,125	2,0 (0 – 5,0)	0,862
nein	513,2 (150,0 – 664,5)		2,0 (0 – 8,0)	

Anmerkung: Angabe von Median (range) und p - Wert

Abkürzungen: PH – pulmonale Hypertonie; Δ BDI – Differenz der Atemnot entsprechend Borg – Skala nach und vor dem 6MWT

In der Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen der 6MWD und ausgewählten Lungenfunktionsparametern zeigte sich eine mittelstarke Korrelation der 6MWD zu FVC, TLC und DLCO (vgl. **Tabelle 28**). Eine schwache Korrelation zeigte sich zwischen 6MWD und FEV1.

Keine signifikante Korrelation ergab sich zwischen 6MWD und RV und DLCO / VA. Die Zunahme der Atemnot nach dem 6MWT entsprechend der Borg – Skala korrelierte schwach mit FVC und FEV1.

Tabelle 28: Spearman – Korrelation der 6MWD und Änderung der Atemnot mit ausgewählten Lungenfunktionsparametern in der Gesamtkohorte

	FVC	FEV1	RV	TLC	DLCO	DLCO/VA
6MWD	r = 0,309;	r = 0,225;	r = 0,168;	r = 0,348;	r = 0,336;	r = 0,125;
	p < 0,01	p < 0,05	p = 0,145	p < 0,01	p < 0,01	p = 0,314
∆ BDI	r = - 0,257;	r = - 0,273;	r = - 0,059;	r = - 0,193;	r = - 0,192;	r = - 0,168;
	p < 0,05	p < 0,05	p = 0,610	p = 0,093	p = 0.092	p = 0,174

Anmerkung: Angabe von Korrelationskoeffizient r und p – Wert

Abkürzungen: FVC – forcierte Vitalkapazität; FEV1 – Einsekundenkapazität; RV – Residualvolumen;

TLC – totale Lungenkapazität; DLCO – Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid; VA – alveoläres Volumen;

 Δ BDI – Differenz der Atemnot entsprechend Borg – Skala nach und vor dem 6MWT

Nach Ausschluss aller Patienten mit muskoloskeletalen Beschwerden während des 6MWT änderten sich die Korrelationen zwischen 6MWD und Lungenfunktionsparametern geringfügig (vgl. **Tabelle 29**). FVC korrelierte leicht schwächer. FEV1, TLC und DLCO korrelierten geringfügig stärker.

Tabelle 29: Spearman – Korrelation der 6MWD und Änderung der Atemnot mit ausgewählten Lungenfunktionsparametern nach Ausschluss aller Patienten mit muskuloskeletalen Beschwerden während des 6MWT (n = 68)

	FVC	FEV1	RV	TLC	DLCO	DLCO/VA
6MWD	r = 0,293;	r = 0,270;	r = 0,232;	r = 0,417;	r = 0,354;	r = 0,192;
	p < 0,05	p < 0,05	p = 0,091	p < 0,01	p < 0,01	p = 0,208
∆ BDI	r = - 0,271;	r = - 0,294;	r = - 0,045;	r = - 0,219;	r = - 0,162;	r = - 0,243;
	p < 0,05	p < 0,05	p = 0,748	p = 0,112	p = 0,237	p = 0,108

Anmerkung: Angabe von Korrelationskoeffizient r und p – Wert

Abkürzungen: FVC – forcierte Vitalkapazität; FEV1 – Einsekundenkapazität; RV – Residualvolumen;

TLC – totale Lungenkapazität; DLCO – Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid; VA – alveoläres Volumen;

Δ BDI – Differenz der Atemnot entsprechend Borg – Skala nach und vor dem 6MWT

3.4.4.3. Herzbeteiligung

Tabelle 30 zeigt die 6MWD und Zunahme der Herzfrequenz nach dem 6MWT in Abhängigkeit von Herzbeteiligung, diastolischer Dysfunktion, LLVEF und Trikuspidalklappeninsuffizienz in der Gesamtkohorte.

Patienten mit Herzbeteiligung erreichten dabei eine signifikant niedrigere Gehstrecke und eine geringere Zunahme der Herzfrequenz als Patienten ohne Herzbeteiligung.

Die Patienten mit diastolischer Dysfunktion und die Patienten mit LLVEF legten im Median eine niedrigere Gehstrecke zurück als die Patienten ohne. Diese Zusammenhänge zeigten sich im Mann – Whitney – U – Test jedoch nicht statistisch signifikant.

Bei den Patienten mit Trikuspidalklappeninsffuzienz zeigte sich eine signifikant niedrigere Gehstrecke als bei den Patienten ohne Klappeninsuffizienz.

Tabelle 30: 6MWD und Änderung der Herzfrequenz in Abhängigkeit von Herzbeteiligung insgesamt, diastolischer Dysfunktion, LLVEF und TI in der Gesamtkohorte

	6MWD (m)	p - Wert	Δ HF (bpm)	p - Wert
Herzbeteiligung				
ja	470,0 (150,0 – 615,0)	< 0,01	4,0 (-24 – 28)	< 0,05
nein	535,8 (86,0 – 633,0)		8,0 (-4 – 42)	
diastol. Dysfkt.				
ja	476,0 (150,0 – 615,0)	0,052	4,0 (-24 – 28)	< 0,05
nein	526,0 (86,0 – 664,5)		8,0 (-4 – 42)	
LLVEF				
ja	315,0 (180,0 – 450,0)	0,107	3,5 (-1 – 8)	0,394
nein	498,7 (86,0 – 664,5)		8,0 (-24 – 42)	
TI				
ja	471,0 (86,0 – 633,0)	< 0,05	6,0 (-16 – 42)	0,728
nein	522,5 (351,0 – 664,5)		8,0 (-24 – 20)	

Anmerkung: Angabe von Median (range) und p – Wert

Abkürzungen: bpm – beats per minute (Schläge/min); diastol. Dysfkt. – diastolische Dysfunktion;

LLVEF – low left ventricular ejection fraction; TI – Trikuspidalklappeninsuffizienz; Δ HF – Differenz der Herzfrequenzen nach und vor dem 6MWT

Keine signifikanten Unterschiede in der 6MWD und Zunahme der Herzfrequenz ergaben sich in der Subgruppenanalyse bezüglich Erregungsleitungsstörungen und Palpitationen.

In keiner der Subgruppenanalysen zeigten sich signifikante Unterschiede in der Zunahme der Atemnot nach dem 6MWT.

In den Korrelationsanalysen nach Spearman ergab sich eine starke negative Korrelation zwischen dem NT – pro – BNP und der 6MWD (p < 0,01), jedoch keine Korrelationen zwischen NT – pro – BNP und Zunahme von Atemnot oder Herzfrequenz nach dem 6MWT (vgl. **Tabelle 31**). Es zeigten sich weiterhin keine signifikanten Korrelationen zwischen der Ejektionsfraktion nach Simpson und der 6MWD oder der Zunahme von Atemnot und Herzfrequenz nach dem 6MWT.

Tabelle 31: Korrelation nach Spearman von 6MWD, Zunahme der Atemnot nach dem 6MWT und Zunahme der HF nach dem 6MWT zu EF (%) und NT – pro – BNP (pg/ml) in der Gesamtkohorte

	6MWD (m)	Δ BDI	∆ HF (bpm)
EF (%)	r = 0,187;	r = 0,004;	r = 0,036;
	p = 0,119	p = 0,973	p = 0,768
NT – pro – BNP	r = - 0,520;	r = 0,148;	r = 0,132;
(pg / ml)	p < 0,01	p = 0,470	p = 0,768

Anmerkung: Angabe von Korrelationskoeffizient r und p – Wert

Abkürzungen: EF – Ejektionsfraktion nach Simpson in %; bpm – beats per minute (Schläge/min); Δ BDI – Differenz der Atemnot entsprechend Borg – Skala nach und vor dem 6MWT; Δ HF – Differenz der Herzfrequenzen nach und vor dem 6MWT

3.4.5. Beteiligung von Bewegungsapparat und Nervensystem

Die 6MWD lag bei den Patienten mit Beteiligung des Bewegungsapparates (480,3 m; range 86,0-630,0 m) im Median niedriger als bei den Patienten ohne Beschwerden im Bewegungssystem (536,0 m; range 303,0-633,0 m), dieser Zusammenhang war im Mann – Whitney – U – Test mit einem p – Wert von 0,072 jedoch nicht statistisch signifikant (vgl. **Abbildung 19**). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der 6MWD zwischen den Patientengruppen mit und ohne CK – Erhöhung (p = 0,290).

In der Subgruppe mit Beteiligung des Nervensystems (396,0 m; range 385,0-407,7 m) lag die Gehstrecke im Median niedriger als bei den Patienten ohne Polyneuropathie oder Trigeminusneuralgie (509,5 m; 86,0-633,0 m).

Dieser Unterschied war mit einem p < 0,05 im Mann – Whitney – U – Test signifikant.

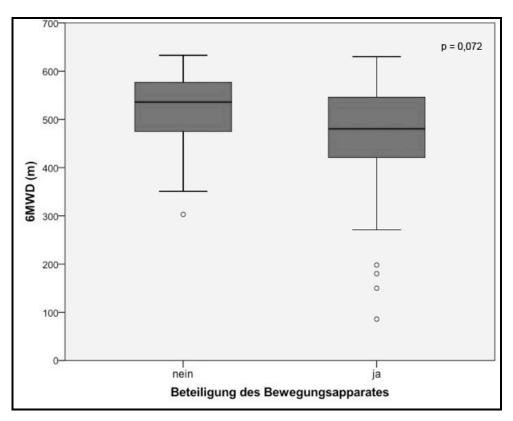


Abbildung 19: Boxplot – Darstellung der 6MWD in Abhängigkeit der Beteiligung des Bewegungsapparates

3.4.6. Andere erkrankungsbezogene Einflussfaktoren

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der 6MWD zwischen den Subgruppen mit und ohne Hautbeteiligung. Weiterhin korrelierte die 6MWD nicht signifikant mit dem Rodnan – Hautscore (p = 0.714).

Es ergaben sich außerdem keine signifikanten Unterschiede bezüglich der 6MWD zwischen Patienten mit und ohne vaskulärer Beteiligung (p = 0.274), auch nicht in den Unterkategorien "digitale Ulzerationen in der Vergangenheit" (p = 0.584) und "aktuell digitale Ulzerationen" (p = 0.828).

Es zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der 6MWD zwischen den Subgruppen mit und ohne Beteiligung des Gastrointestinaltraktes (p < 0,05).

Die 6MWD lag bei den Patienten mit Beteiligung des GIT im Median bei 480,0 m (range 86,0-664,5 m) und bei den Patienten ohne Beteiligung des GIT bei 546,5 m (range 356,5-633,0 m).

Keine signifikanten Unterschiede der 6MWD zeigten sich zwischen den Subgruppen mit und ohne Nierenbeteiligung (p = 0.271).

Hinsichtlich der Analyse des Einflusses weiterer laborchemischer Parameter, außer CK, NT - pro - BNP und Autoantikörpern, auf die Ergebnisse des 6MWT, zeigten sich keine Korrelationen der 6MWD zu BSG (p = 0,084) oder Hämoglobin (p = 0,186).

Weiterhin ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der 6MWD zwischen den Subgruppen mit und ohne Erhöhung des CRP (p = 0,248).

3.5. Logistische Regression

Es wurde eine binäre logistische Regression mit vorwärts schrittweisem Einschluss zur Vorhersage der 6MWD als abhängige, kategoriale Variable durchgeführt. Dafür wurde die 6MWD entsprechend den Werten für Gesunde von Enright und Sherill als normal oder zu niedrig eingestuft.⁷¹ Dementsprechend absolvierten 43 (45,3 %) Patienten einen normalen 6MWT, während bei 52 (54,7 %) Patienten die 6MWD zu niedrig lag. Im Rahmen der logistischen Regression zeigte sich ein Modell mit n = 57 bestehend aus dem SHAQ – Score entsprechend des Scleroderma Health Assessment Questionnaire und der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid signifikant (vgl. **Tabelle 32**).

Tabelle 32: Logistische Regression zur Vorhersage der 6MWD als kategoriale Variable

	Regressions -	Standard –	p – Wert	Exp (B)	95 % CI für
	koeffizient B	fehler			Exp (B)
SHAQ - Score	2,383	0,757	0,002	10,832	2,457 – 47,759
DLCO	- 0,50	0,025	0,045	0,951	0,906 - 0,999

Abkürzungen: Exp (B) – Odds Ratio; CI – Konfidenzintervall; SHAQ – Scleroderma Health Assessment Questionnaire; DLCO – Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid

Das Modell zeigte im Omnibus – Test zur Modellgüte eine Signifikanz von p < 0,001. Mit einem Nagelkerkes R² von 0,454 erreicht das Modell eine Varianzaufklärung für die abhängige Variable von 45,4 %. Insgesamt konnten 80,7 % der Werte der abhängigen Variable richtig vorhergesagt werden (vgl. **Tabelle 33**).

Tabelle 33: Vorhersage der 6MWD als kategoriale Variable im Rahmen der logistischen Regression

Beobachtet		Vorhergesagt			
		6MWD_abnormal		Prozentsatz der	
		nein	ja	Richtigen	
6MWD_abnormal	nein	24	4	85,7	
	ja	7	22	75,9	
Gesamtprozentsatz				80,7	

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel den 6MWT in einer Kohorte aus 95 Patienten mit systemischer Sklerose zu evaluieren und klinische Parameter zu identifizieren, die die 6MWD beeinflussen. Dafür wurde zunächst eine ausführliche Analyse der Patientenkohorte hinsichtlich der bestehenden Erkrankungsmanifestationen durchgeführt.

4.1. Allgemeiner Literaturvergleich der Patientenkohorte

Die untersuchte Kohorte umfasst 95 Patienten mit systemischer Sklerose der rheumatologischen Fachambulanz und der rheumatologischen Tagesklinik der Charité Campus Mitte, die in einem Zeitraum von Oktober 2006 bis März 2007 rekrutiert wurden. Alle Patienten waren kaukasischer Herkunft. Auf Grund des Einflusses der ethnischen Herkunft auf Erkrankungshäufigkeit und Ausprägung der systemischen Sklerose erfolgt der Vergleich unserer Patientenkohorte vor allem mit Kohorten, die ebenfalls kaukasischer Herkunft sind.

Die systemische Sklerose ist eine seltene Erkrankung. Die Prävalenz wird mit 7 pro 1 Million bis 489 pro 1 Million Einwohner angegeben, die Inzidenz schwankt zwischen 0,6 – 122 / 1 Million Einwohner / Jahr, sodass die Patientenzahl für den kurzen Rekrutierungszeitraum durchaus als hoch einzuschätzen ist.²¹

Die Patienten wurden entsprechend den Kriterien von LeRoy et al. nach dem Ausmaß der Hautbeteiligung in Subgruppen mit limitierter und diffuser systemischer Sklerose eingeteilt. In der Literatur lassen sich verschiedene Angaben zu den Häufigkeiten von ISSc und dSSc finden. Die Häufigkeitsangaben zur ISSc liegen dabei zwischen 45,5 %, 57,5 % und 65,1 %, die zur dSSc bei 32,7 %, 33,8 % und 36,9 %. 44,97,98 Die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Prävalenzen zur ISSc und dSSc liegen mit 64,2 % bzw. 35,8 % damit eher im oberen Häufigkeitsbereich, sind aber vergleichbar.

Unser ermitteltes Verhältnis von Frauen zu Männern liegt mit 8,5 oberhalb der in der Literatur vorhandenen Werte von 3,2 bis 7,4. 98,99 Dieser Unterschied könnte darin begründet liegen, dass Männer weniger ambulante Kontrolluntersuchungen wahrnehmen als Frauen und damit in der Art der Patientenrekrutierung.

Es wäre interessant zu untersuchen, ob sich das Geschlechterverhältnis im stationären Bereich, wo die Patienten vor allem wegen schwereren Erkrankungsverläufen und Komplikationen eingewiesen werden, anders verhält.

Das Durchschnittsalter in der Gesamtkohorte lag im Median bei 56 Jahren, die Erkrankungsdauer seit Beginn des Raynaud – Phänomens im Median bei 10 Jahren. Damit liegt der durchschnittliche Erkrankungsbeginn der Kohorte im, in der Literatur beschriebenen, Bereich vom 30. – 50. Lebensjahr. Die Gesamtkohorte zeigte mit einer medianen Erkrankungsdauer von 10 Jahren seit Beginn des Raynaud – Phämomens und 7 Jahren seit der ersten weiteren Erkrankungsmanifestation schon einen längeren Krankheitsverlauf. Dabei war die Differenz zwischen der Dauer seit Auftreten des Raynaud – Phämonens und der Dauer seit der ersten weiteren Erkrankungsmanifestation bei den Patienten mit ISSc (3,5 Jahre) wesentlich höher als bei den Patienten mit dSSc (0,5 Jahre), was typisch für den Verlauf der beiden Subtypen ist. Der BMI lag in der Gesamtkohorte im Median bei 23,0 kg/m² und damit nach der WHO – Definition im normalgewichtigen Bereich.

In der Gesamtkohorte zeigten 89,5 % der Patienten eine Hautbeteiligung mit einem medianen mRSS von vier. Eine Herzbeteiligung lag bei 51,6 % der Patienten vor, wobei die EF mit einem Median von 60,0 % im Normbereich lag. Das NT – pro – BNP lag mit einem Median von 125,85 pg/ml ebenfalls im normwertigen Bereich, das Maximum mit 4884,0 pg/ml zeigte sich allerdings extrem erhöht. Eine Lungenbeteiligung lag bei 79 (83,2 %) Patienten vor, dabei zeigten 20,0 % der Patienten eine pulmonale Hypertonie und 32,6 % eine Lungenfibrose. Die Mediane der Lungenfunktionsparameter in Prozent des Sollwertes lagen für FVC (98,95 %) und TLC (99,0 %) im Normbereich über 85,0 % und für DLCO (71,9 %) leicht erniedrigt unter 85,0 %, damit lag in der Gesamtkohorte eine leichte Diffusionsstörung ohne schwere Restriktion vor. Eine Beteiligung des Gastrointestinaltraktes zeigten 81,1 %, eine Nierenbeteiligung 13,7 % und eine Beteiligung des Bewegungsapparates 67,4 % der Patienten.

Das Ausmaß der Organbeteiligung und anderer Erkrankungsmanifestationen unserer Kohorte wird mit vier großen europäischen Studien zur Epidemiologie und Organbeteiligung der systemischen Sklerose verglichen.

Hunzelmann et al. veröffentlichten 2008 die Kohortenstudie des Deutschen Netzwerkes für Sklerodermie, welche 1483 Patienten mit systemischer Sklerose aus 27 deutschen Zentren analysiert.⁹⁷

Die in unserer Kohorte gefundenen Häufigkeiten zu Organbeteiligungen sind in vielen Punkten mit den Ergebnissen von Hunzelmann et al. vergleichbar. Unsere Kohorte zeigte Ähnlichkeiten bezüglich Hautbeteiligung (89,5 % vs. 87,8 %), Raynaud – Phänomen (95,8 % vs. 94,4 %), Lungenfibrose (32,6 % vs. 34,5 %), PAH (20 % vs. 15,8 %), Nierenbeteiligung (13,7 % vs. 10,5 %), Ösophagusbeteiligung (67,4 % vs. 60 %) und dem Vorhandensein antinukleärer Antikörper (94,7 % vs. 90,4 %) und von Anti – Centromer – Antikörpern (33,7 % vs. 36,4 %).

Unsere Patienten zeigten wesentlich häufiger eine Herzbeteiligung (51,5 % vs. 14,6 %) und eine Beteiligung des Bewegungsapparates (67,4 % vs. 47,5 %), währenddessen eine Beteiligung des Nervensystems (3,2 % vs. 6,4 %) und digitale Ulzerationen (11,6 % vs. 24,4 %) in unserer Kohorte seltener waren.

Ferri und Kollegen veröffentlichen 2002 eine Arbeit über eine italienische Patientenkohorte mit 1012 Patienten.⁹⁹ Die Auswertung der Patientenmerkmale erfolgte in dieser Arbeit allerdings weniger umfassend als in der DNSS – Patientenkohorte, so fehlen z.B. Angaben zu Häufigkeiten von Lungenfibrose, PAH und Gesamtbeteiligung des Bewegungsapparates.

Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich in der Häufigkeit des Raynaud – Phänomens (95,8 % vs. 96 %) und der Beteiligung des Ösophagus (67,4 % vs. 60,0 %).

Die Herzbeteiligung (51,6 % vs. 30,0 %) und Lungenbeteiligung (83,2 % vs. 60,0%) waren allerdings in unserer Kohorte wesentlich höher.

Eine Arbeit aus dem Jahr 2010 von Avouac et al. analysiert unter anderem die klinischen Merkmale von 585 SSc – Patienten französischer Herkunft. 101

Ähnlichkeiten zu unserer Kohorte zeigten sich dabei in der Häufigkeit der Lungenfibrose (32,6 % vs. 38 %) und dem Vorhandensein von Anticentromer – Antikörpern (33,7 % vs. 33,0 %). PAH (20,0 % vs. 8,0 %) und Nierenbeteiligung (13,7 % vs. 7,0 %) waren in unserer Kohorte häufiger, Anti – Scl 70 – Antikörper konnten seltener gefunden werden (14,7 % vs. 25,0 %).

Walker et al. publizierten 2007 eine Auswertung der erfassten Daten der EULAR Scleroderma Trials And Research Group (EUSTAR), die 3656 Patienten aus 102 Zentren in 30 europäischen Ländern umfasst.⁴⁴ In dieser Arbeit werden die klinischen Merkmalsausprägungen zwischen Patienten mit dSSc und ISSc gegenüber gestellt.

In einigen Punkten ergaben sich dabei ähnliche Häufigkeiten wie in der vorliegenden Arbeit. So waren die Prävalenzen von antinukleären Antikörpern in den Subgruppen mit ISSc (93,4 % vs. 91,3 %) und dSSc (97,1 % vs. 92,1 %) vergleichbar.

Hinsichtlich einer Beteiligung des Bewegungsapparates waren die Häufigkeiten für das Vorliegen einer Synovitis (ISSc: 18,0 % vs. 13,7 %; dSSc: 23,5 % vs. 20,8 %) und dem Vorliegen von Sehnenreiben (ISSc: 11,5 % vs. 7,4 %; dSSc: 20,6 % vs. 22,1 %) ähnlich. In der EUSTAR – Kohorte lag der Mittelwert von DLCO bei 71,8 % in der ISSc – Subgruppe und bei 64,0 % in der dSSc – Subgruppe. In der vorliegenden Arbeit wurden die DLCO – Werte, auf Grund fehlender Normalverteilung, zwar mit dem Median (ISSc: 79,0 %; dSSc: 64,5 %) angegeben, die Werte lassen sich aber dennoch mit den Ergebnissen von Walker et al. vergleichen.

Die Prävalenz der Lungenfibrose war für die Patienten mit dSSc in beiden Kohorten ähnlich (58,8 % vs. 53,4 %), lag allerdings bei den ISSc – Patienten in unserer Kohorte deutlich niedriger (18,0 % vs. 34,7 %). Bezüglich des Vorliegens einer PAH zeigten die ISSc – Patienten unserer Kohorte eine niedrigere Prävalenz (14,8 % vs. 20,5 %), währenddessen die dSSc – Patienten im Vergleich zur EUSTAR – Kohorte eine leicht höhere Prävalenz aufwiesen (29,4 % vs. 22,3 %).

In der Zusammenschau der Ergebnisse des Kohortenvergleichs lässt sich festhalten, dass durchaus viele Übereinstimmungen zwischen dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit und anderen europäischen Kohorten herausgearbeitet werden konnten. Unterschiede bestehen nicht nur zwischen unseren Patienten und den Vergleichsarbeiten, sondern auch im Vergleich zwischen den anderen europäischen Kohorten untereinander. Solche Differenzen sind zunächst einmal dem heterogenen Krankheitsbild der systemischen Sklerose geschuldet. Verschiedene Definitionen und Kriterien für die Erkrankungsmerkmale und unterschiedlich erfahrene Untersucher können zu derartigen Abweichungen in den Merkmalshäufigkeiten führen. Hinzu kommt, dass die aktuelle antiinflammatorische und immunsuppressive Medikation der Patienten in dieser Arbeit und den Vergleichsarbeiten nicht berücksichtigt wurde.

Lediglich Avouac et al. geben in ihrer Arbeit zumindest Häufigkeiten für die Patienten an, die immunsuppressiv behandelt werden. So können sich aus Unterschieden in der Medikation auch Abweichungen der Prävalenzen verschiedener Erkrankungsmerkmale erklären. Verglichen mit den anderen Arbeiten ist unsere Patientenkohorte mit einer Stichprobengröße von n = 95 sehr klein, was auch zu Abweichungen der Prävalenzen führen kann.

4.2. Vergleich von Patientencharakteristika und Studiendesign

Die Interpretation und Wertung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit soll vor allem im Vergleich mit vier Studien erfolgen, die ebenfalls den 6MWT bei Patienten mit systemischer Sklerose untersucht haben.⁹⁻¹² Um die Vergleichbarkeit mit den anderen Studien besser beurteilen zu können, wird an dieser Stelle eine Analyse der verschiedenen Patientenkohorten und Studiendesigns im Vergleich mit der vorliegenden Arbeit vorgenommen.

Buch und Kollegen untersuchten in einer prospektiven US – amerikanischen Multicenterstudie 163 Patienten mit systemischer Sklerose. Die Patientenrekrutierung erfolgte allerdings nicht konsekutiv wie in unserer Studie, stattdessen wurden Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung im Rahmen der SSc selektiert. Einschlusskriterien waren lungenfibrotische Veränderungen im HRCT, ein DLCO – Wert unter 80,0 %, eine Dyspnoe – limitierte 6MWD zwischen 150 und 500 m in der Vergangenheit oder eine 6MWD über 500 m mit starkem Abfall der Sauerstoffsättigung. Damit ergibt sich im Unterschied zu unserer Studie, schon durch die Einschlusskriterien, ein stark leistungsgemindertes Patientenkollektiv. Ausschlusskriterium war eine tägliche Therapie mit mehr als 10 mg Prednisolon oder einem vergleichbaren Medikament.

Der 6MWT wurde für jeden Patienten zweimal durchgeführt und anschließend der Mittelwert ermittelt. HRCT und Lungenfunktionsuntersuchungen wurden prospektiv durchgeführt, falls keine Daten aus den vergangenen drei Monaten vorlagen. Da es sich um eine Multicenterstudie in 10 verschiedenen Ländern handelte, wurden die Gehtests, im Gegensatz zu unserer Arbeit, von verschiedenen Testern durchgeführt.

In der Arbeit werden keine Angaben zur ethnischen Zugehörigkeit der Patienten gemacht, so dass nicht sicher gestellt ist, dass es sich ausschließlich um Patienten kaukasischer Herkunft handelt, was den Vergleich mit unserer Arbeit erschwert.

Das Patientenkollektiv von Buch et al. hat im Vergleich zu unserer Arbeit einen höheren Männeranteil (25,2 % vs. 10,5 %) und, wahrscheinlich bedingt durch die Einschlusskriterien, einen wesentlich höheren Anteil an Patienten mit dSSc (58,0 % vs. 35,8 %). Die Alterstruktur bei Buch et al. ist mit einem Mittelwert von 52,3 Jahren mit unserem medianen Durchschnittsalter von 56,0 Jahren vergleichbar.

Die Erkrankungsdauer seit Beginn des Raynaud – Phänomens lag mit einem Mittelwert von 6,39 Jahren im Vergleich zu unserer Kohorte mit einem Median von 10,0 Jahren niedriger, was wahrscheinlich mit dem hohen Anteil an dSSc – Patienten zusammenhängt.

Bedingt durch die Einschlusskriterien der Studie von Buch et al. waren die Mittelwerte für FVC (71,0 % vs. 98,95 %) und DLCO (46,0 % vs. 71,9 %) wesentlich niedriger als die Mediane in unserer Kohorte.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass unsere Patientenkohorte nur im Hinblick auf die Alterstruktur mit den Patienten von Buch et al. vergleichbar ist. Im Bezug auf die klinischen Charakteristika ist die Patientenkohorte von Buch et al. wesentlich stärker pulmonal beeinträchtigt.

Eine brasilianische Arbeitsgruppe um Villalba und Kollegen untersuchte in einer prospektiven Studie 110 SSc – Patienten. ¹¹ Der Patienteneinschluss erfolgte hier, wie in unserer Arbeit, konsekutiv ohne Vorauswahl. Der 6MWT wurde, wie in unserer Studie, immer vom gleichen Tester durchgeführt. Die Patienten erhielten prospektiv ein Röntgen und ein HRCT des Thorax, eine Echokardiographie und eine Spirometrie zur Ermittlung von FVC und FEV1. Eine Diffusionsmessung zur Ermittlung des DLCO – Wertes wurde nicht durchgeführt.

Hinsichtlich der ethnischen Zugehörigkeit der Patienten handelte es sich um 76 (69,1 %) weiße Brasilianer und um 34 (30,9 %) Afrobrasilianer, was damit den Vergleich mit unserer Kohorte erschwert, da es Hinweise darauf gibt, dass nicht nur ethnische Unterschiede in der Ausprägung der SSc, sondern auch in den Resultaten des 6MWT bestehen. 102,103

Mit unserer Patientenkohorte vergleichbar waren der Männeranteil (10,5 % vs. 12,7 %) und der Anteil an Patienten mit dSSc (35,8 % vs. 29,1 %). Die Alterstruktur war mit einem Median von 45,5 Jahren jünger als in unserer Kohorte.

Die mediane FVC lag in der Patientenkohorte von Villalba et al. mit 88,5 % niedriger als in der vorliegenden Arbeit mit 98,95 %, aber auch im Normalbereich über 85,0 %.

Die Prävalenz der Lungenfibrose war in beiden Kohorten vergleichbar (32,6 % vs.

30,0 %). Eine PAH lag bei Villalba et al. etwas häufiger vor (20,0 % vs. 29,1 %), obwohl die Definition einer pulmonalen Hypertonie, entsprechend einem pulmonal – arteriellen Druck über 30 mmHg im TTE, mit unserer vergleichbar war.

Als einzige der vergleichbaren Studien haben Villalba et al. die Patienten ebenfalls entsprechend ihrer Atemnot nach NYHA – Stadien klassifiziert, wobei sich große Unterschiede zu unseren Ergebnissen zeigten.

NYHA – Stadium I (46,3 % vs. 82,7 %) war wesentlich häufiger vertreten als in unserer Kohorte, NYHA – Stadium II (25,3 % vs.17,3 %) seltener und Stadium III und IV kamen im Gegensatz zu unserer Arbeit gar nicht vor.

Insgesamt ist unsere Patientenkohorte hinsichtlich Geschlechterstruktur und Ausprägung von Erkrankungsmerkmalen mit der von Villalba et al. vergleichbar, wobei die unterschiedliche ethnische Zugehörigkeit kritisch zu sehen ist.

Garin und Kollegen untersuchten, in einer US – amerikanischen Studie, retrospektiv 80 SSc – Patienten im Vergleich zu 48 Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose. ¹⁰ Die SSc – Patienten wurden dabei in vier Gruppen eingeteilt: SSc mit ILD (n = 33), SSc mit PAH (n = 13), SSc mit ILD und PAH (n = 19) und SSc ohne eins von beidem (n = 15).

Durch den retrospektiven Charakter der Studie wurden die Gehtests, anders als in der vorliegenden Arbeit, von verschiedenen Testern durchgeführt. Außerdem absolvierten einige Patienten den 6MWT unter Sauerstoffgabe. Als klinische Parameter wurden Bodyplethysmographiebefunde mit FVC und DLCO im Bereich von drei Monaten vor oder nach 6MWT ausgewertet.

Der Männeranteil in der SSc – Kohorte von Garin et al. war mit 22,5 % gegenüber 10,5 % mehr als doppelt so hoch als in unserer Kohorte. Es erfolgte keine Klassifizierung der Patienten in limitierte und diffuse SSc. Die Alterstruktur ist mit einem Mittelwert von 52,0 Jahren mit unserem medianen Alter von 56,0 Jahren vergleichbar. In der Arbeit werden keine Angaben zur ethnischen Herkunft der Patienten gemacht, so dass nicht ganz sicher gestellt ist, dass es sich ausschließlich um Patienten kaukasischer Herkunft handelt.

Lungenfibrose (65,0 % vs. 32,6 %) und PAH (40,0 % vs. 20,0 %) waren in der Kohorte von Garin et al. wesentlich häufiger als in der vorliegenden Arbeit.

Die Angabe von FVC und DLCO erfolgte nicht für die gesamte SSc – Kohorte, sondern nur geteilt nach den vier Subgruppen. Der Mittelwert für DLCO lag dabei zwischen 37,0 % und 62,0 % und damit in allen vier Subgruppen unter unserem Median für DLCO von 71,9 %.

Der Mittelwert für FVC lag für die Patienten mit ILD (64,0 %) und für die Patienten mit ILD und PAH (62,0 %) deutlich unter unserer medianen FVC von 98,95 %. Die mittleren FVC – Werte der SSc – Patienten mit PAH (96,0 %) und der SSc – Patienten ohne ILD oder PAH (91,0 %) waren mit unserer Kohorte vergleichbar.

Als einzige der vergleichbaren Arbeiten, führen Garin et al. die Beeinträchtigung der Patienten während des 6MWT auf. Dabei fühlten sich wesentlich mehr Patienten durch Luftnot beeinträchtigt als in der vorliegenden Arbeit (57,0 % vs. 26,3 %).

Schmerzen der unteren Extremität waren bei Garin et al. bei 20,0 % der Patienten die Hauptbeeinträchtigung, was inhaltlich in etwa mit unserem Punkt der Beschwerden im Bewegungsapparat vergleichbar ist, wobei darunter auch noch die Muskelschwäche subsumiert ist. Das könnte ein Grund dafür sein, dass der Anteil von Beschwerden im Bewegungsapparat bei uns mit 28,4 % höher lag.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Kohorte von Garin et al. in der Altersstruktur mit unseren Patienten vergleichbar ist, was weniger für das Geschlechterverhältnis zutrifft. Was die Manifestationen der systemischen Sklerose angeht, ist das Patientenkollektiv von Garin et al. schwerer pulmonal beeinträchtigt als unsere Kohorte.

Die letzte der hier analysierten Arbeiten, die den 6MWT bei Patienten mit systemischer Sklerose untersuchen, ist die Studie einer französischen Arbeitsgruppe um Schoindre und Kollegen.¹² Dabei handelt es sich um eine prospektive Arbeit mit 87 SSc – Patienten. Die Patientenrekrutierung erfolgte, wie in unserer Studie, konsekutiv ohne Selektion nach bestimmten Kriterien.

Der 6MWT wurde hier, im Gegensatz zu unserer Studie, von verschiedenen Testern durchgeführt. Was die klinischen Parameter der untersuchten Patienten angeht, ist diese Arbeit die ausführlichste der vier Studien. Die Patienten erhielten eine Bodyplethysmographie mit FVC, DLCO und DLCO / VA, ein HRCT des Thorax, ein TTE, einen Rechtsherzkatheter bei Verdacht auf pulmonale Hypertonie im TTE und ein Röntgen der Hände zur Untersuchung auf Akroosteolysen und Calcinosen.

Außerdem wurden laborchemisch Hämoglobin, Kreatinin, CRP, CK und Autoantikörper untersucht. Zusätzlich wurde die Krankheitsaktivität bestimmt und der SHAQ – Score ermittelt. Was also die Menge der untersuchten klinischen Parameter angeht, ist diese Studie unserer sehr ähnlich.

Der Männeranteil lag auch in dieser Studie höher als bei unseren Patienten (19,5 % vs. 10,5 %). Der Anteil der Patienten mit dSSc (41,0 % vs. 35,8 %) und die Alterstruktur mit einem durchschnittlichen Alter von 55,2 Jahren sind mit unseren Patienten vergleichbar. Angaben zur ethnischen Herkunft der Patienten werden nicht gemacht, sodass nicht sicher ist, dass es sich nur um Patienten kaukasischer Herkunft handelt.

Die Erkrankungsdauer seit Auftreten des ersten Raynaud – Phänomens lag mit einem Mittelwert von 7,2 Jahren niedriger als in unserer Kohorte.

Die Mittelwerte der Lungenfunktionsparameter waren im Vergleich mit unseren medianen Werten für FVC (97,3 % vs. 98,95 %) und DLCO / VA (77,5 % vs. 83,0 %) ähnlich, ebenso wie die Werte der Ejektionsfraktion (67,9 % vs. 60,0 %).

Der Anteil der Patienten mit diastolischer Dysfunktion lag bei Schoindre et al. niedriger als in unserer Kohorte (33,3 % vs. 44,2 %).

Eine Lungenfibrose kam sehr viel häufiger vor als bei unseren Patienten (54,0 % vs. 32,6 %), was durch die Untersuchung aller Patienten mittels HRCT zu erklären sein könnte. Der Anteil der Patienten mit pulmonaler Hypertonie lag bei 13,8 % nach TTE und sank auf 8,0 % nach Rechtsherzkatheter. Unsere Prävalenz der pulmonalen Hypertonie liegt mit 20,0 % damit deutlich höher.

Die Prävalenz von antinukleären Antikörper lag bei Schoindre et al. deutlich niedriger (74,7 % vs. 94,7 %). Der Mittelwert für Hämoglobin von 12,9 g/dl war unserem medianen Hämoglobin von 13,3 g/dl ähnlich. CRP und CK zeigten sich bei Schoindre et al. mit Mittelwerten von 7,4 mg/l bzw. 129 IU/l im Durchschnitt nicht erhöht. Unsere Arbeit gibt CRP und CK als kategoriale Variablen (normal vs. erhöht) an, um verschiedene Einheiten und Referenzwerte auszugleichen. Nur ein Patient zeigte dabei eine CK – Erhöhung und nur 7 Patienten eine CRP – Erhöhung, was in etwa mit den normwertigen Mittelwerten für CK und CRP bei Schoindre et al. vergleichbar ist.

Die Mittelwerte des Aktivitätsscores (1,77 Punkte vs. 1 Punkt) und des SHAQ – Scores (0,81 Punkte vs. 0,68 Punkte) lagen in der französischen Kohorte leicht höher als die Mediane für unser Patientenkollektiv.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Patientenkohorte von Schoindre et al. hinsichtlich Altersstruktur, Lungenfunktionsbefunden und laborchemischen Parametern mit unserer Kohorte vergleichbar ist. Die größten Unterschiede bestehen bezüglich der Geschlechterverteilung und den Häufigkeiten von Lungenfibrose und pulmonaler Hypertonie, wobei letztere wahrscheinlich vor allem durch Unterschiede in der Diagnostik bedingt sind.

4.3. Resultate des 6MWT

Kohorte vermuten lässt.

Die mediane 6MWD der untersuchten Patientenkohorte lag bei 491 m mit einer Spannweite von 86,0 – 664,5 m. Es existieren keine allgemeinen Referenzwerte für die 6MWD gemessen an gesunden Probanden.

Enright und Sherill ermittelten eine mediane 6MWD von 494 m für gesunde Frauen und 576,0 m für gesunde Männer. Gemessen an diesen Werten absolvierten 43 (45,3 %) unserer Probanden einen normalen 6MWT, während bei 52 (54,7 %) der Patienten die 6MWD zu gering lag. Die Arbeit von Enright und Sherill macht leider keine Angaben zu Borg – Dyspnoe – Index, Puls und Blutdruck vor und nach dem 6MWT. Camarri et al. publizierten 2005 eine Studie mit 70 gesunden kaukasischen Probanden im Alter von 55 bis 75 Jahren. Die mittlere 6MWD in dieser Kohorte lag bei 659 ± 62 m. Angaben zu Borg – Dyspnoe – Index, Puls und Blutdruck fehlen leider auch hier. Unsere Patientenkohorte liegt mit einem Altersmedian von 56 Jahren in einem vergleichbaren Altersbereich, zeigt aber eine wesentlich geringere Gehstrecke. Die Gründe dafür sind zunächst in der Grunderkrankung unserer Patientenkohorte anzunehmen, aber auch andere Unterschiede zwischen den beiden Kohorten können dabei zum Tragen kommen. So ist z.B. der Männeranteil in der Kohorte von Camarri et al. wesentlich höher (47,1 % vs. 10,5 %) und 90 % der Probanden gaben an

Chetta und Kollegen publizierten eine ähnliche Arbeit wie Camarri mit 102 gesunden Probanden im Alter von 20 bis 50 Jahren. Diese Kohorte erreichte eine mittlere 6MWD von 614 \pm 56 m, wobei auch hier der Anteil an Männern höher lag als in unserer Kohorte (47,0 % vs. 10,5 %).

regelmäßig Sport zu treiben, was einen besseren Trainingszustand als in unserer

Zusammenfassend lässt sich dennoch festhalten, dass die untersuchten SSc – Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden erwartungsgemäß eine reduzierte 6MWD aufweisen.

Die von uns ermittelte mediane 6MWD liegt höher als in den anderen untersuchten SSc – Kohorten. So konnten Buch et al. nur eine mittlere 6MWD von 398 m ermitteln.⁹ Die mittlere 6MWD in der Arbeit von Garin et al. lag bei 312 m in der Subgruppe mit PAH und ILD, 313 m bei den Patienten ohne PAH oder ILD, 315 m in der PAH – Subgruppe und 349 in der ILD – Subgruppe.¹⁰

Die großen Unterschiede zu diesen Arbeiten sind wahrscheinlich in der schwereren pulmonalen Beteiligung der Kohorten im Vergleich zu unseren Patienten begründet.

Trotz guter Vergleichbarkeit der Kohorten ermittelten Villalba et al. mit einer medianen 6MWD von 450 m einen niedrigeren Wert als in der vorliegenden Arbeit.¹¹ Dabei können wieder ethnische Unterschiede diskutiert werden, da es Hinweise darauf gibt, dass Patienten brasilianischer Herkunft niedrigere Gehstrecken erreichen als Patienten kaukasischer Ethnizität.¹⁰²

Schoindre et al. ermittelten eine mittlere 6MWD von 461 m in ihrer SSc – Kohorte und lagen damit auch leicht unter den Werten der vorliegenden Arbeit, was in der höheren Inzidenz der Lungenfibrose, die allerdings auch diagnostisch begründet sein kann, liegen könnte. Andererseits waren die durchschnittlichen FVC – Werte der beiden Kohorten vergleichbar.¹²

4.4. Einflussfaktoren auf den 6MWT

Als allgemeine Einflussfaktoren auf den 6MWT wurden im Vorfeld der Auswertung Geschlecht, Alter, BMI, Rauchverhalten und Trainingszustand der Patienten vermutet.

Die Männer legten mit einer medianen 6MWD von 530,9 m zwar eine größere Gehstrecke zurück als die Frauen mit einem Median von 487,0 m, dieser Zusammenhang zeigte sich allerdings nicht statistisch signifikant und steht damit im Gegensatz zu anderen Studien, die signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern zeigen konnten.^{74,75} Es ist wahrscheinlich, dass dieses Ergebnis vor allem dem geringen Männeranteil in der vorliegenden Arbeit geschuldet ist.

Erwartungsgemäß zeigten sich negative Korrelationen der 6MWD zu Alter und BMI. Auch wenn diese nur schwach bis mittelstark ausgeprägt waren, lässt sich daraus ableiten, dass die 6MWD unter anderem von Alter und BMI beeinflusst wird. Auch in der Literatur schwanken die Korrelationen der 6MWD zu BMI und Alter von stark wie bei Chetta et al. bis hin zu keinerlei Korrelation wie bei Camarri und Kollegen.^{74,75} Ursache dafür könnten andere starke Einflussfaktoren in der jeweiligen Kohorte sein, wie in unserem Fall die Grunderkrankung der Patienten.

Nur 12 (12,6 %) der Patienten gaben an Raucher zu sein. Überraschenderweise lag die 6MWD der Raucher mit 498,2 m im Median sogar leicht höher als bei den Nichtrauchern mit 491,0 m. Dieser Zusammenhang zeigte sich zwar statistisch nicht signifikant, die Hypothese, dass Raucher eine geringere Gehstrecke zurücklegen als Nichtraucher konnte sich aber dennoch nicht bestätigen. Allerdings zeigten die Raucher im Vergleich mit den Nichtrauchern eine um einen Punkt auf der Borg – Skala stärkere Zunahme der Atemnot nach dem 6MWT, was allerdings auch keine statistische Signifikanz erreichte. Die Alterstruktur zwischen Rauchern und Nichtrauchern war vergleichbar, aber der Männeranteil war mit 33,3 % bei den Rauchern sehr viel höher als bei den Nichtrauchern mit 7,2 %, sodass sich daraus die leicht höhere Gehstrecke bei den Rauchern ergeben könnte.

In der Analyse des Trainingszustandes der Patienten zeigte sich, dass die Mehrheit der Patienten (63,2 %) keinerlei Ausdauersport betrieb, während nur 13,7 % bis zu einer Stunde in der Woche und 23,2 % mehr als eine Stunde in der Woche Ausdauersportarten wie Walking, Joggen, Schwimmen oder Fahrradfahren nachgingen. Es zeigte sich, dass die beiden sportlich aktiven Patientengruppen mit Medianen von 513 m und 519 m eine längere Gehstrecke erreichten als untrainierte Patienten.

Da dieser Zusammenhang allerdings nicht statistisch signifikant war, können große Trainingsunterschiede in der Kohorte als Confounder für die Analyse der erkrankungsspezifischen Einflussfaktoren auf den 6MWT weitgehend ausgeschlossen werden.

Als erkrankungsspezifische Einflussfaktoren auf den 6MWT wurden unter anderem der SSc – Subtyp, die Erkrankungsdauer, die Krankheitsaktivität, das Ausmaß der verschiedenen Organmanifestationen und laborchemische Parameter angenommen. Bezogen auf den SSc – Subtyp konnte sich zwar die Annahme, dass Patienten mit dSSc (Median 480 m) eine geringere 6MWD zurück legen als Patienten mit ISSc (Median 510 m) bestätigen, dieser Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant. Villalba et al. konnten ebenfalls keinen signifikanten Einfluss des SSc – Subtyps auf die 6MWD feststellen. Allerdings war auch dort die Stichprobe ähnlich klein wie in der vorliegenden Arbeit, sodass zu diskutieren ist, ob die Unterschiede in der 6MWD zwischen den SSc – Subgruppen in einer größeren Stichprobe statistisch

signifikant wären.

Die Hypothese, dass die 6MWD mit der Erkrankungsdauer korreliert konnte sich nicht bestätigen. Es zeigte sich weder eine Korrelation mit der Erkrankungsdauer seit dem ersten Auftreten des Raynaud – Phänomens noch mit der Dauer seit dem Auftreten der ersten anderen Erkrankungsmanifestation. Bei Schoindre et al. zeigte sich ebenfalls kein Zusammenhang zwischen erniedrigter 6MWD und der Erkrankungsdauer seit der ersten Erkrankungsmanifestation außer dem Raynaud – Phänomen. ¹² Zu erklären wäre diese fehlende Korrelation dadurch, dass es keinen linearen Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer und Schwere der Erkrankungsmanifestationen gibt. Vielmehr sind der zeitliche Verlauf und die Ausprägung der Organmanifestationen sehr heterogen.

Es zeigte sich eine mittelstarke negative Korrelation zwischen 6MWD und dem Valentini Disease Activity Index zur Beurteilung der Krankheitsaktivität. Unsere Hypothese, dass die 6MWD mit zunehmender Krankheitsaktivität geringer ausfällt, konnte sich damit bestätigen und geht einher mit den Ergebnissen von Schoindre und Kollegen.¹²

Eine der stärksten Korrelationen zeigte sich zwischen 6MWD und dem SHAQ – Score zur Beurteilung der Lebensqualität bei SSc – Patienten, womit sich unsere Hypothese, dass die 6MWD stark von der erkrankungsabhängigen Lebensqualität beeinflusst wird, bestätigt. Nach unserer Kenntnis wurde dieser Zusammenhang so noch nicht berichtet.

Schoindre et al. zeigten zwar eine Relation zwischen der Abnahme der Sauerstoffsättigung während des 6MWT und einem erhöhten SHAQ – Score, jedoch nicht zwischen SHAQ - Score und 6MWD. 12 Eine italienische Arbeitsgruppe konnte in der Vergangenheit eine starke Korrelation zwischen 6MWD und der Luftnot -Lebensqualität, entsprechend des George's abhängigen Saint Respiratory Questionnaire, bei Patienten mit SSc - ILD zeigen. 104 Dieses Ergebnis lässt sich in etwa mit unseren Resulaten bezogen auf den SHAQ - Score vergleichen und deutet ebenfalls auf eine starke Beeinflussung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch die erkrankungsbezogene Lebensqualität hin, die sich aus der aktuellen Schwere der Erkrankung ergibt.

Hinsichtlich des Autoantikörperprofils ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied der 6MWD zwischen den ACA – positiven (Median 480,0 m) und den Anti – Scl 70 – positiven Patienten (Median 467,5 m) Patienten. Dieses Ergebnis geht einher mit den Resultaten von Villalba et al., die zwar eine Assoziation von Anti – Scl 70 – Antikörper mit starkem Abfall der Sauerstoffsättigung während des 6MWT nachweisen konnten, aber keine Assoziation mit niedriger 6MWD.¹¹

Erwartungsgemäß zeigten sich hochsignifikante Unterschiede der 6MWD zwischen den Patientensubgruppen eingeteilt nach NYHA – Stadien mit abnehmender Gehstrecke von Stadium I zu Stadium IV. Dieses Resultat ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Villalba et al., die eine Assoziation von NYHA – Stadium II mit erniedrigter 6MWD zeigen konnte, wobei in dieser Studie keine Patienten mit Stadium III und IV vorkamen. Auch bei Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie konnte eine Verringerung der 6MWD mit höherem NYHA – Stadium nachgewiesen werden. Wie erwartet erzielten Patienten mit Lungenbeteiligung insgesamt (Lungenfibrose, pulmonale Hypertonie, restriktive Ventilationsstörung oder Diffusionsstörung), Lungenfibrose oder pulmonaler Hypertonie eine geringere 6MWD als Patienten ohne diese Erkrankungsmanifestationen. Für die Gegenüberstellung von Patienten mit und ohne Lungenfibrose erreichte diese Unterscheidung jedoch keine statistische Signifikanz.

Die Hypothese, dass die Patienten in Abhängigkeit des Ausmaßes ihrer Lungenbeteiligung eine vermehrte Zunahme der Atemnot nach dem 6MWT zeigen, konnte sich nur teilweise bestätigen.

So zeigten nur die Patienten mit PAH eine signifikant stärkere Zunahme der Atemnot auf der Borg – Skala im Vergleich zu Patienten ohne PAH. Die Gegenüberstellung von Patienten mit und ohne Lungenbeteiligung insgesamt zeigte immerhin noch eine nicht statistisch signifikante stärkere Zunahme der Atemnot bei den Patienten mit Lungenbeteiligung, während sich in der Gegenüberstellung von Patienten mit und ohne Lungenfibrose gar keine Unterscheidung der Zunahme der Atemnot mehr ergab.

Diese Resultate im Hinblick auf die 6MWD in Abhängigkeit der Lungenbeteiligung sind vergleichbar mit den Daten von Villalba et al., die ebenfalls eine Assoziation zwischen erhöhtem pulmonal – arteriellem Druck und erniedrigter 6MWD zeigen konnten. De vergleichbar der Lungenfibrose in unserer Kohorte mit der von Villalba et al. vergleichbar war, zeigte sich in dieser Arbeit auch die Assoziation zwischen fibrotischen Lungengerüstveränderungen und erniedrigter 6MWD statistisch signifikant. Schoindre und Kollegen konnten eine Korrelation der 6MWD mit dem pulmonal – arteriellen Druck zeigen, was in etwa mit der, von uns gefundenen, signifikanten Unterscheidung der 6MWD zwischen den Subgruppen mit und ohne pulmonale Hypertonie vergleichbar ist. Auch in dieser Arbeit zeigte sich keine signifikante Assoziation von vorhandener Lungenfibrose und erniedrigter 6MWD.

Obwohl sich die Prävalenzen von pulmonaler Hypertonie und Lungenfibrose in unserer Patientenkohorte sehr von den Patienten von Schoindre et al. unterscheiden, sind die Ergebnisse im Hinblick auf Assoziationen mit der 6MWD vergleichbar.

Wir konnten eine mittelstarke Korrelation der 6MWD zu FVC, TLC und DLCO, sowie eine schwache Korrelation zu FEV 1 finden. Keine Korrelation ergab sich zwischen 6MWD und RV, sowie DLCO / VA. Die Hypothese, dass die 6MWD mit Standardlungenfunktionsparametern korreliert kann aber als weitgehend bestätigt angesehen werden, da TLC und FVC als Parameter für eine restriktive Ventilationsstörung und DLCO zum Nachweis einer Diffusionsstörung korrelieren. Überraschenderweise korrelierte die Zunahme der Atemnot entsprechend Borg – Skala nur mit FVC und FEV1.

Unsere Ergebnisse decken sich damit am besten mit den Resultaten von Schoindre et al., die eine ähnliche Korrelation zwischen 6MWD und FVC und eine noch stärkere Korrelation zwischen 6MWD und DLCO zeigen konnten.¹²

Differenzen ergeben sich zu den Resultaten von Buch et al., die nur eine schwache Korrelation der 6MWD mit FVC, jedoch keine Korrelation zwischen 6MWD und DLCO, dafür aber zwischen Borg – Dyspnoe – Index und DLCO nachweisen konnten.⁹

Villalba et al. führten keine direkten Korrelationsanalysen zwischen 6MWD und Lungenfunktionsparametern durch, sondern berechneten Regressionsanalysen zur Vorhersage einer niedrigen 6MWD. Dabei zeigte sich FVC allerdings nicht als Prädiktor für eine niedrige Gehstrecke, sondern nur für einen starken Abfall der Sauerstoffsättigung während des 6MWT.¹¹ Die Diffusionskapazität wurde in dieser Studie nicht analysiert.

Garin und Kollegen konnten in ihrer SSc – Gesamtkohorte keine signifikanten Korrelationen der 6MWD zu FVC oder DLCO ermitteln. 10 Nach Ausschluss aller Patienten, die Schmerzen der unteren Extremität als Hauptbeeinträchtigung während des 6MWT oder keine Beeinträchtigung angaben, zeigte sich in dieser Arbeit eine schwache Korrelation der 6MWD zu DLCO, jedoch nicht zu FVC. Unser Vorgehen alle Patienten mit Beschwerden im Bewegungsapparat für eine weitere Korrelationsanalyse zwischen 6MWD und Lungenfunktionsparametern auszuschließen, ist mit diesem Ansatz vergleichbar. In der Analyse nach Ausschluss der Patienten mit muskuloskeletalen Beschwerden änderten sich die Ergebnisse allerdings geringfügig. Es lagen immer noch Korrelationen der 6MWD mit FVC, FEV1, TLC und DLCO vor, wobei FVC leicht schwächer und die anderen drei Parameter leicht stärker korrelierten.

Insgesamt lässt sich damit festhalten, dass die Korrelationen der 6MWD mit Standardlungenfunktionsparametern bei Patienten mit systemischer Sklerose in verschiedenen Studien sehr unterschiedlich ausfallen und, wenn vorhanden, höchstens schwach bis mittelstark ausgeprägt sind. Dabei fällt auf, dass die Korrelationen der 6MWD zu FVC und DLCO in den schwer pulmonal beeinträchtigten Patientenkohorten von Buch et al. und Garin et al. besonders schwach ausfallen. 9,10 Eine Erklärung dafür könnte die heterogene Erkrankungsausprägung der SSc mit Beteiligung multipler Organsysteme und des Bewegungsapparates sein, die bei einem schwereren Erkrankungsverlauf mit starker pulmonaler Beteiligung auch stärker ausgeprägt sind und damit als Confounder in der Analyse der Assoziation zwischen Lungenfunktion und 6MWD fungieren.

Aber auch bei anderen pulmonalen Krankheitsbildern konnten in der Vergangenheit nur schwache Korrelationen zwischen 6MWD Lungenfunktionsparametern nachgewiesen werden. So zeigte sich bei Patienten mit idiopathischer interstitieller Pneumonie lediglich eine starke Korrelation der 6MWD zu DLCO, jedoch keinerlei Korrelation zu FVC, TLC oder FEV1.¹⁰⁶ In einer Studie mit Sarkoidose – Patienten korrelierte die 6MWD mit FVC und FEV1, jedoch nicht mit DLCO oder TLC.¹⁰⁷ Lediglich in einer Studie mit COPD – Patienten zeigten sich gleichmäßig mittelstarke Korrelationen der 6MWD zu DLCO, FVC und FEV1.¹⁰⁸

In der Zusammenschau dieser Resultate ist die Verwendung des 6MWT zur Abschätzung von Änderungen der Lungenfunktion kritisch zu beurteilen.

Im Hinblick auf die Herzbeteiligung konnte sich die Hypothese, dass Patienten mit Herzbeteiligung insgesamt, diastolischer Dysfunktion oder erniedrigter linksventrikulärer Ejektionsfraktion, im Vergleich zu Patienten ohne diese Erkrankungsmanifestationen, eine erniedrigte 6MWD zeigen, bestätigen. Statistisch signifikant zeigte sich diese Gegenüberstellung allerdings nur für das Kriterium der Herzbeteiligung insgesamt. Ebenfalls signifikant erniedrigt zeigte sich die 6MWD bei Patienten mit Trikuspidalinsuffizienz als indirektem Marker einer pulmonalen Hypertonie, was mit unseren Ergebnissen zum Einfluss der pulmonalen Hypertonie auf die 6MWD einhergeht.

Mit einem p – Wert von 0,052 zeigte sich die Unterscheidung der 6MWD zwischen Patienten mit und ohne diastolische Dysfunktion nur sehr knapp nicht signifikant, was wahrscheinlich auf die kleine Stichprobengröße zurückzuführen ist.

Es ließ sich keine Korrelation zwischen 6MWD und EF nachweisen, was wahrscheinlich darauf begründet ist, dass in der Gesamtkohorte überhaupt nur zwei Patienten eine erniedrigte EF aufwiesen.

Patienten mit Herzbeteiligung insgesamt und Patienten mit diastolischer Dysfunktion zeigten im Vergleich zu Patienten ohne diese Manifestationen eine signifikant geringere Zunahme der Herzfrequenz nach dem 6MWT, was mit einer chronotropen Inkompetenz im Rahmen der kardialen Schädigung zu erklären sein könnte.

Obwohl das NT – pro – BNP nur von 26 Patienten vorlag, zeigte sich eine starke negative Korrelation zur 6MWD mit einem r – Wert über 0,5.

Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit der Studie einer polnischen Arbeitsgruppe zur non – invasiven kardiologischen Diagnostik bei SSc – Patienten. Dort korrelierte das NT - pro - BNP mit der 6MWD mit einem r = -0.5 und p < 0.001.

Das NT – pro – BNP steigt unter anderem bei einer akuten oder chronischen rechtsventrikulären Druckerhöhung an und wird zunehmend als Screening – Parameter auf pulmonale Hypertonie verwendet. Die starke Korrelation zwischen NT – pro – BNP und 6MWD ist also gut mit unseren bisherigen Ergebnissen zum Einfluss einer pulmonalen Hypertonie auf die 6MWD vereinbar.

Erwartungsgemäß zeigten Patienten mit einer Beteiligung des Bewegungsapparates (Median 480,3 m) eine geringere 6MWD als Patienten ohne (Median 536,0 m), dieser Zusammenhang zeigte sich allerdings knapp nicht statistisch signifikant, was eventuell an der geringen Stichprobengröße liegt. Da nur ein Patient in der Gesamtkohorte eine CK – Erhöhung aufwies, zeigte sich keine signifikante Unterscheidung der 6MWD gegenüber Patienten ohne CK – Erhöhung. Patienten, die sich während des 6MWT durch Schmerzen oder Schwäche im Bewegungsapparat eingeschränkt fühlten, zeigten eine signifikant niedrigere 6MWD als Patienten, die keine Beschwerden angaben.

Es lässt sich also ein Einfluss der Beteiligung des Bewegungsapparates auf die 6MWD nachweisen. Die anderen Arbeiten über den 6MWT bei systemischer Sklerose machen leider keine Angaben zur Beeinflussung der 6MWD durch eine Beteiligung des Bewegungsapparates mit oder ohne CK – Erhöhung. Lediglich Garin et al. erfassten in ihrer Arbeit, ob sich Patienten durch Schmerzen der unteren Extremität, im Sinne einer Beteiligung des Bewegungsapparates, während des 6MWT beeinträchtigt fühlten, berechneten allerdings nicht, ob es einen statistischen Zusammenhang zu einer erniedrigten 6MWD gab.¹⁰

Die Hypothese, dass die 6MWD mit dem modifizierten Rodnan Skin Score korreliert konnte sich nicht bestätigen. Theoretisch hätte man davon ausgehen können, dass eine sehr starke thorakale Hautverdickung zu Schwierigkeiten beim Atmen und damit zu reduzierter Leistungsfähigkeit führt, außerdem ist ein erhöhter mRSS auch immer ein Marker für hohe Krankheitsaktivität. Allerdings zeigte sich der mediane mRSS mit einem Wert von 4,0 in der Gesamtkohorte nicht erhöht, sodass daraus eventuell die fehlende Beeinflussung der 6MWD abzuleiten ist.

Im Hinblick auf die Analyse weiterer Laborparameter konnte sich die Theorie, dass Patienten mit erhöhten Entzündungsparametern oder erniedrigtem Hämoglobinwert eine niedrigere 6MWD zeigen als Patienten ohne diese laborchemischen Veränderungen, nicht bestätigen.

So ergaben sich keine Korrelationen der 6MWD zu BSG oder Hämoglobin und Patienten mit erhöhtem CRP zeigten im Vergleich zu Patienten mit normalem CRP keine geringere 6MWD. Im Gegensatz dazu konnten Schoindre et al. eine starke Assoziation zwischen CRP und 6MWD feststellen. Dieser Unterschied könnte darin begründet liegen, dass in unserer Arbeit, dass CRP als kategoriale und nicht als kontinuierliche Variable analysiert wurde.

Im Rahmen der logistischen Regression konnten wir ein Modell zur Vorhersage der 6MWD als kategoriale Variable, bestehend aus SHAQ – Score und DLCO, entwickeln, dass 80,7 % der Werte der abhängigen Variable richtig vorhersagen konnte. SHAQ -Score und DLCO sind noch nicht als Prädiktoren der 6MWD in der Literatur beschrieben worden. Es fällt auf, dass keine allgemeinen Parameter wie Alter, BMI oder Geschlecht und, mit DLCO, auch nur ein wirklich klinischer Parameter signifikant wurden. Der SHAQ Score ist dabei ein Wert, der verschiedene Erkrankungsmanifestationen als Einflussfaktoren auf die Lebensqualität subsumiert, ohne diese zu differenzieren. Eine Studie mit Sarkoidose – Patienten konnte die FVC, die Sauerstoffsättigung in Ruhe und mit dem Saint George's Respiratory Questionnaire, auch einen Lebensqualitäts – Fragebogen als Prädiktoren der 6MWD ermitteln. 112 Villalba et al. fanden in der multiplen logistischen Regression zur Vorhersage einer 6MWD von unter 400 m das Alter, die Rasse und das NYHA – Stadium der Patienten als signifikante Prädiktoren. 11 Damit konnte in dieser Studie, mit dem NYHA – Stadium, auch nur ein klinischer Parameter als Prädiktor nachgewiesen werden. Die Differenzen zu unseren Ergebnissen können sich aus den Unterschieden zwischen den beiden Patientenkohorten ergeben. In unserer Arbeit gibt es keine Variable für die Rassenzugehörigkeit, da nur Patienten kaukasischer Herkunft untersucht wurden, weiterhin war die Alterstruktur bei Villalba et al. jünger und es gab nur Patienten in den NYHA – Stadien I und II, während in unserer Patientenkohorte alle vier NYHA – Stadien vertreten waren.

Interessant ist, dass Villalba et al. zusätzlich eine multiple logistische Regression zur Vorhersage einer Abnahme der Sauerstoffsättigung von mehr als vier Prozent während des 6MWT durchführten, wo sich neben Alter und NYHA – Stadium auch das Vorhandensein von Anti – Scl 70 – Antikörpern und eine FVC < 80,0 % und damit mehr klinische Parameter als signifikante Prädiktoren zeigten. Da unseren Daten die Analyse der Sauerstoffsättigung der Patienten fehlt, können wir dazu keine vergleichbaren Resultate liefern.

Garin et al. konnten in der multivariaten linearen Regression in ihrer Gesamtkohorte den Borg – Dyspnoe – Index vor 6MWT, die minimale Sauerstoffsättigung während des 6MWT, die Ruhe – Sauerstoff – Sättigung und das Geschlecht als Prädiktoren der 6MWD ermitteln.¹⁰ Damit konnte auch diese Studie, außer subjektiver Atemnot und verschiedenen Messungen der Sauerstoffsättigung, keine diagnostischen Parameter im eigentlichen Sinne, z.B. Lungenfunktionsparameter, als Prädiktoren identifizieren.

DLCO zeigte sich in dieser Arbeit allerdings in der Vergleichsgruppe mit idiopathischer Lungenfibrose und in der Subgruppe mit SSc – ILD signifikant. Ein Vergleich mit den Ergebnissen von Garin et al. ist, durch die fehlenden Angaben zur Sauerstoffsättigung in unserer Arbeit, schwierig. Allerdings ist es auch kritisch zu sehen, dass Garin et al. die minimale Sauerstoffsättigung während des 6MWT mit in die Regressionsanalyse zur Vorhersage der 6MWD eingeschlossen haben, da beide Parameter während des gleichen Testverfahrens gemessen wurden und damit durch die gleichen limitierenden Faktoren beeinflusst werden.

Schoindre und Kollegen haben zunächst eine multivariate lineare Regression zur Vorhersage der 6MWD als kontinuierliche Variable durchgeführt, wobei nur das Vorhandensein einer Calicinosis cutis als Prädiktor signifikant wurde. 12 Als nächstes wurde eine multivariate logistische Regression zur Vorhersage der 6MWD als kategoriale Variable wie in unserer Arbeit durchgeführt, die nur das C – reaktive – Protein als signifikanten Prädiktor ermitteln konnte. In dieser Arbeit konnten also mit der Calcinosis cutis und dem CRP zwei klinische Parameter als Prädiktoren der 6MWD ermittelt werden. Der Vergleich mit unseren Ergebnissen fällt auch hier wieder schwer, weil wir das Vorhandensein einer Calcinosis cutis nicht in die Auswertung einbezogen haben und, wie zuvor beschrieben, das CRP als kategoriale und nicht als kontinuierliche Variable ausgewertet haben.

In der Zusammenschau dieser Ergebnisse lässt sich festhalten, dass die Prädiktoren des 6MWT bei Patienten mit systemischer Sklerose in den verschiedenen Studien sehr unterschiedlich sind.

Dies könnte zum einen an den unterschiedlichen Zusammensetzungen der Patientenkohorten und zum anderen am heterogenen Charakter der Erkrankung an sich liegen, die eine multifaktorielle Leistungsminderung der Patienten verursacht, was in der Breite der ermittelten Prädiktoren widergespiegelt wird.

4.5. Methodenkritik

Im Rahmen der Methodenkritik ist zunächst einmal die Stichprobengröße zu diskutieren. Eine Stichprobengröße von 95 Patienten ist zwar für eine seltene Erkrankung wie die systemische Sklerose gut und auch den vergleichbaren Studien ähnlich, allerdings verfehlten einige statistische Analysen die Signifikanz nur knapp, was eventuell in einer größeren Patientenkohorte besser gewesen wäre.

Der Patienteneinschluss erfolgte in der rheumatologischen Fachambulanz und der rheumatologischen Tagesklinik der Charité Campus Mitte, allerdings nicht auf der rheumatologischen Station, da dort kein ausreichend langer Flur zur Durchführung des 6MWT zur Verfügung stand. Dadurch könnte ein Bias in der Patientenkohorte hin zu einem weniger schwer erkrankten Patientenkollektiv entstanden sein.

Die Durchführung des 6MWT erfolgte nach den Kriterien der American Thoracic Society mit den empfohlenen Standardsätzen ohne zusätzliche Patientenmotivation oder – beeinflussung. Positiv im Vergleich zu anderen Arbeiten, war dass die Gehtests in unserer Studie immer vom gleichen Tester durchgeführt wurden. Ein großer Minuspunkt unserer Arbeit ist die, aus organisatorischen Gründen, fehlende Messung der Sauerstoffsättigung vor und nach dem 6MWT. Dieser Punkt macht den Vergleich mit anderen Studien zwar teilweise schwierig, allerdings ist die darin häufig verwendete Pulsoxymetrie bei einem Krankheitsbild wie der systemischen Sklerose mit akraler Hautfibrose und akralen Perfusionsstörungen auch kritisch zu sehen. Zur Messung der Sauerstoffsättigung besser geeignet wäre daher eine kapilläre Blutgasanalyse, die allerdings das Vorhandensein eines Gerätes zur Analyse voraussetzt und daher die Umsetzung schwieriger macht.

Ein weiterer Kritikpunkt an unserer Arbeit ist die teils retrospektive Erhebung der klinischen Parameter der Patienten, was teilweise zu unvollständigen Datensätzen geführt hat. Auch wenn die Verwendung der retrospektiven Daten für die meisten Parameter auf einen Zeitraum von sechs Monaten vor oder nach dem 6MWT begrenzt war, könnte dieser Abstand zwischen Gehtest und Untersuchungsbefunden, wie z.B. der Bodyplethysmographie, zu Verfälschungen der Zusammenhänge zwischen 6MWD und klinischen Parametern geführt haben.

Kritisch zu sehen ist weiterhin unsere Diagnostik zur pulmonalen Hypertonie.

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung ist zwar der Goldstandard zur Diagnostik einer pulmonalen Hypertonie, sie ist allerdings auch ein invasives Verfahren, sodass es nicht routinemäßig durchgeführt wird. Da nicht alle Patienten einen Rechtsherzkatheter hatten, wurden sowohl ein Ruhe – PAP von über 30 mmHg im TTE, als auch von über 25 mmHg im Rechtsherzkatheter als pulmonale Hypertonie gewertet. Die Angaben zur Spezifität der transthorakalen Echokardiographie zur Detektion einer pulmonalen Hypertonie schwanken zwischen 85,0 % und 96,0 %, die Angaben zur Sensitivität liegen mit 58,0 % bis 80,0 % deutlich niedriger. 113,114 Daher wäre bei Verwendung von Echokardiographiebefunden zur Diagnostik einer pulmonalen Hypertonie von der Ermittlung einer zu niedrigen Prävalenz auszugehen. Allerdings haben wir mit einem PAP von 30 mmHg im TTE einen relativ niedrigen Grenzwert genommen, was wiederum zur Ermittlung einer zu hohen Prävalenz geführt haben könnte. Gerade im Vergleich zu Schoindre et al., deren PAH – Prävalenz von 13,8 % nach TTE auf 8,0 % nach Rechtsherzkatheter sank, zeigte sich in unserer Kohorte eine pulmonale Hypertonie, mit 20,0 %, sehr viel häufiger. 12

Ebenfalls kritisch zu bewerten ist die Diagnostik der Lungenfibrose. Das HRCT des Thorax ist zwar der Goldstandard in der Diagnostik, allerdings ist es auch ein teures und vor allem strahlenintensives Verfahren, sodass es nicht routinemäßig bei den Patienten durchgeführt wurde, vor allem bei Patienten mit limitierter systemischer Sklerose, wo es weniger häufig zu einer relevanten Lungenfibrose kommt, wurde die Indikation kritisch geprüft. Daher wurden zusätzlich Röntgenbefunde des Thorax, zur Bewertung des Vorliegens einer Lungenfibrose herangezogen, was eventuell zur Ermittlung einer zu niedrigen Prävalenz der Lungenfibrose geführt hat.

Ein weiterer Kritikpunkt der vorliegenden Arbeit ist, dass die unterschiedliche Art und Dauer der immunsuppressiven Behandlung der Patienten nicht in die Auswertung der klinischen Befunde und der Resultate des 6MWT eingeflossen ist. Allerdings hätte sich dies, aufgrund der Vielgestaltigkeit der Medikation und der geringen Stichprobengröße, statistisch schwierig gestaltet.

Weiterhin hätte man die Studie über einen längeren Zeitraum anlegen können, um die Entwicklung weiterer Organ – Manifestationen, z.B. einer PAH, bzw. den Tod von Patienten zu erfassen. Dann wären Berechnungen zur Eignung des 6MWT zur Vorhersage von Morbidität und Mortalität möglich gewesen.

4.6. Fazit und Ausblick

Der 6MWT reflektiert als submaximaler Belastungstest das Aktivitätsniveau alltäglicher körperlicher Belastungen und wird dabei unter anderem von Herz, Lunge, Muskulatur und peripherer Durchblutung beeinflusst ohne genau zwischen diesen Einflüssen zu differenzieren.

Der 6MWT wurde ursprünglich für Krankheitsbilder wie Herzinsuffizienz und COPD entwickelt und ist auch als Studieninstrument für Patienten mit idiopathischer PAH etabliert. 69,70 Daher wird er auch zunehmend bei SSc – Patienten, vor allem in Studien zur SSc – PAH eingesetzt. 77,78

Bei einem heterogenen Krankheitsbild wie der systemischen Sklerose kommt allerdings, neben Testsituation, Tester, Patientenmitarbeit, Trainingseffekt und der kardiopulmonalen Situation, noch das Ausmaß der Beteiligung des Bewegungsapparates als Einfluss auf den 6MWT hinzu. Eine Studie konnte zeigen, dass auch SSc – Patienten ohne Herz – oder Lungenbeteiligung eine verminderte körperliche Leistungsfähigkeit zeigen und diskutierte eine verminderte Muskelperfusion als mögliche Ursache dafür.⁴

Die heterogenen SSc – Manifestationen könnten ein Grund dafür sein, dass in Therapiestudien die Verbesserung der 6MWD unter Bosentan – Therapie bei SSc – Patienten mit pulmonaler Hypertonie geringer ausfiel als bei Patienten mit idiopathischer pulmonal – arterieller Hypertonie. 69,76,115

Durch die multifaktorielle Leistungsminderung der SSc – Patienten und den fehlenden Nachweis starker Korrelationen zwischen der 6MWD und klinischen Standardparametern wird der 6MWT als Studieninstrument für Patienten mit systemischer Sklerose durchaus in Frage gestellt. 116,117 Daten zur MID (minimally important difference) der 6MWD, die als signifkante Verbesserung der Gehstrecke und damit der körperlichen Leistungsfähigkeit des Patienten gewertet werden kann, existieren ebenfalls nicht. 116 Die Angabe der 6MWD als Prozent des Sollwertes ähnlich wie bei den Lungenfunktionsparametern, wäre ein weiterer Ansatz Änderungen der 6MWD zu objektivieren. Verschiedene Arbeitsgruppen haben versucht Referenzwerte für Gesunde anhand von Alter, Geschlecht, Körpergröße und Körpergewicht zu entwickeln, konnten allerdings keinen einheitlichen Ansatz finden, sodass es nach wie vor keine anerkannten Referenzwerte für die 6MWD gibt. 71,74,75

Auch wir konnten in unserer Arbeit nur moderate Korrelationen der 6MWD mit Lungenfunktionsparametern wie FVC, TLC und DLCO finden.

Es zeigte sich zwar eine Assoziation einer erniedrigten 6MWD zu pulmonaler Hypertonie und erhöhtem NT – pro – BNP, jedoch nicht zu LLVEF oder diastolischer Dysfunktion.

Der 6MWT ist damit nicht geeignet, um die Lungenfunktionsuntersuchung oder Echokardiographie zu ersetzen. Er kann aber Hinweise auf eine Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit eines Patienten liefern und damit der Ausgangspunkt für weitere Diagnostik sein. Die Untersuchung des Abfalls der Sauerstoffsättigung während des 6MWT kann eventuell zusätzliche Informationen über die Schwere der pulmonalen Beeinträchtigung liefern.

Die starke Korrelation mit dem SHAQ – Score zeigt, dass der 6MWT vor allem geeignet ist die Leistungsfähigkeit in Bezug auf Aktivitäten des alltäglichen Lebens zu beurteilen. Der 6MWT ist damit gut als Instrument in Studien geeignet, die zum Ziel haben das gesamte Wohlbefinden des Patienten zu verbessern, ohne dabei zwischen SSc – PAH, SSc – ILD oder muskuloskeletalen Beschwerden zu unterscheiden. Besonders in Kombination mit dem SHAQ – Score ist der 6MWT gut zur Beurteilung des Allgemeinzustandes und Wohlbefindens des Patienten geeignet.

In Studien, in denen es allerdings darum geht gezielt nur die pulmonale oder kardiale Situation der Patienten zu beurteilen, werden Bodyplethysmographie, TTE und ggf. HRCT und Rechtsherzkatheter unverzichtbare Studieninstrumente bleiben.

Ziel zukünftiger Studien sollte es sein die Faktoren der Leistungsminderung bei SSc – Patienten in Abhängigkeit der Erkrankungsausprägung weiter zu analysieren und dafür geeignete Testinstrumente zu entwickeln und zu evaluieren.

Kardiopulmonale Komplikationen sind die Hauptgründe für Morbidität und Mortalität im Rahmen der systemischen Sklerose. Die Entwicklung neuer, zielgerichteter Therapien und geeigneter Outcome – Parameter wird daher in der Zukunft weiter Gegenstand der Forschung sein.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel den Sechs – Minuten – Gehtest (6MWT) in einer Patientenkohorte mit systemischer Sklerose (SSc) zu evaluieren und klinische Parameter zu identifizieren, die die Sechs – Minuten – Gehstrecke (6MWD) beeinflussen.

Die SSc ist eine Kollagenose, in deren Verlauf es, unter anderem durch autoimmune Prozesse, zu einer pathologischen Vermehrung des kollagenen Bindegewebes kommt. Die Folge sind eine Sklerosierung der Haut und eine Schädigung von Gefäßen, Herz, Lunge, Nieren und Gastrointestinaltrakt. Die kardiopulmonalen Komplikationen durch interstitielle Lungenerkrankung (ILD) und pulmonal – arterielle Hypertonie (PAH) sind dabei die Hauptgründe für Morbidität und Mortalität. Eine frühe Erkennung und Therapie dieser Komplikationen, sowie der Einsatz zuverlässiger Outcome – Parameter zur Therapieevaluierung sind daher besonders wichtig.

Ein, in der Kardiologie und Pulmologie, häufig benutztes Studieninstrument zur Beurteilung der kardiopulmonalen Situation ist der 6MWT, der die Gehstrecke misst, die ein Patient mit zügigem Laufen in sechs Minuten zurück legen kann (6MWD). Der 6MWT hat sich auch bei SSc – Patienten als gut reproduzierbar erwiesen, zeigte jedoch bisher nur schwache Korrelationen mit krankheitsrelevanten Parametern wie der Lungenfunktion, sodass seine Eignung als Studieninstrument für SSc – Patienten zunehmend in Frage gestellt wird.

Wir führten mit 101 SSc – Patienten der rheumatologischen Fachambulanz und der rheumatologischen Tagesklinik der Charité Campus Mitte einen 6MWT durch, wobei 95 Patienten in die Endauswertung eingingen. Außerdem wurden die Patienten zu Gewicht, Größe. Rauchverhalten, Trainingszustand und Hauptbeschwerdesymptomatik während des 6MWT befragt. Die Erhebung klinischer Echokardiographiebefunden Parameter. wie Lungenfunktionsparametern, Laborparametern, erfolgte teilweise retrospektiv. Zusätzlich ausgewertet wurde u.a. die subjektive Lebensqualität anhand des Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ - Score). Das mediane Alter der Patientenkohorte lag bei 56,0 Jahren, wobei das Verhältnis von Frauen zu Männern 8,5 : 1 betrug. Von den 95 Patienten litten 61 (64,2 %) an einer limitierten SSc und 34 (35,8 %) an einer diffusen SSc. Im Hinblick auf die Ausprägung der Organmanifestationen im Rahmen der SSc war unsere Patientenpopulation im Vergleich zu anderen europäischen Kohorten repräsentativ.

Die mediane 6MWD zeigte sich mit 491,0 m, im Vergleich zu Literaturwerten von gesunden Probanden, verkürzt. In der Untersuchung von allgemeinen Einflussfaktoren auf den 6MWT konnten wir Korrelationen der 6MWD zu Alter und BMI nachweisen. Rauchverhalten und Trainingszustand zeigten hingegen keinen signifikanten Einfluss auf die 6MWD. Bei den erkrankungsspezifischen Einflussfaktoren zeigten sich, wie in vorherigen Studien, moderate Korrelationen der 6MWD zu den Lungenfunktionsparametern FVC, FEV1, TLC und DLCO. Eine stärkere Korrelation zeigte sich zu NT – pro – BNP als Marker für eine Rechtsherzbelastung. Damit einhergehend erreichten auch Patienten mit PAH eine signifikant geringere 6MWD als Patienten ohne diese Erkrankungsmanifestation. Weiterhin ergab sich eine starke Korrelation des SHAQ - Scores zur 6MWD, die so noch nicht beschrieben wurde. Patienten, die Schmerzen oder Schwäche im Bewegungsapparat während des 6MWT verspürten, erreichten eine signifikant niedrigere 6MWD, als Patienten, die keine Beeinträchtigung angaben, was den Einfluss der Beteiligung des Bewegungsapparates auf die 6MWD impliziert. Lungenfibrose, diastolische Dysfunktion oder eine erniedrigte Ejektionsfraktion zeigten keine signifikante Assoziation zu erniedrigter 6MWD. Im Rahmen der logistischen Regression zeigten sich SHAQ - Score und DLCO als einzige signifikante Prädiktoren der 6MWD.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass auch die vorliegende Arbeit nur moderate Korrelationen der 6MWD mit Lungenfunktionsparametern und Echokardiographiebefunden bei SSc – Patienten zeigen konnte. Die multifaktorielle Leistungsminderung SSc – Patienten, bei der auch das Ausmaß der Beteiligung des Bewegungsapparates eine Rolle spielt, macht den 6MWT ungeeignet, um Lungenfunktion und Echokardiographie als Studieninstrumente zu ersetzen. Er kann aber Hinweise auf eine Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit eines Patienten liefern und damit der Ausgangspunkt für weitere Diagnostik sein. Die starke Korrelation mit dem SHAQ - Score zeigt dabei auch, dass der 6MWT vor allem geeignet ist den Allgemeinzustand und das allgemeine Wohlbefinden des Patienten zu beurteilen, ohne dabei zwischen dem Ausmaß der Beeinträchtigung der verschiedenen Organsysteme zu unterscheiden.

Ziel zukünftiger Studien sollte es daher sein die Faktoren der Leistungsminderung bei SSc – Patienten in Abhängigkeit der Erkrankungsausprägung weiter zu analysieren und dafür geeignete Testinstrumente zu entwickeln und zu evaluieren.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Generini, S., Fiori, G., Moggi Pignone, A., Matucci Cerinic, M. & Cagnoni, M. Systemic sclerosis. A clinical overview. *Adv Exp Med Biol* **455**, 73-83 (1999).
- Steen, V. D., Conte, C., Owens, G. R. & Medsger, T. A., Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* **37**, 1283-1289 (1994).
- Morelli, S. *et al.* Pulmonary hypertension is associated with impaired exercise performance in patients with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* **29**, 236-242 (2000).
- de Oliveira, N. C. *et al.* Reduced exercise capacity in systemic sclerosis patients without pulmonary involvement. *Scand J Rheumatol* **36**, 458-461 (2007).
- Kovacs, G. et al. Borderline pulmonary arterial pressure is associated with decreased exercise capacity in scleroderma. Am J Respir Crit Care Med 180, 881-886 (2009).
- 6 ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* **166**, 111-117 (2002).
- Ahmadi-Simab, K., Hellmich, B. & Gross, W. L. Bosentan for severe pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis with interstitial lung disease. *Eur J Clin Invest* **36 Suppl 3**, 44-48 (2006).
- Oudiz, R. J. et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* **126**, 420-427 (2004).
- Buch, M. H. *et al.* Submaximal exercise testing in the assessment of interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis: reproducibility and correlations of the 6-min walk test. *Ann Rheum Dis* **66**, 169-173 (2007).
- 10 Garin, M. C., Highland, K. B., Silver, R. M. & Strange, C. Limitations to the 6-minute walk test in interstitial lung disease and pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol* **36**, 330-336 (2009).
- Villalba, W. O. *et al.* Six-minute walk test for the evaluation of pulmonary disease severity in scleroderma patients. *Chest* **131**, 217-222 (2007).
- Schoindre, Y. *et al.* Lack of specificity of the 6-minute walk test as an outcome measure for patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* **36**, 1481-1485, (2009).
- Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association

- Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* **23**, 581-590 (1980).
- Lonzetti, L. S. *et al.* Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma. *Arthritis Rheum* **44**, 735-736 (2001).
- Tuffanelli, D. L. & Winkelmann, R. K. Diffuse systemic scleroderma. A comparison with acrosclerosis. *Ann Intern Med* **57**, 198-203 (1962).
- Barnett, A. J. Scleroderma (progressive systemic sclerosis): progress and course based on a personal series of 118 cases. *Med J Aust* **2**, 129-134 (1978).
- Giordano, M., Ara, M., Capelli, L., Tirri, G. & Vatti, M. [Variability of the clinical picture and the classification of progressive systemic scleroderma]. *Z Rheumatol* **35**, 286-300 (1976).
- LeRoy, E. C. *et al.* Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* **15**, 202-205 (1988).
- 19 Genth, E. & Krieg, T. [Systemic sclerosis diagnosis and classification]. *Z Rheumatol* **65**, 268-274 (2006).
- 20 Distler, O. & Gay, S. [Scleroderma]. *Internist (Berl)* **51**, 30-38 (2010).
- 21 Chifflot, H., Fautrel, B., Sordet, C., Chatelus, E. & Sibilia, J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* **37**, 223-235 (2008).
- Abraham, D. J. & Varga, J. Scleroderma: from cell and molecular mechanisms to disease models. *Trends Immunol* **26**, 587-595 (2005).
- Arnett, F. C. *et al.* Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum* **44**, 1359-1362 (2001).
- Englert, H. et al. Familial risk estimation in systemic sclerosis. Aust N Z J Med 29, 36-41 (1999).
- Feghali-Bostwick, C., Medsger, T. A., Jr. & Wright, T. M. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum* **48**, 1956-1963 (2003).
- 26 Reveille, J. D. The genetic basis of autoantibody production. *Autoimmun Rev* **5**, 389-398 (2006).
- Maitre, A. *et al.* Systemic sclerosis and occupational risk factors: role of solvents and cleaning products. *J Rheumatol* **31**, 2395-2401 (2004).

- Del Rosso, A., Pignone, A., Giacomelli, R. & Cerinic, M. M. Familial scleroderma: do environmental factors, genes and microchimerism share the same relevance? *J Eur Acad Dermatol Venereol* **15**, 11-14 (2001).
- Artlett, C. M., Smith, J. B. & Jimenez, S. A. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med* **338**, 1186-1191 (1998).
- Jimenez, S. A. & Artlett, C. M. Microchimerism and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* **17**, 86-90 (2005).
- Hamamdzic, D., Kasman, L. M. & LeRoy, E. C. The role of infectious agents in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* **14**, 694-698 (2002).
- Lunardi, C. *et al.* Systemic sclerosis immunoglobulin G autoantibodies bind the human cytomegalovirus late protein UL94 and induce apoptosis in human endothelial cells. *Nat Med* **6**, 1183-1186 (2000).
- Herrick, A. L. & Matucci Cerinic, M. The emerging problem of oxidative stress and the role of antioxidants in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* **19**, 4-8 (2001).
- Lafyatis, R. Targeting fibrosis in systemic sclerosis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* **6**, 395-400 (2006).
- 35 Chizzolini, C. Update on pathophysiology of scleroderma with special reference to immunoinflammatory events. *Ann Med* **39**, 42-53 (2007).
- 36 Kahaleh, M. B. & LeRoy, E. C. Autoimmunity and vascular involvement in systemic sclerosis (SSc). *Autoimmunity* **31**, 195-214 (1999).
- Kahaleh, M. B. Raynaud phenomenon and the vascular disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* **16**, 718-722 (2004).
- Sakkas, L. I. & Platsoucas, C. D. Is systemic sclerosis an antigen-driven T cell disease? *Arthritis Rheum* **50**, 1721-1733 (2004).
- 39 Atamas, S. P. & White, B. Cytokine regulation of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Cytokine Growth Factor Rev* **14**, 537-550 (2003).
- Leask, A. & Abraham, D. J. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB J* **18**, 816-827 (2004).
- Harris, M. L. & Rosen, A. Autoimmunity in scleroderma: the origin, pathogenetic role, and clinical significance of autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* **15**, 778-784 (2003).
- 42 Mitchell, H., Bolster, M. B. & LeRoy, E. C. Scleroderma and related conditions. *Med Clin North Am* **81**, 129-149 (1997).

- 43 Nihtyanova, S. I., Brough, G. M., Black, C. M. & Denton, C. P. Clinical burden of digital vasculopathy in limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* **67**, 120-123 (2008).
- Walker, U. A. *et al.* Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* **66**, 754-763 (2007).
- 45 Kleinert, S., Tony, H. P. & Kneitz, C. [Systemic sclerosis]. *Internist (Berl)* **47**, 1051-1061 (2006).
- Silver, R. M. Clinical aspects of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Rheum Dis* **50 Suppl 4**, 854-861 (1991).
- Ingraham, K. M., O'Brien, M. S., Shenin, M., Derk, C. T. & Steen, V. D. Gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: demographics and disease predictors. *J Rheumatol* **37**, 603-607 (2010).
- Steen, V. D. & Medsger, T. A. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* **66**, 940-944 (2007).
- 49 MacGregor, A. J. *et al.* Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology (Oxford)* **40**, 453-459 (2001).
- 50 Condliffe, R. *et al.* Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* **179**, 151-157 (2009).
- 51 Simonneau, G. *et al.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* **54**, S43-54 (2009).
- 52 Steen, V. D. & Medsger, T. A., Jr. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* **133**, 600-603 (2000).
- Cutolo, M., Pizzorni, C., Secchi, M. E. & Sulli, A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* **22**, 1093-1108 (2008).
- Penas, P. F. *et al.* Sclerodermatous graft-vs-host disease: clinical and pathological study of 17 patients. *Arch Dermatol* **138**, 924-934 (2002).
- Heidrich, H. [Definition and terminology of Raynaud's syndrome]. *Dtsch Med Wochenschr* **133**, 1742-1744 (2008).
- Tashkin, D. P. *et al.* Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* **354**, 2655-2666 (2006).
- Barst, R. J. *et al.* Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* **54**, S78-84 (2009).

- Steen, V. D. Treatment of systemic sclerosis. *Am J Clin Dermatol* **2**, 315-325 (2001).
- 59 Mayes, M. D. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* **29**, 239-254 (2003).
- 60 Mittag, M. & Haustein, U. F. [Progressive systemic scleroderma--prognosis determining involvement of internal organ systems]. *Hautarzt* **49**, 545-551 (1998).
- Bryan, C., Knight, C., Black, C. M. & Silman, A. J. Prediction of five-year survival following presentation with scleroderma: development of a simple model using three disease factors at first visit. *Arthritis Rheum* **42**, 2660-2665 (1999).
- Balke, B. A Simple Field Test for the Assessment of Physical Fitness. Rep 63-6. Rep Civ Aeromed Res Inst US, 1-8 (1963).
- 63 Cooper, K. H. A means of assessing maximal oxygen intake. Correlation between field and treadmill testing. *JAMA* **203**, 201-204 (1968).
- McGavin, C. R., Gupta, S. P. & McHardy, G. J. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J* 1, 822-823 (1976).
- Butland, R. J., Pang, J., Gross, E. R., Woodcock, A. A. & Geddes, D. M. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* **284**, 1607-1608 (1982).
- Solway, S., Brooks, D., Lacasse, Y. & Thomas, S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest* **119**, 256-270 (2001).
- De Bock, V., Mets, T., Romagnoli, M. & Derde, M. P. Captopril treatment of chronic heart failure in the very old. *J Gerontol* **49**, M148-152 (1994).
- Bittner, V. *et al.* Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA* **270**, 1702-1707 (1993).
- Rubin, L. J. *et al.* Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* **346**, 896-903 (2002).
- Hoeper, M. M. *et al.* End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. *J Am Coll Cardiol* **43**, 48S-55S (2004).
- 71 Enright, P. L. & Sherrill, D. L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* **158**, 1384-1387 (1998).
- Troosters, T., Gosselink, R. & Decramer, M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J* **14**, 270-274 (1999).

- 73 Geiger, R. *et al.* Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr* **150**, 395-399, 399 e391-392 (2007).
- Chetta, A. *et al.* Reference values for the 6-min walk test in healthy subjects 20-50 years old. *Respir Med* **100**, 1573-1578 (2006).
- Camarri, B., Eastwood, P. R., Cecins, N. M., Thompson, P. J. & Jenkins, S. Six minute walk distance in healthy subjects aged 55-75 years. *Respir Med* **100**, 658-665 (2006).
- Denton, C. P., Humbert, M., Rubin, L. & Black, C. M. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis* **65**, 1336-1340 (2006).
- Galie, N. *et al.* Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* **353**, 2148-2157 (2005).
- Galie, N. *et al.* Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* **117**, 3010-301 (2008).
- Borg, G. A. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* **14**, 377-381 (1982).
- AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation* **90**, 644-645 (1994).
- Moinzadeh, P., Fehr, A., Damm, B., Krieg, T. & Hunzelmann, N. [The German Network for Systemic Scleroderma]. *Hautarzt* **58**, 858-863 (2007).
- Pope, J. E. *et al.* Variability of skin scores and clinical measurements in scleroderma. *J Rheumatol* **22**, 1271-1276 (1995).
- Clements, P. *et al.* Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* **22**, 1281-1285 (1995).
- Mukerjee, D. *et al.* Significance of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* **97**, 1230-1236 (2003).
- Valentini, G., Silman, A. J. & Veale, D. Assessment of disease activity. *Clin Exp Rheumatol* **21**, S39-41 (2003).
- 86 Bombardieri, S., Medsger, T. A., Jr., Silman, A. J. & Valentini, G. The assessment of the patient with systemic sclerosis. Introduction. *Clin Exp Rheumatol* **21**, S2-4 (2003).

- Hudson, M., Steele, R. & Baron, M. Update on indices of disease activity in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* **37**, 93-98 (2007).
- Sfrent-Cornateanu, R., Mihai, C., Balan, S., Ionescu, R. & Moldoveanu, E. The IL-6 promoter polymorphism is associated with disease activity and disability in systemic sclerosis. *J Cell Mol Med* **10**, 955-959 (2006).
- La Montagna, G., Meli, R., Criscuolo, T., D'Angelo, S. & Valentini, G. Bioactivity of prolactin in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* **22**, 145-150 (2004).
- Volpe, A. *et al.* Levels of F2-isoprostanes in systemic sclerosis: correlation with clinical features. *Rheumatology (Oxford)* **45**, 314-320 (2006).
- Johnson, S. R., Hawker, G. A. & Davis, A. M. The health assessment questionnaire disability index and scleroderma health assessment questionnaire in scleroderma trials: an evaluation of their measurement properties. *Arthritis Rheum* **53**, 256-262 (2005).
- Rannou, F. *et al.* Assessing disability and quality of life in systemic sclerosis: construct validities of the Cochin Hand Function Scale, Health Assessment Questionnaire (HAQ), Systemic Sclerosis HAQ, and Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey. *Arthritis Rheum* **57**, 94-102 (2007).
- 93 Fries, J. F., Spitz, P., Kraines, R. G. & Holman, H. R. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* **23**, 137-145 (1980).
- 94 Fries, J. F., Spitz, P. W. & Young, D. Y. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol* **9**, 789-793 (1982).
- 95 Steen, V. D. & Medsger, T. A., Jr. The value of the Health Assessment Questionnaire and special patient-generated scales to demonstrate change in systemic sclerosis patients over time. *Arthritis Rheum* **40**, 1984-1991 (1997).
- 96 Georges, C. *et al.* Validation of French version of the Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SSc HAQ). *Clin Rheumatol* **24**, 3-10 (2005).
- 97 Hunzelmann, N. *et al.* The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology (Oxford)* **47**, 1185-1192 (2008).
- 98 Mayes, M. D. *et al.* Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* **48**, 2246-2255 (2003).
- 99 Ferri, C. *et al.* Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* **81**, 139-153 (2002).
- Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* **854**, 1-452 (1995).

- 101 Avouac, J. *et al.* Associated autoimmune diseases in systemic sclerosis define a subset of patients with milder disease: results from 2 large cohorts of European caucasian patients. *J Rheumatol* **37**, 608-614 (2010).
- lwama, A. M. *et al.* The six-minute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res* **42**, 1080-1085 (2009).
- 103 Poh, H., Eastwood, P. R., Cecins, N. M., Ho, K. T. & Jenkins, S. C. Six-minute walk distance in healthy Singaporean adults cannot be predicted using reference equations derived from Caucasian populations. *Respirology* **11**, 211-216 (2006).
- Beretta, L., Santaniello, A., Lemos, A., Masciocchi, M. & Scorza, R. Validity of the Saint George's Respiratory Questionnaire in the evaluation of the health-related quality of life in patients with interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* **46**, 296-301 (2007).
- Miyamoto, S. *et al.* Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* **161**, 487-492 (2000).
- Eaton, T., Young, P., Milne, D. & Wells, A. U. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 171, 1150-1157 (2005).
- Alhamad, E. H. The six-minute walk test in patients with pulmonary sarcoidosis. Ann Thorac Med 4, 60-64 (2009).
- 108 Carter, R. *et al.* 6-minute walk work for assessment of functional capacity in patients with COPD. *Chest* **123**, 1408-1415 (2003).
- 109 Ciurzynski, M. *et al.* Non-invasive diagnostic and functional evaluation of cardiac involvement in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* **27**, 991-997 (2008).
- 110 Allanore, Y. *et al.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide in systemic sclerosis: a new cornerstone of cardiovascular assessment? *Ann Rheum Dis* **68**, 1885-1889 (2009).
- Pruszczyk, P. *et al.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* **22**, 649-653 (2003).
- Baughman, R. P., Sparkman, B. K. & Lower, E. E. Six-minute walk test and health status assessment in sarcoidosis. *Chest* **132**, 207-213 (2007).
- Mukerjee, D. *et al.* Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* **62**, 1088-1093 (2003).

- Hsu, V. M. *et al.* Assessment of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: comparison of noninvasive tests with results of right-heart catheterization. *J Rheumatol* **35**, 458-465 (2008).
- Avouac, J., Wipff, J., Kahan, A. & Allanore, Y. Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* **67**, 808-814 (2008).
- 116 Impens, A. J., Wangkaew, S. & Seibold, J. R. The 6-minute walk test in scleroderma--how measuring everything measures nothing. *Rheumatology* (Oxford) 47 Suppl 5, v68-69 (2008).
- 117 Pamidi, S. & Mehta, S. Six-minute walk test in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension: are we counting what counts? *J Rheumatol* **36** (2009).

7. Lebenslauf

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

8. Veröffentlichungen

Poster: K. Deuschle, M. Becker, L.G. Hanitsch, G. Riemekasten

"Six – Minute – Walk – Test correlates with lung function parameters and

SHAQ - Score in patients with systemic sclerosis."

36. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, Berlin

24.09. – 27.09.2008 mit Gewinn eines Posterpreises

Artikel: Katrin Deuschle, Katharina Weinert, Mike O. Becker, Marina Backhaus,

Dörte Huscher, Gabriela Riemekasten

"Six – minute walk distance as a marker for disability and complaints in

patients with systemic sclerosis.", Clin Exp Rheumatol 2011; 29 (Suppl.

65): S53-S59

9. Eidesstattliche Erklärung

"Ich, Katrin Deuschle, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Evaluation des Sechs – Minuten – Gehtests bei Patienten mit systemischer Sklerose" selbst und ohne die Hilfe Dritter verfasst habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt oder Teile anderer Arbeiten kopiert."

Berlin, den 06.01.2011

Katrin Deuschle

10. Anhang

Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ)

	Ohne eine	Mit einiger	Mit großer	Unmöglich
	Schwierigkeit	Schwierigkeit	Schwierigkeit	
1. Ist es Ihnen möglich:				
- sich selbst anzukleiden,				
inklusive Zuknöpfen und				
Schuhe binden?				
- sich die Haare zu				
waschen?				
2. Ist es Ihnen möglich:				
- sich selbständig von				
einem Stuhl ohne				
Armlehnen zu erheben?				
- sich allein ins Bett zu				
legen und wieder				
aufzustehen?				
3. Ist es Ihnen möglich:				
- Ihre Fleischmahlzeit selbst				
zurecht zu schneiden?				
- eine gefüllte Tasse / ein				
Glas bis an den Mund zu				
führen?				
- einen neuen Milchkarton	_	_		_
mit den Händen zu				
öffnen?				
A later H				
4. Ist es Ihnen möglich:				
- beim Spazierengehen auf				
ebenem Grund zu gehen?				
- 5 Stufen zu steigen?				

Α	n	h	а	n	C

5. Ist es Ihnen möglich:		
- Ihren Körper überall zu		
reinigen?		
- ein Vollbad zu nehmen?		
- allein zu Toilette zu		
gehen?		
6. Ist es Ihnen möglich:		
- ein ca. 2,5 kg schweres		
Objekt (z.B. eine Tüte		
Zucker / Mehl), das		
oberhalb Ihres Kopfes		
steht, zu erreichen und		
herunter zu heben?		
- sich zu bücken und		
Kleidung vom Boden		
aufzuheben?		
7. Ist es Ihnen möglich:		
- Wagentüren zu öffnen?		
- Drehverschlüsse von		
Gläsern zu öffnen?		
- Wasserhähne auf – und		
abzudrehen?		
8. Ist es Ihnen möglich:		
- Besorgungen zu erledigen		
bzw. einkaufen zu gehen?		
- in einen Wagen ein – und		
wieder auszusteigen?		
- Garten - / Hausarbeiten		
(z.B. Staubsaugen) zu		
erledigen?		

Anmerkung: Ohne eine Schwierigkeit = 0 Punkte; Mit einiger Schwierigkeit = 1 Punkt; Mit großer Schwierigkeit = 2 Punkte; Unmöglich = 3 Punkte

1.	Inwieweit hat Ihr Raynaud – Syndrom Sie in Ihren Aktivitäten im Laufe der letzten Woche beeinträchtigt?
2.	Inwieweit hat / haben Ihr/e Geschwür(e) an den Fingerspitzen Sie in Ihren Aktivitäten im Laufe der letzten Woche beeinträchtigt?
3.	Inwieweit haben Ihre Schluck –, Verdauungs – oder anderen Magen – Darm – Probleme Sie in Ihren Aktivitäten im Laufe der letzten Woche beeinträchtigt?
4.	Inwieweit haben Ihre Atem – / Lungenprobleme Sie in Ihren Aktivitäten im Laufe der letzten Woche beeinträchtigt?
5.	Inwieweit haben die durch die Sklerodermie bedingten Beschwerden Sie insgesamt in Ihren Aktivitäten im Laufe der letzten Woche beeinträchtigt?