

Aus der Klinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

# **Zum Einfluss von Tiefenoszillation und Biofeedback auf subjektive Krankheitswahrnehmung und Gewebesbefunde bei systemischer Sklerodermie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin  
Berlin

von

Birte Sporbeck  
aus Dortmund

Gutachter/in:     1. Prof. Dr. med. G. Riemekasten  
                          2. Prof. Dr. med. V. Fialka-Moser  
                          3. Priv.-Doz. Dr. med. G. Burbach

Datum der Promotion: 08.04.2011

**Paul Klee** «*Vergesslicher Engel*», Bleistiftzeichnung, 1939.  
29,5 x 21 cm. Auf dieser Zeichnung von Paul Klee, der selbst an systemischer Sklerodermie litt, sind Veränderungen der Hände im Rahmen der Erkrankung erkennbar. Paul-Klee-Stiftung, Kunstmuseum Bern.



# INHALTSVERZEICHNIS

## INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG .....	1
2	PROBLEMDISKUSSION .....	3
2.1	Epidemiologie, Pathogenese und Klassifikation .....	3
2.2	Klinisches Bild.....	5
2.3	Therapiemöglichkeiten der systemischen Sklerodermie.....	13
2.3.1	Physiotherapie bei systemischer Sklerodermie.....	15
3	AUFGABENSTELLUNG .....	21
4	PROBANDEN UND METHODEN .....	22
4.1	Patientenkollektiv .....	22
4.1.1	Rekrutierung.....	22
4.1.2	Beschreibung der Studienpopulation .....	25
4.2	Untersuchungs- und Behandlungsablauf.....	26
4.2.1	Therapieerfolgsbeurteilung der Interventionen.....	26
4.2.1.1	SSc-spezifische Visuelle Analogskalen (VAS) .....	26
4.2.1.2	Hautbefund.....	27
4.2.2	Therapeutische Maßnahmen .....	28
4.2.2.1	Tiefenoszillation (DEEP OSCILLATION®).....	28
4.2.2.2	Biofeedback .....	30
4.3	Studiendesign .....	31
4.4	Datenschutz.....	33
4.5	Statistische Auswertung.....	33
4.6	Methodenkritik .....	35

5	ERGEBNISSE.....	36
5.1	Beschreibung der Ausgangspopulation .....	36
5.2	Einfluss der Therapien auf die SSc-bedingte Beschwerdesymptomatik und den Hautbefund .....	37
5.2.1	Subjektive SSc-bedingte Beschwerdesymptomatik – VAS (Hauptzielkriterium) .....	37
5.2.2	Hautbefund – MRHS (Nebenzielkriterium) .....	45
5.3	Einfluss sekundärer Zielparameter (lineare Regression) .....	47
6	DISKUSSION.....	49
6.1	Tiefenoszillation (DEEP OSCILLATION®).....	49
6.2	Biofeedback .....	52
7	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	56
8	LITERATURVERZEICHNIS .....	58
	ANHANG .....	70
	LEBENS LAUF .....	71
	EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG.....	72

## ABKÜRZUNGEN

Abb.	Abbildung
ACR	American College of Rheumatology
AWE	Akrale Wiedererwärmungszeit
BVP	Pulskurve (Blood volume passing)
bzw.	Extrakorporale Photopherese
ECP	Beziehungsweise
HAQ	Health-Assessment-Questionnaire
max	Maximum
min	Minimum
MLD	Manuelle Lymphdrainage
MRH	Modifizierter Rodnan Haut Score
n	Fallzahl
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PAH	Pulmonale arterielle Hypertonie
PUVA	Psoralene + UV-A (photoaktivierte Chemotherapie)
SC	Hautleitwiderstand (skin conductance)
sd	Standardabweichung (standard deviation)
sek	Sekunde(n)
SSc	Systemische Sklerodermie
Tab.	Tabelle
TEMP	Temperatur
TENS	Transkutane Elektrische Nervenstimulation
TO	Tiefenoszillation
VAS	Visuelle-Analogskala

# 1 EINLEITUNG

Von einer systemischen Sklerodermie (Synonyme: (progressive) systemische Sklerose, Sklerodermie) sind in Mitteleuropa ungefähr zwei von 100.000 Menschen betroffen [1]. Die Erkrankung gilt als eine der am schwierigsten zu behandelnden rheumatischen Erkrankungen, da sie eine heterogene Krankheitsgruppe mit vielfältigen klinischen Ausprägungen und unterschiedlichen Verlaufsformen darstellt [2].

Sie zählt als chronisch-entzündliche systemische Autoimmunerkrankung des gefäßführenden Bindegewebes und der inneren Organe zu den Kollagenosen, die zunächst zu einer Fibrose und im weiteren Fortschreiten zu einer Sklerose des Gewebes führt.

Die Hautverdickung ist ein klinisches Hauptsymptom der Erkrankung und ein wesentliches differenzialdiagnostisches Kriterium für die Klassifizierung der systemischen Sklerodermie in Bezug auf andere Kollagenosen [3]. Lokale Hautverdickung, Befall der Sehnen und Sehnenscheiden sowie der Synovialis führen zu Schmerz und Gelenkfunktionsstörungen, was eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität bedeutet. Die Mikrostomie beeinträchtigt neben der ästhetischen Problematik auch die Nahrungsaufnahme und Zahnpflege.

Bei bis zu 90% der Betroffenen beginnt die Erkrankung mit dem Auftreten des Raynaud-Syndroms [4], bei dem Gefäßspasmen auf einen Kälte- oder emotionalen Reiz zunächst zu einer Minderperfusion des Gewebes und im Verlauf zu Geschwürbildung und Nekrosen bis hin zum Verlust der Finger führen können.

Aufgrund unzureichender Kenntnisse über Ätiologie und Pathogenese wird bezüglich der Therapie häufig polypragmatisch vorgegangen. Physikalische Therapiemethoden werden seit langem eingesetzt, wurden bisher jedoch nur in kleinen Anwendungsbeobachtungen untersucht. In einem Review-Artikel von 1997 [2] werden unter anderem Ultraschall, CO<sub>2</sub>-Laser, Biofeedback, Krankengymnastik und Akupunktur als therapeutische Mittel genannt. In der Klinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin fanden Untersuchungen zur Saunatherapie und milden Infrarot-A-Therapie [5,6] statt.

In den letzten Jahren haben sich die diagnostischen Methoden und die Parameter zur Verlaufskontrolle in klinischen Studien deutlich verbessert, bisher gibt es aber noch keine für die tägliche klinische Praxis geeignete Methoden der Frühdiagnostik, Statusindices für die Krankheitsaktivität und für krankheitsbedingte Schäden oder

geeignete prognostische Kriterien [7]. Auch eine Leitlinie für die systemische Sklerodemie existiert derzeit nicht.

## 2 PROBLEMDISKUSSION

### 2.1 *Epidemiologie, Pathogenese und Klassifikation*

Die systemische Sklerodermie, die im Folgenden mit „SSc“ abgekürzt wird, ist eine seltene chronisch-entzündliche Systemerkrankung des gefäßführenden Bindegewebes, der eine übermäßige Produktion von Kollagen zugrunde liegt. Neben einer lokalen oder ausgedehnten Sklerose und Verdickung der Haut befällt die Erkrankung in unterschiedlichem Ausmaß auch innere Organe [8].

Der Name leitet sich aus dem Griechischen von „skleros“ = hart und „derma“ = Haut ab. Bereits 1753 könnte von Curzio die Krankheit erstmals beschrieben worden sein [9].

Die Prävalenz wird von 3-24 Fällen pro 100 000 Einwohner angegeben [1]. Dabei leiden vor allem Frauen an dieser Krankheit, die bei ihnen 3-8 mal so häufig vorkommt wie bei Männern. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. Die systemische Sklerodermie ist weltweit verbreitet, wobei die schwarze Bevölkerung ein erhöhtes Erkrankungsrisiko mit jüngerem Manifestationsalter und einem schwereren Verlauf zu haben scheint [10]. Die 10-Jahres Überlebensrate hat sich von 50% in den 70iger Jahren signifikant verbessert und liegt aktuell zwischen 70% und 90% [1]. Die Mortalität ist vom Grad der Organbeteiligung, besonders in Bezug auf das Herz, die Lunge und die Nieren abhängig [1,10]. Die Lungenfibrose und die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) sind heutzutage die Haupttodesursachen in Zusammenhang mit der Erkrankung [1].

Es sind vor allem drei Hauptmerkmale, welche die systemische Sklerodermie charakterisieren. Diese sind im Einzelnen Schäden an den Blutgefäßen (Mikroangiopathie), eine massiv gesteigerte Kollagenbildung sowie eine überschießende entzündliche Immunantwort (Autoimmunität). Die Ätiologie der Erkrankung ist noch weitgehend unbekannt, obwohl in neuerer Zeit zahlreiche Erkenntnisse über die pathogenetischen Wege der Krankheit bekannt geworden sind. So werden direkte und indirekte genetische Prädispositionen [11-14] sowie in neuesten Studien ebenfalls epigenetisch Mechanismen [15], Umwelteinflüsse [16-18] und

Infektionen mit dem Cytomegalie- [19] und Parvovirus B19 [20] als krankheitsmodulierend diskutiert.

Das Zusammenspiel der Faktoren, die zur Krankheitsentstehung beitragen, ist sehr komplex. Eine wissenschaftlich gestützte Hypothese postuliert eine Interaktion des Immun- und vaskulären Systems. So können Endothelschäden kleiner Gefäße zu einer Permeabilitätssteigerung mit Ödembildung und Infiltration von T-Lymphozyten und Makrophagen, sowie zu einer Thrombozytenaggregation und Thrombenbildung führen. Es entsteht hierdurch ein Ungleichgewicht bei der Regulation des Gefäßtonus durch ein verstärktes Vorkommen von vasokonstriktorisches (Endothelin [21], Serotonin) und vasodilatatorischen Substanzen (Stickoxide [4]). Hieraus resultiert ein Kreislauf aus Fibroblastenproliferation, Kollagenablagerung und weiterer Immunaktivierung. Der Stimulation und Proliferation von Fibroblasten liegen erhöhte Serumspiegel verschiedener pro-inflammatorischer Zytokine zu Grunde. Hierzu zählen insbesondere Interleukin-4 und -6 [22], „transforming growth factor“- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), der auch von Fibroblasten selbst gebildet wird, „connective tissue growth factor“ [23], „platelet-derived growth factor“ [24] und Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  [25]. Die Fibroblasten fördern die Überproduktion von Kollagen Typ 1 und 3, Fibronektin und Proteoglykanen. Diese fibrotischen Prozesse werden von Endothelinen initiiert und verstärkt [26]. Des Weiteren wird die Beteiligung von Antikörpern gegen Fibroblasten [27] und Antikörpern gegen die kollagenabbauenden Matrixmetalloproteinasen 1 und 3 [28] diskutiert.

Es resultiert eine chronische Vaskulopathie, die verschiedene Komplikationen wie das Raynaud-Syndrom, Ulzerationen, pulmonale arterielle Hypertonie und akute Nierenkrisen [29] verursacht sowie eine andauernde inflammatorische Stimulation. Dies führt zu einer exzessiven Einwanderung von Fibroblasten, die in der extrazellulären Matrix von Haut und Organen massiv Kollagen ablagern und für die klinisch relevante Fibrosierung und somit für die Hautsklerose verantwortlich sind [30].

Charakteristisch für die systemische Sklerodermie ist eine extreme Variabilität hinsichtlich des klinischen Bildes und des Fortschreitens der Krankheit [31]. Deshalb setzt der Beginn einer Therapie eine möglichst genaue Klassifikation der Krankheitsausprägung voraus.

Man richtet sich derzeit nach der Klassifikation, die 1980 von einem Subkomitee des American College of Rheumatology (ACR) vorgeschlagen wurde [32]. Als einziges Major-kriterium gelten symmetrische sklerodermiforme Hautveränderungen proximal der

Finger- oder Zehengrundgelenke. Als Minorkriterien werden Sklerodaktylie, grubenartige Narben oder Substanzverlust der Hautpolster der distalen Fingerglieder und eine bibasilar Lungenfibrose aufgeführt. Die Kriterien sind erfüllt, wenn das Hauptkriterium oder mindestens zwei der drei Nebenkriterien erfüllt sind. Zwar wurde anfänglich die Spezifität mit 98% und die Sensitivität mit 97% angegeben [32], jedoch zeigte sich in der klinischen Umsetzung, dass die Sensitivität deutlich geringer ausfiel und Frühformen sowie leichtere Verlaufsformen (in etwa 30%) nicht erfaßt wurden [33,34]. Eine Früherkennung ist jedoch essentiell, da viele therapeutische Konzepte auf eine Milderung des Fortschreitens der Erkrankung und somit der Verhinderung von weiteren Organschäden abzielen. Die diagnostischen Methoden haben sich in den letzten Jahren bedeutend verbessert, so dass besonders die Einbeziehung des Nachweises spezifischer Antikörper und typische Veränderungen in der Kapillarmikroskopie die Klassifikationskriterien wesentlich verbessern könnten [35]. Derzeit arbeitet eine gemeinsame Arbeitsgruppe des American College of Rheumatology (ACR) und der European League Against Rheumatism (EULAR) an einem Klassifikationssystem, welches die neuen Erkenntnisse und aktuellen Vorschläge berücksichtigt [36].

## **2.2 Klinisches Bild**

Um den verschiedensten klinischen Ausprägungsformen der Erkrankung gerecht zu werden, hat sich die deskriptive Einteilung in eine limitierte systemische und eine diffuse systemische Form der Sklerodermie allgemein durchgesetzt [37]. Das Ausmaß der Hautbeteiligung, entweder nur distal (limitierte systemische Form) oder zusätzlich proximal (diffuse systemische Form) des Ellbogens ist auch hierbei ein wesentliches Kriterium für die Zuordnung, da sie mit der Organbeteiligung assoziiert ist (Tab.1).

Als Erstmanifestation der *limitierten systemischen Sklerodermie* tritt bei den meisten Patienten ein Raynaud-Syndrom auf. Die Sklerose der Haut an den Fingern und Zehen ist ein weiteres Frühsymptom. Im Verlauf tritt häufig eine milde Lungenfibrose auf, ansonsten kommt es zu gar keiner oder einer eher milden Sklerosierung der inneren Organe mit langsamer Progredienz. Als diagnostische Früherkennungsmethoden haben sich besonders der Nachweis von Anti-Centromer- (50-60%) und Anti-Th/To-

Antikörper [38] sowie die Kapillarmikroskopie des Nagelfalzes, mit der man typische Befunde der limitierten systemischen Sklerodermie, wie Teleangiektasien und Megakapillaren sichtbar macht, etabliert [7]. Patienten, die diese Merkmale der Erkrankung ohne kutane Beteiligung aufweisen, werden manchmal der sogenannten *Sklerodermie sine scleroderma* zugeteilt, wobei nicht eindeutig feststeht, ob diese Ausprägungsform eine eigene Entität darstellt oder der limitierten Form zugerechnet werden muß [39].

Bei Patienten mit *diffuser systemischer Sklerodermie* finden sich die sklerodermiformen Hautveränderungen außer an den Extremitäten auch am Stamm. Das Auftreten des Raynaud-Syndroms beginnt oft erst weniger als ein Jahr vor den Veränderungen der Haut. Die diffuse systemische Sklerodermie ist prognostisch als ungünstiger einzuschätzen, da Organaffektionen früh und oft auftreten. Ein tastbares Sehnenreiben (palpable tendon friction rub) ist ein häufiger Untersuchungsbefund und stark assoziiert mit dieser Form der systemischen Sklerodermie sowie einer ungünstigen Prognose [40]. Nachweisbar sind in 20-40% Antikörper gegen die DNS-Topoisomerase 1 (SCL 70) [38], sowie avaskuläre Zonen in der Kapillarmikroskopie [41].

Radiologisch finden sich gelenknahe Osteoporose und Akroosteolysen, teilweise auch Erosionen [42]. Seltener werden Antikörper gegen RNS-Polymerase I,II,III (5-22%), Fibrillarin (U3-RNP; ca. 3%), TH (7-2-RNS-Protein-Komplex; 4-13%) oder Anti-Kollagen nachgewiesen [38]. Bestimmte Untergruppen zeigen Merkmale der rheumatoiden Arthritis. Bei bis zu 25% dieser Betroffenen lassen sich erhöhte Serumkonzentrationen von Rheumafaktor nachweisen [43].

Das früher als Sonderform beurteilte *CREST-Syndrom*, benannt nach den Symptomen **C**alcinosis cutis, **R**aynaud-Syndrom, **ö(e)**sophagealer Dysfunktion, **S**klerodaktylie und **T**eleangiektasien [8] wird heutzutage international nicht mehr verwendet, da es der limitierten systemischen Sklerodermie zugeordnet wird und sich klinisch, serologisch und prognostisch nicht von dieser unterscheidet [39].

Von der systemischen Sklerodermie muß die *zirkumskripte Sklerodermie* (Morphea) abgegrenzt werden. Charakteristisch hierfür sind lokalisierte, auf die Haut beschränkte sklerodermiforme, zum Teil hyperpigmentierte, Herde und ein benigner Verlauf [42].

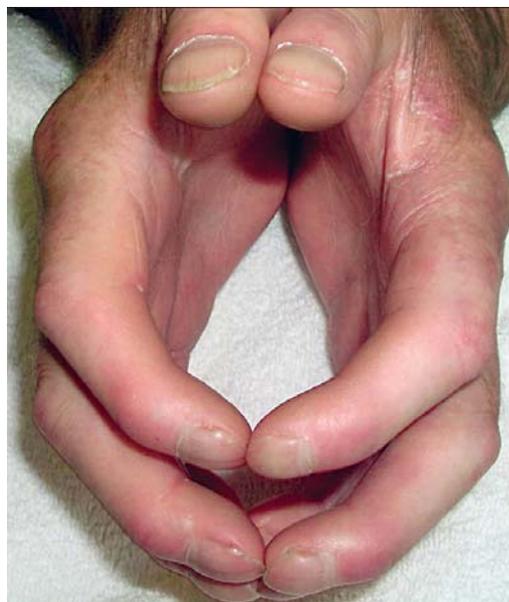
**Tab. 1:**  
Einteilungskriterien von limitierter und diffuser systemischer Sklerodermie

	<b>limitierte systemische Sklerodermie</b>	<b>diffuse systemische Sklerodermie</b>
<i>Hauptkriterium</i>	<i>Hautveränderungen distal des Ellbogens und/oder der Knie (+ Gesicht)</i>	<i>Hautveränderungen proximal des Ellbogens und/oder der Knie</i>
Raynaud-Syndrom	Erstsymptom, Hautveränderungen nach Monaten bis Jahren	oft zeitgleich mit Auftreten der Hautveränderungen
Organbeteiligung	später PAH, andere Organmanifestationen eher milder	früh, häufig: Lunge (PAH), Herz, Niere, Gastrointestinaltrakt
Autoantikörper	Anti-Centromer-Antikörper	häufig Anti-Scl-70
Prognose	eher günstig, außer bei PAH	variabel, oft rascher Verlauf

### *Entzündung und Fibrose*

Die sklerodermietypischen Hautveränderungen beginnen vor allem an den Händen und manifestieren sich zunächst als *ödematöse Phase*, während derer die Betroffenen über gespannte, geschwollene und walzenförmig aufgetriebene Finger klagen. Sie geht allmählich über in die *indurative Phase*. Diese äußert sich durch eine massive Verdickung und Verhärtung der Dermis, die Epidermis jedoch ist verdünnt. Beide Hautschichten sind mit den darunterliegenden Geweben fest verbunden, was die freie Beweglichkeit der Haut an der Oberfläche einschränkt. Folgen sind eine verminderte Fältelung der Haut, Haarverlust und reduziertes Schwitzen. Hypo- sowie Hyperpigmentierungen. Dauerhaft erweiterte kleine Blutgefäße (Teleangiektasien) am proximalen Nagelfalz und im Gesicht können begleitend auftreten. Das Gesicht wirkt maskenartig und die Mimik ist eingeschränkt (Amimie). Häufig findet sich eine verringerte Mundöffnung mit perioraler Fältelung („Tabaksbeutelmund“) sowie ein verkürztes Zungenbändchen, woraus neben der ästhetischen Problematik auch Probleme der Nahrungsaufnahme und Zahnpflege entstehen können. Es schließt sich eine *atrophe Phase* an [44]. Die Haut ist straff und gespannt, blaß und glänzt wächsern, die Fingerglieder erscheinen spitz zulaufend („Madonnenfinger“) (Abb.1). Die Patienten leiden unter einer progressiven Einschränkung der Fingerbeugung, die durch die

Spannung entsteht, und der damit einhergehenden Entwicklung kutaner und arthrogener Kontrakturen, die der Hand einen „klauenartigen“ Ausdruck geben können (Abb.2) [45].



**Abb. 1:** „Madonnenfinger“



**Abb. 2:** „Klauenhand“

Im fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung können Arthralgien, Gelenkergüsse und Schwellungen der großen und kleinen Gelenke auftreten. Diese sind möglicherweise mit verursacht durch die Hautverdickung und verbunden mit starker Spannung des Gewebes [44]. Die Symptome werden hierdurch verstärkt und es kommt zu Schmerzen, Gelenkfunktionseinschränkung sowie damit verbunden zu einer Einschränkung der Lebensqualität. Bei der stammbetonten Form können durch die Sklerosierung der Haut im Bereich des Thorax die Atemexkursionen stark beeinträchtigt sein [46].

Da eine Verbesserung des Hautzustandes mit einer günstigeren Überlebensrate assoziiert ist [47,48] spielt die Einschätzung der kutanen Beteiligung eine wesentliche Rolle. Zu ihrer Beurteilung gilt zurzeit der Modifizierte Rodnan Haut Score (MRHS) als die am besten geeignete und reproduzierbare Methode in klinischen Studien [48-51]. Anhand des MRHS wird die Hautbeschaffenheit von 17 Körperarealen durch klinische Palpation anhand einer 4-Punkte-Ordinalskala (normale bis schwer sklerosierte Hautbeschaffenheit) eingeschätzt [50,52]. Nach Addition aller ermittelten Werte ergibt sich ein Scorewert von „0“ (keine Hautverdickung) bis „51“ (Grad 3-Veränderungen in allen 17 Regionen). Untersucht werden die Finger, Hände, Unter- und Oberarme, Füße, Unter- und Oberschenkel, Gesicht, Brust und Abdomen [49]. Obwohl der MRHS eine

einfach anzuwendende und gut validierte Methode zur Therapieerfolgsbeurteilung der SSc-bedingten Hautbeteiligung ist, gibt es Hinweise darauf, dass er möglicherweise nicht sensitiv genug sei, um geringfügige aber dennoch klinisch relevante Veränderungen innerhalb desselben Scores zu erfassen [53,54]. Da der subjektive MRHS darüber hinaus auch Schwankungen durch unterschiedliche Wahrnehmungen verschiedener Untersucher unterliegt, sollte die Beurteilung durch denselben gut geschulten Untersucher stattfinden [49]. Kuwahara stellte 2008 in einer Studie eine neue objektive Methode (Vesmeter) zur Quantifizierung der Hautbeteiligung vor, die sowohl die Härte und die Elastizität, als auch die Viskosität der Haut misst [54].

Eine Einschätzung der reduzierten Beweglichkeit der Hände und des Gesichtsbereichs („Tabaksbeutelmund“), unter der die Patienten erheblich leiden, erfolgt über die Messungen des Zahnreihenabstands, der Handkraft, Handspreizung, sowie des Abstands zwischen Finger und Hand bei Faustschluß [55,56].

Der Gastrointestinaltrakt ist nach der Haut das am häufigsten (75-90%) von der SSc betroffene Organsystem [57]. Dies manifestiert sich vor allem durch eine Einschränkung der Ösophagusmotilität mit Reflux-Symptomatik und Schluckstörungen, Malabsorption und Darmatonie [58]. Als Hauptmerkmale einer klinisch auffälligen Herzbeteiligung können eine Myokardfibrose, Perikarditis, Myokarditis, Linksherzversagen und Rhythmusstörungen auftreten [44]. Auch trockene Augen und ein trockener Mund sowie eine damit einhergehende Verschlechterung des Zahnstatus und Geschmackssinnes sind häufige Beschwerden bei einer systemischen Sklerodermie [44]. Klinisch manifeste Affektionen des Nervensystems kommen bei bis zu 40% der Betroffenen vor [59]. Auch Störungen der Sexualität sind keine Seltenheit. Männer klagen über eine erektile Dysfunktion [60], Frauen beschreiben Dyspareunien, die aufgrund von Trockenheit und Verengung des Introitus vaginae auftreten können [61].

Die bezüglich des Überlebens gefährlichste Organmanifestation bei Patienten mit limitierter systemischer Sklerodermie ist die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH). Ein erster Hinweis auf eine Beteiligung des respiratorischen Systems, einer häufigen SSc-bedingten Todesursache [44], kann eine verminderte Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität sein [62]. Als Ursache kommt eine pulmonale Gefäßschädigung, eine Alveolitis und eine Lungenfibrose, oder eine Kombination der drei Mechanismen in Betracht. Eine daraus resultierende pulmonale Hypertonie kann schon früh auftreten, kommt in bis zu 30% der Fälle vor und weist auf eine schlechte Prognose hin [44].

### *Vaskulopathie*

Der systemischen Sklerodermie liegen nach heutigem Stand der Wissenschaft vor allem drei interagierende pathogenetische Mechanismen zugrunde. Die Störung des Kollagenstoffwechsels mit massiver Einlagerung von Kollagen und somit Verdickung der Haut, eine übermäßige Antwort des Immunsystems und die Fehlregulation des Gefäßtonus. Diese Vaskulopathie ist ein schwerwiegendes und sehr früh auftretendes klinisches Merkmal und führt zu verschiedenen Komplikationen wie dem Raynaud-Syndrom, pulmonaler arterieller Hypertonie, Malnutrition oder kardialer Mikroangiopathie [63]. Eine der schwersten Komplikation der Gefäßmanifestationen äußert sich als renale Krise, die sich in etwa 3-18% der Fälle entwickelt. Gefährdet sind vor allem Patienten mit diffuser systemischer Sklerodermie und rasch progredienter Hautfibrose in den ersten Krankheitsjahren [64].

Das *Raynaud-Syndrom* ist mit 3-5% ein relativ häufiges Beschwerdebild in der Bevölkerung [65] und tritt bei bis zu 90% der von SSc betroffenen Patienten im Sinne einer peripheren Vaskulopathie als erstes Symptom der Erkrankung auf [4]. Erstmals beschrieb es Maurice Raynaud als eine lokale Asphyxie der Extremitäten [66]. Es ist durch Gefäßspasmen der Finger charakterisiert, die üblicherweise durch Kälte oder emotionalen Streß ausgelöst werden. Eine Vasokonstriktion verhindert auch physiologischerweise einen Wärmeverlust der Finger, im Falle des Raynaud-Syndroms kommt es jedoch zu einer überschießenden vasospastischen Reaktion. Klinisch fällt das plötzliche scharfbegrenzte ischämische Abblassen einzelner Finger oder seltener der Zehen auf, gefolgt von einer zyanotischen Blaufärbung und anschließender reaktiven Hyperämie mit Rotfärbung (Abb.3). Diese Erscheinung wird auch als „Trikolorephänomen“ bezeichnet und ist nicht selten von Parästhesien begleitet [65]. Die Attackenhäufigkeit und Schwere der Raynaud Symptomatik fällt bei wärmeren Außentemperaturen im Sommer deutlich milder aus als im Winter [67]. Der Tatsache, dass die Gefäßspasmen auch bei emotionalem Streß auftreten liegt die anatomische Grundlage zugrunde, dass die akrale Innervation ausschließlich über noradrenerge sympathische Fasern erfolgt, die in Verbindung zu Hirnzentren emotionaler Aktivität stehen. Vegetative Anspannung führt zu einer Steigerung des Sympathikotonus und löst eine Vasokonstriktion aus [68].



**Abb. 3:** „Raynaud-Syndrom“



**Abb. 4:** „akrale Ulzerationen“

Besonders häufig tritt das Raynaud-Syndrom an den Zeigefingern, den Mittelfingern und den Ringfingern auf, während der Daumen häufig ausgespart bleibt [69]. Im weiteren Verlauf können an den Fingerkuppen Geschwürbildungen („Rattenbißnekrosen“) auftreten (Abb.4). Diese sind in Bezug auf die Lebenserwartung im Vergleich zu Beteiligungen der Lunge, des Herzens und der Niere weniger bedeutend, können jedoch die Funktionalität der Hände im Alltag sowie aufgrund starker Schmerzen und einer Stigmatisierung die Lebensqualität erheblich einschränken. Dabei werden die Ulzerationen an den Fingerspitzen durch die Durchblutungsstörungen verursacht. Über den Interphalangealgelenken und im Bereich der Ellbogen entstehen sie aufgrund der übermäßig gespannten oder verdünnten Haut, sowie durch Verletzungen [44]. Es können Nekrosen auftreten, die aufgrund von Gangränbildung sowie Wund-, Weichteil- und Knocheninfektionen eine Amputation erforderlich machen. Als Risikofaktoren für das Auftreten von Ulzerationen gelten neben der diffusen systemischen Sklerodermie unter anderem ein männliches Geschlecht, ein niedrigeres Alter bei Erstdiagnose des Raynaud-Syndroms und der Nachweis von Anti-Topoisomerase-I-Antikörpern [70].

Pathogenetisch grenzt man ein primäres von einem sekundären Raynaud-Syndrom ab. Das primäre Raynaud-Syndrom tritt unabhängig von Grunderkrankungen oder auslösenden Faktoren auf und ist mit etwa 90% wesentlich verbreiteter als das sekundäre Raynaud-Syndrom [71]. Die am häufigsten mit einem sekundären Raynaud-Syndrom assoziierten Erkrankungen sind Kollagenosen und Gefäßerkrankungen. Ursächlich sind dafür in erster Linie wiederholte mechanische Traumata und die Einnahme spezifischer

krankheitsauslösender Medikamente [71]. Dabei scheinen die Kollagenosen einen relativ kleinen Anteil auszumachen [72].

Die Diagnose wird sowohl klinisch-anamnestisch als auch durch die Verwendung eines Kälteprovokationstests, bei dem die Ruhedurchblutung sowie die Dynamik der Perfusionänderung auf einen definierten Kältereiz gemessen wird, gestellt. Diese akrale Wiedererwärmungszeit ist ein Maß für die kutane Wärmeleitfähigkeit und Durchblutungsänderung [73]. Um Aussagen bezüglich einer späteren Entwicklung einer systemischen Sklerodermie zu treffen ist der Nachweis antinukleärer Antikörper (ANA) in der Immunfluoreszenz, der in etwa 90% der Fälle gelingt, im Sinne eines Suchtests diagnostisch sinnvoll. Bei Positivität können anschließend die für SSc spezifischen Antikörper (Anti-Zentromer-Antikörper, Anti-Scl-70-Antikörper und Anti-RNA-Polymerase-III-Antikörper) bestimmt werden. In Zusammenhang mit dem Nachweis einer typischen Mikroangiopathie in der Kapillarmikroskopie wird so eine einfache und nützliche Risikoeinschätzung ermöglicht [74].

Zur Ergänzung der objektiven Meßverfahren wird auch die Quantifizierung der subjektiven Krankheitswahrnehmung einbezogen. So können mittels Erfassung von Häufigkeit und Dauer der Attacken in einem „Raynaud-Tagebuch“, sowie die Ermittlung deren Stärke mit Hilfe einer Visuellen Analogskala (VAS) verlässliche Aussagen über die Krankheitsbelastung und -aktivität getroffen werden [52,75].

In Bezug auf das muskuloskelettale System kommen Visuelle Analogskalen auch zur Beurteilung der Intensität von Arthralgien im Zusammenhang mit der Berechnung des Disease Activity Scores auf der Basis von 28 Gelenken (DAS 28) zum Einsatz [52-3].

Die Evaluation der Lebensqualität mittels spezifischer, vergleichbarer Fragebögen (HAQ, Systemische-Sklerodermie-HAQ und SF 36) hat sich bewährt, um signifikante Aussagen über den Krankheitsverlauf und die Belastungssituation im Alltag zu treffen [52,7].

## **2.3 Therapiemöglichkeiten der systemischen Sklerodermie**

Ein Hauptproblem für das therapeutische Management der systemischen Sklerodermie ist der individuell extrem variierende und schwierig vorhersehbare Verlauf der Krankheit [31] und die Tatsache, dass die Kenntnisse über die Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung immer noch unzureichend sind.

Ziel des therapeutischen Konzeptes ist die Beeinflussung der verschiedenen pathogenetischen Säulen [46]. Im Mittelpunkt stehen eine medikamentöse Basistherapie zur Bekämpfung der Entzündungsreaktion, die Hemmung der kutanen und organbezogenen Sklerosierung und die Verbesserung der Mikrozirkulation [42,46].

### *Antiinflammatorische Therapie*

Als antiinflammatorische Medikamente kommen nichtsteroidale Antiphlogistika wie Indometacin oder Naproxen in Betracht [44]. Auch Immunsuppressiva wie Azathioprin und Cyclophosphamid sind zum Teil erfolgreich [76]. Photochemotherapeutische Methoden wie die PUVA-Bad-Therapie und die extrakorporale Photochemotherapie bzw. Photopherese (ECP) können versuchsweise eingesetzt werden [77-79]. Insgesamt sind die Studien zu diesen Therapieoptionen wenig überzeugend.

### *Antifibrotische Therapie*

Zur Reduktion der Fibrose galt D-Penicillamin lange Zeit als gut wirksames Medikament [80], allerdings konnte dieser Substanz im Rahmen einer 1999 durchgeführten randomisierten, kontrollierten Studie kein signifikanter Effekt auf die Hautfibrose nachgewiesen werden [81]. Die schon erwähnten Immunsuppressiva Cyclophosphamid und Methotrexat sollen ebenfalls antifibrotisch wirken, jedoch wurden hierfür nur relativ geringe Effekte mit grenzwertiger klinischer Signifikanz beobachtet [82-84]. Teilerfolge konnten bezüglich der Therapie mit Bosentan [85] und Iloprost [86] erreicht werden.

### *Therapie der Vaskulopathie*

Das Raynaud-Syndrom als ein Frühsymptom und charakteristisches Merkmal der systemischen Sklerodermie steht in Zusammenhang mit direkten Triggerfaktoren für die

fibrotischen Umbauprozesse, Ulzerationen und deren Fortschreiten bis hin zu Gangränbildung mit dem Risiko des Verlustes der Finger [4,63]. Deshalb ist die Reduktion der Attackenhäufigkeit und der Schwere des Raynaud-Syndroms ein wichtiges Ziel der therapeutischen Konzepte. Derzeit werden verschiedene Medikamente eingesetzt, obwohl sie oft nur eingeschränkte Effekte erzielen und potentiell unangenehme Nebenwirkungen verursachen [29].

Hierbei werden in erster Linie Calciumantagonisten wie Nifedipin und Amlodipin, der Angiotensin-II-Antagonist Losartan und bei zusätzlich vorliegendem Bluthochdruck auch der  $\alpha_1$ -Rezeptorenblocker Prazosin therapeutisch eingesetzt. Allerdings konnte allen drei Wirkstoffgruppen nur mäßige Effekte auf die Schwere und Frequenz des Raynaud-Syndroms nachgewiesen werden [87-90]. Auch unter einer Medikation mit dem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Fluoxetin kommt es zu einer Abnahme der Schwere von Raynaud-Attacken, die Häufigkeit bleibt jedoch unverändert [91].

Zur Behandlung einer schweren Raynaud Symptomatik und ischämischer akraler Ulzerationen wird in verschiedenen Studien insbesondere Iloprost empfohlen [92-95]. Dessen pharmakologischen Eigenschaften entsprechen weitgehend denen des natürlichen Prostacyclins (PGI<sub>2</sub>). Im Vergleich zu den anderen genannten Substanzen ist die Studienlage für Iloprost am besten [92]. Es haben sich zyklisch intravenöse Gaben über drei bis fünf Tage, in Einzelfällen auch bis zu 21 Tagen, bewährt [94,95]. Darüber hinaus werden hierdurch auch, mittels der vasodilatatorischen, antientzündlichen und plättchenaggregationshemmenden Wirkung die akralen Durchblutungsstörungen sowie vermutlich auch die Lungenfunktion und die intestinale Resorption verbessert [93]. Bei therapierefraktären Symptomen können Phosphodiesterase-V-Hemmer wie Sildenafil [96] zur Ulkusabheilung [97] und Endothelin-Rezeptorantagonisten wie z.B. Bosentan zur Prävention neuer Ulzerationen [85] probatorisch eingesetzt werden.

Unter den topischen Therapien verbesserte Glyzeryltrinitrat den Blutfluss und verminderte die Frequenz und Intensität der Raynaud-Attacken [29]. Als neue Therapieansätze werden der Einsatz von Botulinum Toxin-A Injektionen [78], und der periarteriellen Sympathektomie [99] untersucht.

Viele der medikamentösen und chirurgischen Therapien gehen mit zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen einher [29] und sollten daher erst dann zur Anwendung kommen, wenn supportive Maßnahmen wie konsequenter Kälteschutz am ganzen Körper [65] oder Hautpflege mit fettenden Salben [949] nicht ausreichend sind.

Der Einfluss von Nikotin bezüglich der Ausprägung des Raynaud-Syndroms und dessen Folgen wird in der Literatur als negativ eingestuft [94,100]. Studien, welche die Risikofaktoren für Männer und Frauen getrennt untersuchten, konnten diesen Effekt jedoch nur für das männliche Geschlecht nachweisen. Bei Frauen hingegen wurde eine Assoziation von erhöhtem Alkoholkonsum und dem Auftreten des Raynaud-Syndroms gezeigt [101,102].

Eine der schwersten Komplikationen in Zusammenhang mit der Vaskulopathie ist die renale Krise. Die hieraus resultierende Mortalität konnte gerade durch den therapeutischen Einsatz von ACE-Hemmern in den letzten Jahren deutlich reduziert werden [103]. Die 10 Jahres Überlebensrate liegt heute zwischen 70% und 90% [1].

### **2.3.1 Physiotherapie bei systemischer Sklerodermie**

Zur effektiven Behandlung von peripheren vaskulären Komplikationen und um Kontrakturen der Haut und Gelenke schon frühzeitig entgegenzuwirken, steht eine adaptive Physiotherapie im Mittelpunkt der bestehenden Therapiekonzepte zur Behandlung der systemischen Sklerodermie, insbesondere weil trotz des großen Fortschritts der Pharmakotherapie noch keine zufriedenstellende medikamentöse Therapie existiert.

Die einzelnen Methoden zielen auf die örtliche Beeinflussung pathologischer Gewebsveränderungen, z.B. an Haut, Bindegewebe und Muskulatur, Vorbeugung von Bewegungseinschränkungen und auf eine Modulation vegetativer Abläufe ab. Des Weiteren sind sie auf die Linderung von Schmerzen und eine Verbesserung des Gesamtbefindens ausgerichtet [104]. Die bei der SSc bestehenden Haut- und Gelenkbefunde und die gestörte akrale Durchblutungsregulation sind physikalischen Methoden gut zugänglich.

Im Folgenden werden die verschiedenen Behandlungsoptionen dargestellt.

### *Thermotherapie:*

Zu den erwünschten Wirkungen von *Wärmeanwendungen* zählen Schmerzlinderung, Muskeltonusmodulation, eine erhöhte Dehnbarkeit der Haut, eine gesteigerte Blutzirkulation und eine verbesserte Abwehrfunktion. Als unerwünschte Wirkung kann es zu einer Ödemzunahme kommen.<sup>1</sup>

Der Einsatz der Wärmezufuhr bei Patienten mit SSc ist bereits mehrfach untersucht worden. Besonders die Infrarot-A-Strahlung stellte sich als wirksame Methode heraus [5, 105,106]. So konnte bei einer Studie, die 2005 an der Charité, durchgeführt wurde, und 58 Patienten einschloß, mittels serieller Anwendung einer milden Ganzkörperhyperthermie, durch Infrarot-A-Bestrahlung (Wellenlänge 780-1400nm), eine Senkung der akralen Wiedererwärmungszeit und somit eine Verbesserung der Raynaud-Symptomatik erreicht werden. Auch konnten der Hautbefund, die Lungenfunktion und das Allgemeinbefinden günstig beeinflusst werden [105].

Auch lokale Anwendungen von Wärme sind sinnvoll. Durch die Applikation einer Paraffinpackung in Kombination mit einem Handübungsprogramm erreichte Sandqvist eine Verbesserung der Handbeweglichkeit, Steifheit und Hautelastizität [107].

Obwohl *Kälte* aufgrund der vasomotorischen Instabilität beim Raynaud-Syndrom im Allgemeinen nicht für die Therapie der systemischen Sklerodermie empfohlen wird [2], sondern eher ein Schutz vor Kälteexposition angestrebt wird [105], konnte Fricke zeigen, dass durch eine intensive Ganzkörperkältetherapie bei ausgewählten Patienten mit SSc ein positiver Effekt erreicht wird. Dieser Effekt ist wahrscheinlich zurückzuführen auf ein Nachlassen der Schwellung und des Spannungsgefühls an den Akren. Raynaud-Anfälle wurden nicht beobachtet [108].

### *Ultraschalltherapie:*

Ihre Applikation erfolgt lokal und im Sinne eines neuraltherapeutischen Aufbaus [104]. Über einen günstigen Effekt des Ultraschalls bei systemischer Sklerodermie wurde bereits 1956 berichtet. Zwei von Tuchman beschriebene Patienten zeigten eine deutliche Abnahme der Schmerzen, der Hautfestigkeit und Steifheit der Hände [109]. Ähnliche Effekte wurden auch 1990 von Uhlemann bei 24 Patienten beobachtet [110].

---

<sup>1</sup> Modifiziert nach K.L. Schmidt

### *Bewegungstherapie:*

Aktive wie passive Bewegungsübungen können dermatogenen und arthrogenen Kontrakturen vorbeugen und sich günstig auf die Hautvaskularisierung auswirken [2].

2003 ließ Pizzo 10 Patienten, die an SSc leiden, ein achtzehnwöchiges Mundübungsprogramm durchführen, das sowohl Dehnungsübungen als auch Grimassieren beinhaltete. Er erreichte damit eine Verbesserung der Mundöffnung, welche die Essfunktion, das Sprechen und die Durchführung der Mundhygiene deutlich erleichterte [111].

Ähnliche Auswirkungen konnten 2003 an einer Gruppe von 45 Patienten beobachtet werden. Hier wurden die Effekte eines Hand-Übungsprogrammes (Dehnung über 10 Sekunden 3-10mal/Tag) untersucht. Die Gelenkbeweglichkeit verbesserte sich signifikant nach einem Monat der Dehnungsübungen und hielt auch ein Jahr nach Beginn der Übungen noch an [112].

### *Massagetherapie:*

Gute klinische Erfahrungen bestehen auch in der Anwendung verschiedener Massagetechniken. Dabei wird durch Vibrationen eine Lockerung des Gewebes erzielt. Kreisende, schwingende Techniken eignen sich zur Atemphasenharmonisierung. Zur Atelektasenbehandlung sind milde Erschütterungen angezeigt.

Indem eine lokale Reflexhandlung die Kapillargefäße erweitert [113], können Massageanwendungen auch die Hauttemperatur erhöhen [2].

Da durch die Erkrankung die Hautgefäße funktionell stark gestört sind, ist bei Patienten mit SSc eine drastisch reduzierte Hautoxigenierung zu beobachten [114]. Die Bindegewebmassage mit ihrer hauthyperämisierenden Wirkung kann hier eine Verbesserung erzielen.

Auch die manuelle Lymphdrainage wird als förderlich angesehen [115], da sie im Frühstadium Ödeme an Extremitäten verringern [116] und auf Gelenkschmerzen, höchstwahrscheinlich aufgrund ihres sympatholytischen Effektes positiv Einfluss nehmen kann [116].

Kontrollierte Studien zu Auswirkungen der verschiedenen Massagetechniken sind derzeit nicht verfügbar. Lediglich eine Studie nimmt zum Einfluss einer Unterwassermassage Stellung und konnte eine dadurch erreichte Verbesserung der lokalen Durchblutung nachweisen [117].

### *Elektrotherapie:*

In einem Review Artikel wird beschrieben, dass sowohl die elektrische Akupunktur als auch die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) die Vaskularisierung der Haut verbessern [2].

TENS erhöht als ein Effekt reflexiver Vasodilatation die Hauttemperatur [118]. In einer Fallbeschreibung eines an SSc erkrankten Patienten mit schmerzhaften Ulzerationen und Raynaud-Symptomatik erreichte Kaada mittels akupunkturähnlicher niedrig frequenter TENS eine signifikante Verbesserung der klinischen Beschwerden bezüglich Schmerzen, Calcinosis cutis und Dysphagie [119]. Eine Linderung von Schluckbeschwerden durch TENS konnte auch 2007 an einer Gruppe von 17 Patienten nachgewiesen werden [120].

Des Weiteren bestehen gute klinische Erfahrungen mit der Tiefenoszillation (DEEP OSCILLATION®), die seit sieben Jahren an der Klinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation der Charité bei Patienten mit systemischer Sklerodermie und Lymphödem eingesetzt wird. Erste Studien hierzu beweisen eine signifikante Verringerung der Beschwerden bei Patienten mit sekundärem Brustlymphödem [121,122] vor allem auf den Hautbefund bei fibrotischen Veränderungen. Zum Effekt einer elektrischen Vibrationsmassage bei Kollagenosen konnten allerdings keine Studien mittels der gängigen Suchsysteme in der Literaturrecherche gefunden werden. Da die gewebliche Konstellation der Hautmanifestationen bei SSc der des Lymphödems sehr ähnlich ist [44], ist eine Verringerung der Beschwerdesymptomatik sehr wahrscheinlich.

Das Therapiekonzept und das dazu verwendete Gerät wurde in den achtziger Jahren von den Physiotherapeuten H. Seidl und W. Walder in Amberg entwickelt. Grundlage ist ein pulsierendes elektrostatisches Feld, das mittels DEEP OSCILLATION® zwischen den Händen des Therapeuten und dem Gewebe des Patienten aufgebaut wird. Im Rhythmus der gewählten Frequenz (5-200Hz) erfolgt eine Tiefenoszillation im Bindegewebe des Patienten.

Mittlerweile wird das System vielfältig angewendet, so zum Beispiel zur Verbesserung der Wundheilung [123], zur Milderung der gynoiden Lipodystrophie [124] nach Strahlentherapien oder als Begleittherapie zur konventionellen Entstauungsbehandlung [125]. Erfolge zeigten sich in diesem Zusammenhang vor allem bei der Behandlung von Lymphödem als Ergänzung zu manueller Lymphdrainage [121,126].

Wie genau die Tiefenoszillation wirkt, ist noch nicht ganz aufgeklärt. Man nimmt an, dass der therapeutische Nutzen einer Kombination aus verschiedenen Effekten zuzuschreiben ist. So wird vermutet, dass eine Stimulation des lymphatischen Abflusses, eine Verminderung des Muskeltonus, die Schmerzreduktion durch mechanische Stimulation von Schmerzrezeptoren sowie eine mechanische Beeinflussung des Kollagenstoffwechsels vorliegen.

Mit DEEP OSCILLATION<sup>®</sup> ähnlichen Stimulationsparametern arbeitet die Biomechanische Stimulation, für die in einer unkontrollierten Studie mit acht SSc-Patienten signifikante Verbesserungen bezüglich der Hautflexibilität und Heilung von digitalen Ulzerationen erreicht werden konnten [127].

Diese Beobachtungen legen nahe, dass sich vibrierenden Massagetechniken ebenfalls positiv auf die akrale Mikrozirkulation auswirken. Die Wirksamkeit der Methode auf das Raynaud-Syndrom wurde bisher noch nicht untersucht.

### *Biofeedback und vegetativ modulierende Ansätze*

Biofeedbackmethoden werden bei den unterschiedlichsten Erkrankungen therapeutisch genutzt, um den Patienten physiologische Vorgänge zu therapeutischen Zwecken erfahrbar zu machen und die Selbstwahrnehmung zu verbessern [128]. Biofeedback, vermittelt über Hautleitwiderstandsmessung, Hauttemperatur und Pulskurve, wird bereits beim primären Raynaud-Syndrom klinisch angewandt [129-131]. Des Weiteren gibt es Untersuchungen, die einen therapeutischen Nutzen für den Einsatz von Biofeedback auch für die Behandlung des sekundären Raynaud-Syndroms, assoziiert mit verschiedenen Kollagenosen [132], und bei fortgeschrittener systemischer Sklerodermie [133] andeuten. So ergab eine retrospektive Studie mit Daten von 23 Patienten, von denen 11 an einem primären und 12 an einem sekundären Raynaud-Syndrom litten, erhöhte digitale Ausgangstemperaturen nach Biofeedbacktraining (Zeitpunkt nicht genauer definiert) bei allen untersuchten Patienten. Die Verbesserungen, sowohl bezogen auf die subjektiven Beschwerden (57%) als auch auf die Abnahme der Ulzerationen (44%), waren auch im Langzeit Verlauf noch nachweisbar. Fünf von sieben Patienten konnten auch achtzehn Monate nach der letzten Therapiesitzung ihre digitalen Temperaturen innerhalb von fünf Minuten erhöhen [132].

Auch andere, das vegetative System modulierende Entspannungstechniken, wie Hypnose und autogenes Training werden als unterstützende Behandlungsmethoden des Raynaud-Syndroms bei SSc empfohlen [134].

In der Zusammenschau kann man festhalten, dass physikalische Therapiemethoden seit langem eingesetzt werden, bisher jedoch oft nur in Anwendungsbeobachtungen und unkontrollierten Studien untersucht wurden.

### 3 AUFGABENSTELLUNG

Aufgrund der unbefriedigenden Studienlage bezüglich physiotherapeutischer und physikalischer Maßnahmen bei SSc-Patienten soll in dieser Arbeit der mögliche Einfluss auf Gewebbefunde und subjektive Krankheitswahrnehmung durch Tiefenoszillation und Biofeedbacktherapie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe untersucht werden.

Aus der bisherigen Erfahrung ist die Verbesserung der subjektiven Krankheitsbelastung und funktioneller Parameter durch die Tiefenoszillation zu erwarten [121-123,125,126,135].

Aus der Literaturanalyse zur Biofeedbacktherapie erwarten wir eine Verbesserung der Hautdurchblutung und damit sekundär die Verbesserung funktioneller Parameter und der subjektiven Krankheitsempfindung [129,131-133].

Die Untersuchung soll über die nachfolgend dargestellten Fragen Aufschluss geben.

1. Gibt es Unterschiede in den einzelnen untersuchten Gruppen hinsichtlich der subjektiven Beschwerdesymptomatik im Rahmen der systemischen Sklerodermie (Hauptzielkriterium) oder dem Hautbefund (Nebenzielkriterium)?
2. Gibt es Unterschiede zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten im Sinne eines Kurz- oder Langzeiteffektes hinsichtlich der Beschwerdesymptomatik (Hauptzielkriterium) oder dem Hautbefund (Nebenzielkriterium)?
3. Gibt es Faktoren, welche die Therapieergebnisse in den einzelnen Gruppen beeinflussen?

## 4 PROBANDEN UND METHODEN

### 4.1 *Patientenkollektiv*

#### 4.1.1 Rekrutierung

Über die Spezialsprechstunde der Klinik für Rheumatologie von Frau Prof. Dr. Riemekasten, Selbsthilfegruppen und die Internetseite der Klinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation der Charité – Universitätsmedizin Berlin erfolgte von Oktober 2004 bis Februar 2008 die Rekrutierung der Patienten für diese Studie in enger Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. Riemekasten.

Bei Vorliegen der Volljährigkeit und schriftlicher Einwilligung zur Studienteilnahme (Prinzip der Freiwilligkeit und Unabhängigkeit von therapeutischen Maßnahmen) wurden SSc-Patienten in die Studie eingeschlossen, deren Krankheitsphase stabil war und bei denen in den letzten drei Monaten keine Iloprost-Infusion, Medikamentenumstellung bzw. Tiefenoszillationsbehandlung erfolgte.

Dabei galten folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

#### Einschlusskriterien

- systemische Sklerodermie  
(Diagnosesicherung nach ACR Kriterien erfolgte ausschließlich durch Frau PD Dr. Riemekasten)
- Alter: 18-80, beide Geschlechter
- stabile Krankheitsphase  
(Aktivitätsgrad <3 nach Valentini, Schweregrad 1,2)
- mind. 3 Monate nach Iloprost/Medikamentenumstellung
- Erreichbarkeit des Patienten
- durchgeführte Patientenaufklärung
- schriftliche Einwilligung
- keine Teilnahme an anderen Studien (3 Monate vor und während der Teilnahme)

### Ausschlusskriterien

- akute Entzündungen
- ansteckende Hauterkrankungen
- aktive Tbc
- unbehandelte Thrombose/Gefäßerkrankungen
- unbehandelte maligne Erkrankungen
- Herzerkrankungen
- Herzschrittmacher und andere elektronische Implantate
- Schwangerschaft
- erhöhte Sensibilität gegen elektrische Felder
- fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe der persönlichen Krankheitsdaten im Rahmen des Protokolls

Trotz optimaler Zugangsmethoden konnte die anfänglich geplante Gesamtzahl von 60 Patienten nicht erreicht werden. Es wurden 76 potentielle Teilnehmer rekrutiert, 42 von ihnen konnten aber nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien nicht in die Studie aufgenommen werden. Gründe hierfür waren, wie in Tabelle 2 zusammenfassend dargestellt, ein Valentini Score  $>3$  ( $n=12$ ), ein zu hoher Zeitaufwand für den Patienten ( $n=11$ ), das Vorhandensein von Begleiterkrankungen ( $n=10$ ), eine zeitnahe Iloprost-Infusion ( $n=4$ ), ein zu langer Fahrtweg ( $n=2$ ), die geplante Ausreise während des Studienzeitraumes ( $n=1$ ), keine konkrete Diagnose ( $n=1$ ) und die Teilnahme an einer anderen Studie ( $n=1$ ).

Schließlich wurden 34 Probanden in die Studie eingeschlossen. Die Gruppe bestand aus 30 Frauen und 4 Männern. Das Durchschnittsalter betrug 55 Jahre (min 28 - max 71).

**Tab. 2:**

Gründe für den Ausschluss aus der Studie

Anzahl der Probanden	Grund des Ausschlusses
12	Valentini Score >3
11	zu hoher Zeitaufwand
10	Begleiterkrankungen
4	Iloprost-Infusion
2	zu langer Fahrtweg
1	Ausreise
1	keine konkrete Diagnose
1	Teilnahme an anderer Studie

Eine Einteilung der Probanden in die drei Untersuchungsgruppen erfolgte in 6er Blöcken, mit Hilfe einer Randomisierungstabelle, die vom Biomedizinischen Institut der Charité erstellt wurde. Die Voruntersuchung mit Randomisierung und die klinischen Untersuchungen erfolgten durch verschiedene Studienmitarbeiter.

Bei Studienbeginn ergab sich folgende Verteilung der Probanden auf die Gruppen: 11 gehörten der Kontrollgruppe an, 12 Probanden erhielten die Tiefenoszillation (DEEP OSCILLATION®) und 11 das Biofeedback-Programm.

Die Dauer der Untersuchungen und Befragung der Patienten betrug bei allen drei Untersuchungsterminen (T1=Therapiebeginn, T2=Therapieende, T3=Follow-Up) circa 2 Stunden.

Jeder Studienteilnehmer konnte jederzeit seine Teilnahme der Studie abbrechen.

Nach Beendigung der Studie lagen die Daten aller drei Termine von 27 Teilnehmern vor. 7 Probanden brachen die Studie vorzeitig ab (Tab.3), 5 davon nach Therapiebeginn (T1), 2 nach Therapieende (T2). Wie in Tabelle 3 aufgelistet, waren Ursachen für den Abbruch ein Unfall bzw. Krankheit bei 2 Teilnehmern und eine Iloprost-Infusion während der Studie bei ebenfalls 2 Teilnehmern. Weitere 2 Probanden sind zu den vereinbarten Terminen nicht erschienen und konnten nicht mehr erreicht werden. Ein Teilnehmer brach die Studie aufgrund der Zuordnung zur Kontrollgruppe ab.

**Tab. 3:**  
Gründe für vorzeitigen Abbruch

Anzahl der Probanden	Grund des Abbruchs
2	Unfall/Krankheit
2	Iloprost-Infusion während der Studie
2	nicht erschienen
1	Zuordnung zur Kontrollgruppe

#### 4.1.2 Beschreibung der Studienpopulation

Die Befundkonstellation relevanter klinischer Ausgangsparameter des Patientenkollektivs unter Berücksichtigung der Randomisierung ist in Tabelle 4 zusammengefasst. Zu Studienbeginn ergab sich folgende Zusammenstellung der Patientenkohorte.

**Tab. 4:**  
Befundkonstellation relevanter klinischer Ausgangsparameter des Patientenkollektivs

Parameter	Gesamt n=34	Kontrolle n=11	Tiefenoszillation n=12	Biofeedback n=11
Alter in Jahren (Median [min-max])	57 [28-71]	58 [51-66]	55 [32-71]	53 [28-70]
Weibliches Geschlecht (%)	30 (88%)	10 (91%)	10 (83%)	10 (91%)
Krankheitsdauer in Jahren	4,5 [0-26]	1,5 [0-8]	9 [1-26]	6 [4-20]
Valentini Score (Median [min-max])	1,3 [0-3,0]	1,0 [1,5-3,0]	1,5 [0-3,0]	1,5 [0,5-3,0]
MRHS (Median [min-max])	4,0 [0-45]	2,0 [0-7]	7,5 [2-45]	4,0 [0-22]
Ulzerationen (%)	4 (12%)	1(9%)	2 (17%)	1(9%)
Physioth. Vorbehandlung (%)	20 (59%)	5 (46%)	8 (67%)	7 (64%)

## **4.2 Untersuchungs- und Behandlungsablauf**

### **4.2.1 Therapieerfolgsbeurteilung der Interventionen**

Da bisher wenige Studien zur physikalischen Therapie bei systemischer Sklerodermie durchgeführt wurden, existiert weder ein Goldstandard zur Therapiegestaltung noch zur Beurteilung eines Therapieerfolges. Zum Assessment therapeutischer Effekte werden verschiedene Verfahren empfohlen [41,48,52,75,136]. Die Verfahren, die sich auf die Haut und die subjektive Krankheitsbelastung beziehen, wurden in diese Studie mit einbezogen. Alle Untersuchungen erfolgten zu allen drei Untersuchungszeitpunkten. Zu den verwendeten diagnostischen Verfahren sind keine Risiken bekannt.

#### **4.2.1.1 SSc-spezifische Visuelle Analogskalen (VAS)**

Standardisierte Fragebögen haben sich bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises bewährt, um den allgemeinen Gesundheitszustand und die Krankheitsbelastung im täglichen Leben einzuschätzen [136]. Sie beinhalten unter anderem fünf Visuelle Analogskalen, mit deren Hilfe subjektive krankheitsbezogene Beschwerden bezogen auf die vorangegangene Woche gemessen werden. Im Speziellen wird hier nach der Beeinträchtigung durch Aktivität des Raynaud-Syndroms, digitale Ulzerationen, Gastrointestinalbeschwerden, Atem-/Lungenprobleme und allgemeine krankheitsbezogene Beschwerden gefragt. Der Einsatz einer Visuellen Analogskala ermöglicht die Bewertung von Veränderungen von sonst nur schwer zu vergleichenden subjektiven Parametern und ist für den Probanden leicht zu verstehen und durchzuführen [136]. Die Patienten wurden gebeten auf einem unskalierten Graphen von 10 cm Länge mit den Extremen „0“ für keine und „10“ für eine sehr starke Beeinträchtigung an den Enden eine Markierung entsprechend ihrer Selbsteinschätzung zu setzen.

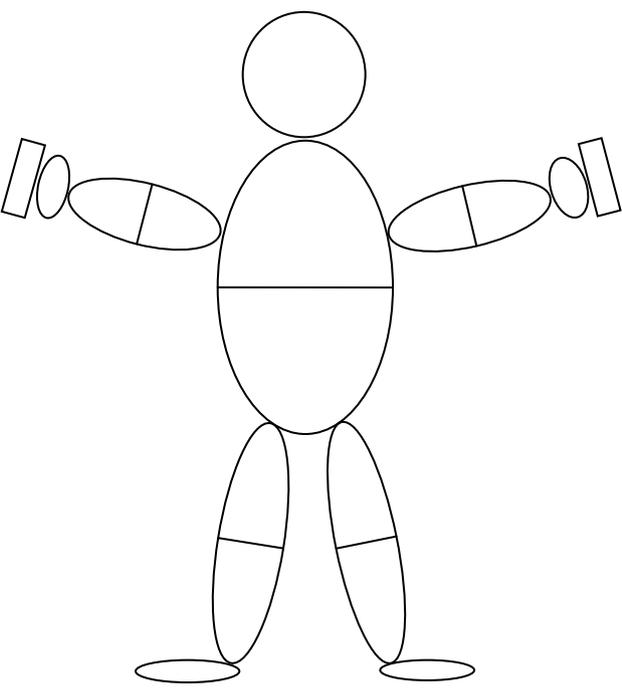
### 4.2.1.2 Hautbefund

#### *Modifizierter Rodnan Haut Score (MRHS)*

Der MRHS ist eine übliche, geeignete und gut validierte Methode zur Beurteilung der Hautdicke [48,49,50-52]. Dabei werden 17 Körperareale durch klinische Palpation vom Untersucher anhand einer 4-Punkte-Ordinalskala beurteilt. „0“ entspricht dabei einer normalen, „1“ einer schwachen, „2“ einer mäßigen und „3“ einer schweren Sklerodermie der jeweiligen Hautregion (Abb.5) [49]. Der Bereich geht somit, nach Addition aller ermittelten Werte, von „0“ (keine Hautverdickung) bis „51“ (Grad 3-Veränderungen in allen 17 Regionen). Untersucht werden die Finger, Hände, Unter- und Oberarme, Füße, Unter- und Oberschenkel, Gesicht, Brust und Abdomen [49].

Score: 0-3 pro Region (0=normal, 1=schwache, 2=mäßige, 3=schwere Hautverdickung)

Gesicht	_____	
anteriorer Thorax	_____	
Abdomen	_____	
<b>Summe</b>	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>	
	rechts	links
Oberarme	_____	_____
Unterarme	_____	_____
Hände	_____	_____
Finger	_____	_____
Oberschenkel	_____	_____
Unterschenkel	_____	_____
Füße	_____	_____
<b>Summe</b>	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>
<b>Gesamtsumme = MRHS</b>	<input style="width: 80px; height: 25px;" type="text"/>	



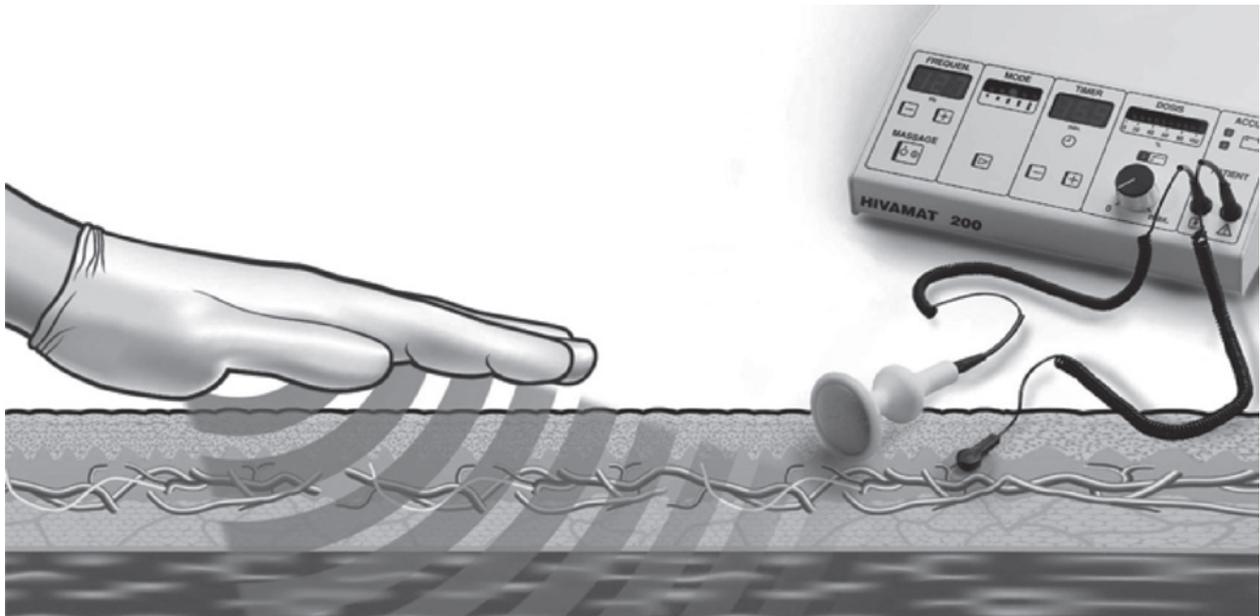
**Abb. 5:** Untersuchungsbogen MRHS

## 4.2.2 Therapeutische Maßnahmen

In der vorliegenden Studie erfolgte eine prospektive Evaluation über die Wirksamkeit zwei neuer Therapieverfahren (DEEP OSCILLATION® und Biofeedback) bezogen auf die SSc-bedingte Beschwerdesymptomatik. Der Vergleich mit der Kontrollgruppe sollte zeigen, ob die angewandten Therapien Einfluss auf die untersuchten Parameter haben.

### 4.2.2.1 Tiefenoszillation (DEEP OSCILLATION®)

Die Tiefenoszillation (TO) ist eine elektromechanische Behandlungsmethode, bei der unter Nutzung von elektrostatischer Anziehung und Reibung eine tiefe Resonanzschwingung im Gewebe erreicht wird.



**Abb. 6:** HIVAMAT® 200/manuelle Lymphdrainage unterstützt durch Tiefenoszillation (Bild: © PHYSIOMED).

Mittels der Therapiegeräte Hivamat® 200 (Abb.6) bzw. Deep Oscillation® (Fa. Physiomed Elektromedizin AG, Laipersdorf, Germany) wird dabei zwischen den Händen des Therapeuten oder eines Handapplikators und dem Gewebe des Patienten ein elektrostatisches Feld mit geringer Intensität ( $U = 100-400V$ ;  $I = 150\mu A$ ) aufgebaut (Abb.6) Die Therapie kann mit Vinyl-Handschuhen als Isolierschicht durch einen Therapeuten erfolgen und ermöglicht so eine Kombination mit manuellen Therapieformen, insbesondere der manuellen Lymphdrainage (MLD) in der Ödemtherapie [122,125,137]. Hierzu

werden Therapeut und Patient über eine Elektrode an das Gerät (Spannungsquelle) angeschlossen. Während der Patient den Elektrodenstab in der Hand hält, wird diese am Arm des Therapeuten in Form einer Klebelektrode befestigt (Abb.7). Die Polarität bleibt dabei unberücksichtigt. Im Rhythmus der gewählten Frequenz (5-200 Hz) wird das Gewebe des Patienten elektrostatisch angezogen und wieder fallen gelassen. Dadurch ergibt sich eine tiefenwirksame und nachhaltige Resonanzschwingung. Zusätzlich wirken bei der Therapie sehr schwache elektrische Stromimpulse im Mikroampère-Bereich.

Patienten, welche eine Tiefenoszillation erhielten, wurden über vier Wochen 12-mal mit der manuellen Lymphdrainage behandelt. Diese Therapie wurde durch Tiefenoszillation an der Hand, am Unterarm und in der Gesichtsregion unterstützt.

Die Therapiezeit betrug jeweils eine Stunde, wobei zuerst über 15 Minuten eine zentrale Vorbereitung in Form einer manuellen Lymphdrainage stattfand, jeweils weitere 15 Minuten wurden mit einer Frequenz von 100 Hz für beide obere Extremitäten verwendet, danach wurde mit einer Frequenz von 30 Hz auch die Gesichtsregion 15 Minuten lang behandelt. Die Anwendung erfolgte unter Zuhilfenahme der Grifftechniken der manuellen Lymphdrainage.

12 Personen, davon 10 Frauen (83,34%) und zwei Männer (16,67%), gehörten per Randomisierung zu dieser Interventionsgruppe.



**Abb. 7:** Manuelle Lymphdrainage mit Tiefenoszillation/HIVAMAT® 200-Therapiegerät

#### 4.2.2.2 Biofeedback

Die Biofeedbacktherapie erfolgte über Haut-Sensoren, die den Hautleitwiderstand (SC), die Hauttemperatur (TEMP), die Atemfrequenz, die Muskelaktivität und die Pulskurve (BVP) an den Fingern bzw. im Gesicht messen.

Unter Bildschirmdarstellung der oben genannten Meßwerte werden Entspannungsübungen, Atemübungen, Streßtests und Visualisierungsübungen durchgeführt. Ziel der Behandlung war eine verbesserte Wahrnehmung der vegetativen Reaktionslage und darüber hinaus eine bewußte Beeinflussung dieser zu erlernen.

Die Patienten erhielten wie die Patienten in der Tiefenoszillationsgruppe dreimal wöchentlich über 4 Wochen eine 1 stündige Behandlung mittels Biofeedback.

Nach einer kurzen Akklimatisation an die Raumtemperatur um  $24^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}$  erfolgte, bei gleichzeitiger Durchführung von Entspannungsübungen in Form der progressiven Muskelentspannung nach Jacobson [138,139] die Ableitung folgender Parameter:

- *Hautleitwiderstand* (SC) an den Fingern II und IV der linken Hand (in  $\mu\text{Siemens}$ )
- *Temperatur* am Finger II (Fingerbeere) der rechten Hand (in  $^{\circ}\text{C}$ )
- *Puls/Herzfrequenz* am Finger IV (Fingerbeere) der rechten Hand (als Frequenz in Schläge/min und als Amplitude in %)
- *Muskelaktivität (EMG)* am rechten Unterarm (in  $\mu\text{V}$ )
- *Atemfrequenz* durch einen Atemgürtel um die Brust (in Atemzüge/min)

Für die Ableitungen wurde der ProComp Infinity™ Encoder der Firma Thought Technology Ltd., Canada, Montreal verwendet. Die Bildschirmdarstellung und Protokollierung erfolgte mit der Software BioGraph Infiniti Version 3 derselben Firma.

Am Ende der Entspannungsphase wurden die Kurven der abgeleiteten Parameter von Patient und Physiotherapeut am Bildschirm betrachtet.

Weiterhin wurden die Patienten gebeten, die erlernte Entspannungstechnik auch zu Hause anzuwenden.

Zur Biofeedback-Gruppe gehörten 11 Patienten. Der Anteil an Frauen betrug 90,1% (n=10), der der Männer 9,1% (n=1).

Risiken bei der Anwendung der Tiefenoszillation sind bei der Einhaltung der Ausschlusskriterien nicht bekannt. Risiken bei der Biofeedbacktherapie sind ebenfalls nicht bekannt.

*Kontrollgruppe:*

Die Kontrollgruppe erhielt während des Studienzeitraums von drei Monaten keine Form der Interventionen und führte die Therapien fort, die sie bereits vor Studienbeginn anwandten. Im Sinne einer Wartegruppe wurde den Probanden dieser Gruppe die Möglichkeit gegeben, mit einer der beiden Interventionen nach Beendigung der Studie behandelt zu werden.

Von den 11 Patienten, die der Kontrollgruppe angehörten, waren 10 weibliche (90,9%) und 1 männlicher Teilnehmer (9,1%).

### **4.3 Studiendesign**

Die Studie wurde als monozentrische, dreiarmlige, einzelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie zur Wirksamkeit zweier neuer Therapieverfahren durchgeführt.

Die Untersucher waren verblindet, eine doppelte Verblindung war aufgrund der angewandten Therapieverfahren nicht durchführbar.

Abbildung 8 veranschaulicht das Studiendesign und zeigt den genauen Zeitablauf von Untersuchungen, angewendeten Messinstrumenten und Therapiemitteln.

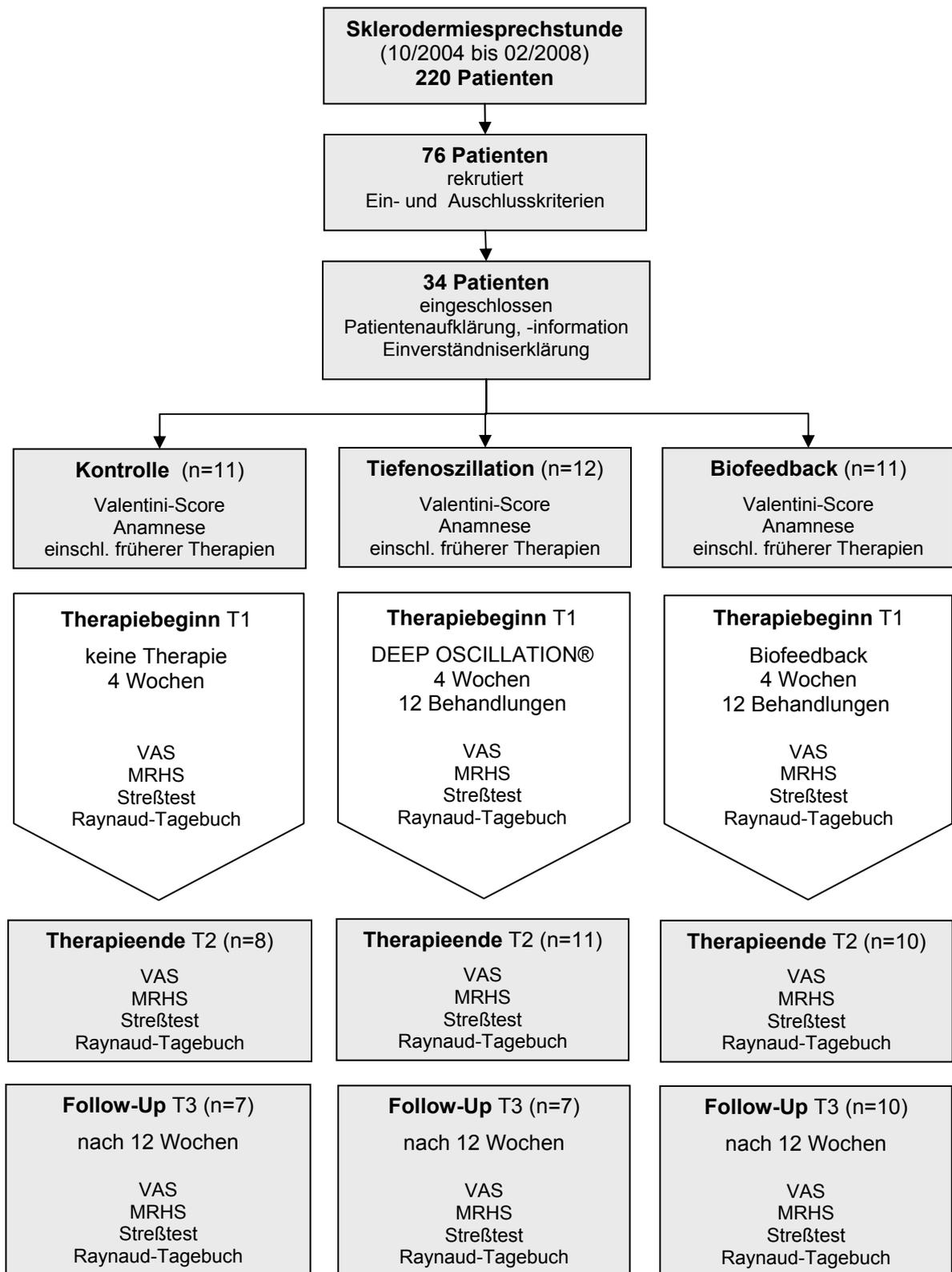


Abb. 8: Studiendesign

#### **4.4 Datenschutz**

Die Daten wurden in einem Fragebogen, in einem Untersuchungsbogen und über eine Computersoftware dokumentiert. Die Datenverarbeitung erfolgte nach den Bestimmungen des Berliner Datenschutzgesetzes (Gesetz zum Schutz personenbezogener Daten in der Berliner Verwaltung, Berliner Datenschutzgesetz-BInDSG, vom 17. Dezember 1990 (GVBl.1991, S.16,54), zuletzt geändert durch Gesetz vom 3. Juli 1995 (GVBl.1995, S. 404). Die Zustimmung zur Dateneinsicht und -weitergabe wurde getrennt von der Einwilligung zur Studienteilnahme eingeholt.

Die Randomisierungstabelle für die Gruppeneinteilung der Probanden wurde von Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Biometrie der Charité – Universitätsmedizin Berlin erstellt. Vor Randomisierung wurde jeder Patient vom behandelnden Arzt schriftlich und mündlich über Wesen, Ziele, erwartete Vorteile und mögliche Risiken der Studie informiert und gab seine Einverständniserklärung ab.

Ein positives Votum der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin lag bei Untersuchungsbeginn vor (EA 1/100/05; NCT00946738).

#### **4.5 Statistische Auswertung**

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS (Statistical Package of Social Science) Version 16.0 für Windows.

Die Daten wurden als Intention-to-treat Analyse für alle randomisierten Probanden unabhängig von einem Therapieabbruch und Protokollverletzungen ausgewertet. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.

Es wurden, unter der Annahme nicht normal verteilter Variablen, nicht parametrische Tests für die statistische Auswertung verwendet. Für die deskriptive Auswertung wurde der Median gewählt, da dieser im Besonderen für die Darstellung kleiner Probandenzahlen und asymmetrischen Verteilungen der Werte geeignet ist. Treten bei einer klei-

nen Studienpopulation keine Signifikanzen auf, kann man diese nicht eindeutig ausschließen, jedoch ist ein Vorhandensein von Signifikanzen besonders hoch einzuschätzen [140-143].

Die Testung auf Gleichverteilung zwischen den Gruppen wurde für quantitative Daten mit dem nichtparametrischen *Kruskal-Wallis-Test* untersucht, die Analyse qualitativer Daten erfolgte durch den Einsatz des *Chi<sup>2</sup>-Test* [142,143].

Zur Testung von Mittelwertsunterschieden verschiedener Gruppen auf mehreren abhängigen Variablen verwendeten wir eine *Multivarianzanalyse (MANOVA mit Meßwiederholung)*. Nur bei signifikanten Abweichungen zwischen den Mittelwerten, wurde mit dem *Post-Hoc-Test nach Dunnett T3* untersucht, welche Mittelwerte sich unterschieden.

Zur Untersuchung des Einflusses sekundärer Zielparameter führten wir eine *multiple lineare Regressionsanalyse* durch. Sie wird benutzt, um festzustellen, wie sich Änderungen der unabhängigen Variablen auf die abhängige Variable auswirken [140-143]. Mit der erstellten Gleichung berechneten wir die absolute Score Veränderung zwischen den Untersuchungszeitpunkten nach vier Wochen Therapie und dem Follow-Up nach 12 Wochen und dem Ausgangswert. Der VAS 1 Ausgangsscore, das Alter, die Krankheitsdauer, der MRHS-Ausgangswert sowie die Saison zum Zeitpunkt der Untersuchung wurden als potentielle Störfaktoren eingesetzt. Multi-Kategoriale Variablen wurden zur besseren Interpretation der Analyse dichotomisiert. Wenn das dichotomisierte Merkmal erfüllt ist, repräsentieren die Ergebnisfaktoren der linearen Regressionsanalyse die assoziierte Score-Veränderung. Zusätzlich zu der Annahme, dass die Interventionen der Kontrollgruppe überlegen sind, wurde auch eine mögliche Überlegenheit der einen Intervention über die andere berücksichtigt. Hierzu wurde die Variable „Therapie“ in die beiden neuen Variablen „Tiefenoszillation“ und „Biofeedback“ dichotomisiert. Die Untersuchung wurde in der Rückwärtsmethode durchgeführt. Hierbei beginnt die Gleichung mit allen eingeschlossenen Variablen. Anschließend werden die Variablen ohne prädiktiven Wert stufenweise ausgeschlossen.

Bei der multiplen linearen Regression mit stufenweisem Ausschluss lag die Irrtumswahrscheinlichkeit bei 10%. Bei allen anderen Berechnungen wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% angenommen.

## **4.6 Methodenkritik**

Da diese Studie die Wirksamkeit zwei verschiedener physiotherapeutischer Methoden untersuchte, war eine Verblindung nicht möglich. Obwohl eine Kontrollgruppe ohne die in der Studie durchgeführten Physiotherapien gebildet wurde, ist die Aussagekraft eingeschränkt, da diese Patienten keine Verbesserung durch eine neue Therapie erwarten. Für nicht pharmakologische Studien sind placebokontrollierte und verblindete Designs jedoch sehr schwer durchführbar und ein generelles Problem für die Therapieerfolgsbeurteilung physiotherapeutischer Maßnahmen [144].

Eine Standardisierung der Meßmethoden ist vor allem in Bezug auf Raynaud-Syndrom problematisch. Temperaturunterschiede während des Untersuchungszeitraumes können Einfluss auf die Ergebnisse haben, da besonders die Raynaud Symptomatik jahreszeitlichen Temperaturschwankungen unterliegt [67]. Die Rekrutierung der Probanden von 2004 bis 2008 konnte nicht immer zur selben Jahreszeit erfolgen. Zusätzlich mußten auch die Untersuchungen der einzelnen Probanden zu unterschiedlichen Jahreszeiten durchgeführt werden, da sich der Studienzeitraum über 12 Wochen erstreckte.

Auch in Bezug auf die Beurteilung des Modifizierten Rodnan Haut Scores (MRHS) gestaltete sich die Standardisierung als schwierig, da für eine optimale Aussagekraft nur eine Person die Untersuchungen durchführen sollte [49]. Dies war aber aus personellen Gründen nicht über den gesamten Studienzeitraum zu gewährleisten.

## 5 ERGEBNISSE

### 5.1 Beschreibung der Ausgangspopulation

Abgesehen von der Krankheitsdauer und des Modifizierten Rodnan Skin Scores (MRHS) lagen zwischen den drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede zum Zeitpunkt des Therapiebeginns vor (Tab 5.)

**Tab. 5:**

Befundkonstellation relevanter klinischer Ausgangsparameter des Patientenkollektivs (Tiefenoszillation=TO)

	Gesamt	Kontrolle	TO	Biofeedback	Signifikanz
Anzahl der Patienten	34	11	12	11	
Weibliches Geschlecht (%)	30 (88%)	10 (91%)	10 (83%)	10 (91%)	
Alter in Jahren (Median [min-max])	57 [28-71]	58 [51-66]	55 [32-71]	53 [28-70]	p=0,337 <sup>□</sup>
Krankheitsdauer in Jahren	4,5 [0-26]	1,5 [0-8]	9 [1-26]	6 [4-20]	p=0,004 <sup>□</sup>
<i>SSc-Typ</i>					p=0,013 <sup>•</sup>
limitiert (%)	23 (68%)	9 (82%)	6 (50%)	8 (73%)	
diffus (%)	9 (27%)	1 (9%)	5 (42%)	3 (27%)	
Valentini Score (Median [min-max])	1,3 [0-3,0]	1,0 [1,5-3,0]	1,5 [0-3,0]	1,5 [0,5-3,0]	p=0,324 <sup>□</sup>
MRHS (Median [min-max])	4,0 [0-45]	2,0 [0-7]	7,5 [2-45]	4,0 [0-22]	p=0,031 <sup>□</sup>
<i>Raucherstatus</i>					
Ex-Raucher (%)	2 (6%)	1 (9%)	1 (8%)	0	
Raucher (%)	2 (6%)	2 (18%)	0	0	
Ulzerationen (%)	4 (12%)	1 (9%)	2 (17%)	1 (9%)	
Physioth. Vorbehandlung (%)	20 (59%)	5 (46%)	8 (67%)	7 (64%)	p=0,254 <sup>•</sup>
<i>Saison bei Therapiebeginn</i>					p=0,899 <sup>•</sup>
Frühling (%)	10 (29%)	3 (27%)	4 (33%)	3 (27%)	
Sommer (%)	7 (21%)	2 (18%)	3 (25%)	2 (18%)	
Herbst (%)	9 (27%)	3 (27%)	3 (25%)	3 (27%)	
Winter (%)	8 (24%)	3 (27%)	2 (17%)	3 (27%)	

□ Kruskal-Wallis Test, • Chi<sup>2</sup> Test

Ein Test auf Gleichverteilung mittels Chi<sup>2</sup>-Test für die Parameter SSc-Typ, Raucherstatus und Ulzerationen war aufgrund einer zu geringen Fallzahl nicht durchführbar. Allerdings legte die Betrachtung der aufgeführten Mediane eine Gleichverteilung nahe. Eine Auswertung der im Studiendesign (Abb.8) erwähnten Raynaud-Tagebücher erfolgte nicht, da die Dokumentation nur von vier Probanden durchgeführt wurde.

## ***5.2 Einfluss der Therapien auf die SSc-bedingte Beschwerdesymptomatik und den Hautbefund***

### **5.2.1 Subjektive, SSc-bedingte Beschwerdesymptomatik – VAS (Hauptzielkriterium)**

Die Beurteilung der subjektiven krankheitsbezogenen Beschwerden erfolgte mit Hilfe der fünf Visuellen Analogskalen. Gefragt wurde nach der Beeinträchtigung durch die Raynaud-Symptomatik (VAS 1), Geschwüre (VAS 2), Gastrointestinal-Symptome (VAS 3), Lungenprobleme (VAS 4) und Beschwerden insgesamt (VAS 5) bezogen auf die vorangegangenen sieben Tage. Die Probanden wurden zu Beginn der Therapie (T1), bei Therapieende nach vier Wochen (T2) sowie im Rahmen des Follow Up nach 12 Wochen (T3) aufgefordert, ihre jeweilige aktuelle subjektive Empfindung auf einem unskalierten Graphen von 10 cm Länge einzutragen. Dabei bedeutete „0“ keine Beeinträchtigung und „10“ eine sehr starke Beeinträchtigung.

Bei Therapiebeginn (T1) lagen keine signifikanten Unterschiede für die einzelnen VAS zwischen den Gruppen vor. Die folgende Tabelle 6 vergleicht die ermittelten Werte und belegt dessen Gleichverteilung im Kruskal Wallis Test.

**Tab. 6:**

Vergleich der Ausgangswerte der VAS (Median [min-max]) als Score-Punktwert

	<b>Kontrolle n=11</b>	<b>Tiefenoszillation n=12</b>	<b>Biofeedback n=11</b>	<b>Signifikanz<sup>□</sup></b>
VAS 1	3,83 [0-7,5]	6,44 [0-8,2]	4,89 [0-8,6]	p=0,197
VAS 2	3,17 [0-6,9]	5,43 [0-9,9]	0,48 [0-9,6]	p=0,471
VAS 3	4,44 [0-6,2]	2,35 [0-8,7]	3,89 [0-9,4]	p=0,859
VAS 4	4,30 [0-6,9]	6,04 [0-8,5]	1,39 [0-5,2]	p=0,126
VAS 5	5,17 [0-6,5]	6,74 [0-9,0]	2,39 [0-8,4]	p=0,070

□ Kruskal-Wallis Test

Bei Betrachtung der deskriptiven Statistik in Bezug auf die Raynaud Symptomatik (VAS 1, Tab.7) zeigte sich für die Kontrollgruppe eine Zunahme des Medians vom Ausgangswert bis zum Ende der Therapiephase (Woche 4) um 1,71 Punkte. In der Tiefenoszillationsgruppe dagegen ließ sich eine Score Reduktion von 0,16 Punkten feststellen. Die Biofeedback Therapie erreichte sogar eine Senkung des Medians um 3,35 Punkte auf 1,54, und damit den niedrigsten Wert insgesamt.

Eine ähnliche Entwicklung zeigten die Unterschiede der Mediane im Vergleich zwischen Therapiebeginn und der Follow Up Untersuchung in Woche zwölf. So war eine Zunahme um 1,21 Punkte in der Kontrollgruppe zu errechnen, während in beiden Therapiegruppen eine Reduktion erkennbar war, bei der Tiefenoszillation um 0,74 und bei der Biofeedbackgruppe um 1,65 Punkte.

**Tab. 7:**

Deskriptive Statistik für Raynaud-Beschwerden (VAS 1); (n, Median [min-max]) als Score-Punktwert

Zeitpunkt		<b>Kontrolle</b>		<b>Tiefenoszillation</b>		<b>Biofeedback</b>
Therapiebeginn T1	11	3,83 [0-7,5]	11	6,44 [0-8,2]	8	4,89 [0-8,6]
Therapieende T2	8	5,54 [0-7,4]	11	5,83 [0-8,7]	10	1,54 [0-8,4]
Follow-Up T3	7	5,04 [0-7,1]	9	5,70 [0-7,9]	8	3,24 [0-9,2]

Ein anderer Trend war für die Scoreveränderungen bezüglich der Ulzerationen (VAS 2) zu erkennen (Tab.8). Hier ließ sich sowohl für die Kontroll- als auch für beide Interventionsgruppen eine Abnahme des Scores bei Therapieende und Follow-Up errechnen. In der Kontrollgruppe gab es dabei starke Schwankungen. Der Wert sank um 2,14 Punkte nach 4 Wochen Therapie und Woche 12 um 0,69. Punkte.

In den beiden Interventionsgruppen fallen die Werte im Verlauf der Therapie. Bei der Tiefenoszillation wurde eine Reduktion des Score-Punktwertes um 1,04 Punkte und in der Biofeedbackgruppe um 0,47 Punkte nach vier Wochen Therapie beobachtet. Auch im Follow-Up nach 12 Wochen sanken die Werte. Bei der Tiefenoszillation um 3,56 und in der Biofeedbackgruppe um 0,48 auf 0,00 Punkte.

**Tab. 8:**

Deskriptive Statistik für Geschwüre (VAS 2); (n, Median [min-max]) als Score-Punktwert

Zeitpunkt	Kontrolle		Tiefenoszillation		Biofeedback	
Therapiebeginn T1	11	3,17 [0-6,9]	11	5,43 [0-9,9]	8	0,48 [0-9,6]
Therapieende T2	8	0,76 [0-5,9]	11	4,39 [0-6,5]	10	0,07 [0-9,5]
Follow-Up T3	7	2,48 [0-6,1]	9	1,87 [0-6,7]	8	0,00 [0-8,7]

Für die gastrointestinale Symptomatik (VAS 3) zeigt Tabelle 9 eine Score Abnahme um 2,43 Punkte in der Kontrollgruppe nach 4 Wochen Therapie. Die Biofeedbackgruppe erreichte ebenfalls eine Abnahme des Wertes (-0,87), lediglich für die Tiefenoszillation ergab sich eine Zunahme um 2,04 Punkte.

Zum Follow-Up ergab sich nur noch für die Biofeedbacktherapie eine mäßige Score Reduktion (-0,82). Die Werte für Kontrollgruppe und Tiefenoszillation stiegen um 0,40 beziehungsweise sogar um 4,17 Punkte.

**Tab. 9:**

Deskriptive Statistik für Gastrointestinal-Symptome (VAS 3); (n, Median [min-max]) als Score-Punktwert

Zeitpunkt	Kontrolle		Tiefenoszillation		Biofeedback	
Therapiebeginn T1	11	4,43 [0-6,2]	11	2,35 [0-8,7]	8	3,89 [0-9,4]
Therapieende T2	8	2,00 [0-5,3]	11	4,39 [0-8,6]	10	3,02 [0-9,4]
Follow-Up T3	7	4,83 [0-6,2]	8	6,52 [0-7,7]	8	3,07 [0-10,0]

Bezüglich der Lungenproblematik (VAS 4) nach vier Wochen Therapie lässt Tabelle 10 für die Kontrollgruppe ein ähnliches Ergebnis erkennen. Der Score in dieser Gruppe sank um 2,56 Punkte. In Tiefenoszillationsgruppe war ebenso eine Scorereduktion zu verzeichnen (-1,87 Punkte). Für die Biofeedbackgruppe ergab sich mit +0,07 Punkten eine Zunahme.

Der gleiche, wenn auch geringer ausfallende Trend zeigte der Vergleich der Mediane zwischen Therapiebeginn und der Follow-Up Untersuchung in Woche 12. Die Werte sanken um 0,3 Punkte in der Kontrollgruppe und um 0,61 Punkte in der Tiefenoszillationsgruppe. Zu diesem Untersuchungszeitpunkt war auch in der Biofeedbackgruppe eine Abnahme des Medians zu erkennen. Der Score sank hierbei um 0,02 auf 0,00 Punkte.

Auch wenn bei Therapiebeginn keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt wurden, ist festzuhalten, dass bei einem Ausgangswert von 0,02 Punkten in der Biofeedbackgruppe kaum eine Möglichkeit bestand, den Wert zu senken.

**Tab. 10:**

Deskriptive Statistik für Lungenprobleme (VAS 4); (n, Median [min-max]) als Score-Punktwert

Zeitpunkt	Kontrolle		Tiefenoszillation		Biofeedback	
Therapiebeginn T1	11	4,30 [0-7,0]	11	6,04 [0-9,0]	8	0,02 [0-5,0]
Therapieende T2	8	1,74 [0-6,0]	11	4,17 [0-9,0]	10	0,09 [0-5,0]
Follow-Up T3	7	4,00 [0-7,0]	8	5,43 [0-9,0]	8	0,00 [0-1,0]

Die VAS 5 spiegelt die subjektive Beeinträchtigung in Bezug auf allgemeine krankheitsbezogene Beschwerden wider (Tab.11).

Hier blieben die Punktwerte in der Kontrollgruppe zu beiden Untersuchungszeitpunkten relativ konstant. So war im Vergleich zwischen Therapiebeginn und Therapieende lediglich ein Zunahme um 0,09 Punkte zu verzeichnen, zum Zeitpunkt des Follow-Up sank der Score um 0,13 Punkte.

Für die Tiefenoszillation zeigte sich eine Abnahme des Medians über den gesamten Untersuchungszeitraum. Dabei sank dieser vom Ausgangswert bis zum Ende der Therapiephase (Woche vier) um 0,09 Punkte und im Vergleich zwischen Therapiebeginn und der Follow-Up Untersuchung in Woche zwölf um 0,74 Punkte.

In der Biofeedbackgruppe dagegen stieg der Median über den gesamten Untersuchungszeitraum an. Vom Ausgangswert bis zum Therapieende um 0,15 und um 0,63 Punkte vom Ausgangswert bis zum Follow-Up in Woche 12.

**Tab. 11:**

Deskriptive Statistik für Beschwerden insgesamt (VAS 5); (n, Median [min-max]) als Score-Punktwert

Zeitpunkt	Kontrolle		Tiefenoszillation		Biofeedback	
Therapiebeginn T1	11	5,17 [0-6,5]	11	6,74 [0-6,5]	8	2,39 [0-8,4]
Therapieende T2	8	5,26 [0-6,3]	11	6,65 [0-6,3]	10	2,54 [0-9,5]
Follow-Up T3	7	5,04 [0-6,3]	9	6,00 [0-6,3]	8	3,02 [0-9,4]

Die Betrachtung dieser Veränderungen der Mediane läßt vermuten, dass sowohl die Tiefenoszillation als auch die Biofeedback Therapie einen positiven Effekt auf die Raynaud Symptomatik (VAS 1) haben. So reduzierte sich der Wert bei der Tiefenoszillation deutlich nach vier und 12 Wochen. Die Biofeedback Therapie erreichte zu beiden Untersuchungsterminen ebenfalls eine deutliche Score Reduktion. Diese umfasste bei Therapieende nach vier Wochen sogar mehr als drei Punkte. In der Kontrollgruppe dagegen nahmen die Werte zu.

Auch auf die Ulzerationen (VAS 2) scheinen sich die Tiefenoszillation und Biofeedbacktherapie positiv auszuwirken. Beide Anwendungen erreichten eine Abnahme des Scores zu beiden Untersuchungszeitpunkten. Allerdings war dieser Effekt auch in der Kontrollgruppe zu beobachten.

Des Weiteren schien die Biofeedbacktherapie auch die gastrointestinale Symptomatik (VAS 3) günstig zu beeinflussen. Auch hier war eine Abnahme des Score zu beiden Untersuchungszeitpunkten zu verzeichnen, wengleich weniger deutlich.

Im Rahmen einer multivariaten Datenanalyse (MANOVA mit Meßwiederholung) wurden diese Annahmen auf signifikante Gruppenunterschiede und Unterschiede innerhalb der Gruppen über den Therapieverlauf überprüft (Tab.12).

**Tab. 12:**  
MANOVA mit Meßwiederholung für VAS 1-5

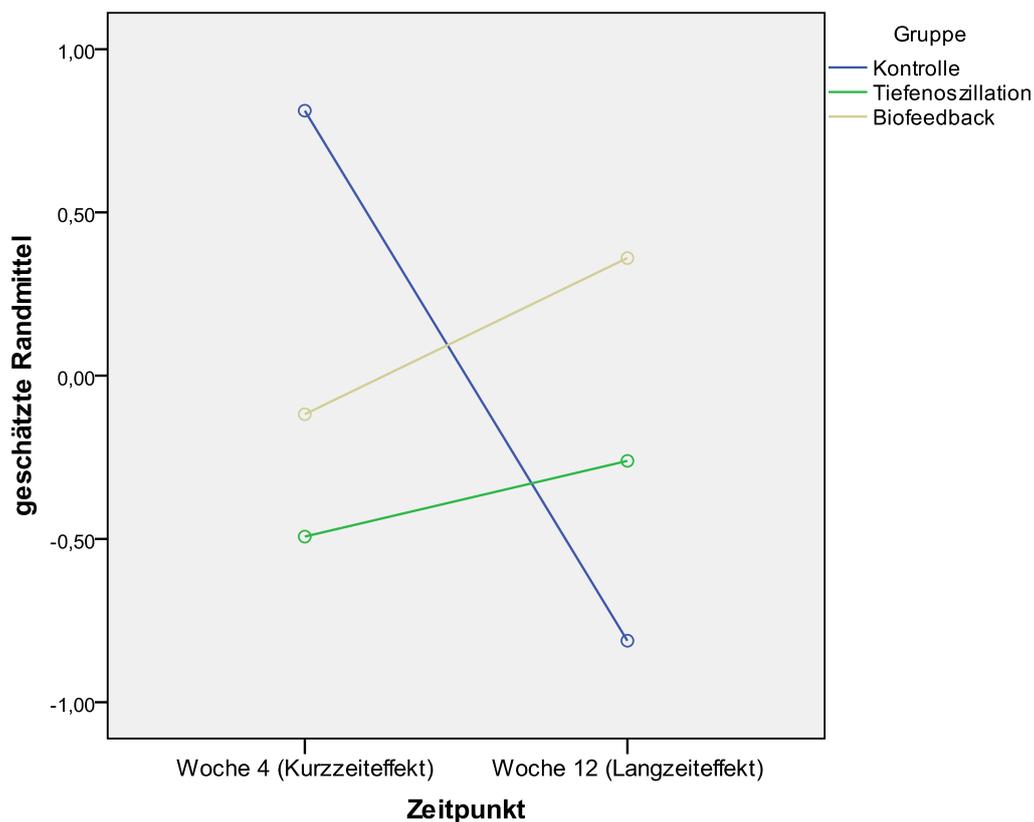
	<b>Gruppe</b>	<b>Zeitpunkt</b>	<b>Interaktion</b>
VAS 1	<i>p=0,008</i>	p=0,788	p=0,244
VAS 2	p=0,912	p=0,471	p=0,588
VAS 3	p=0,439	p=0,072	p=0,359
VAS 4	p=0,865	p=0,369	<i>p=0,046</i>
VAS 5	p=0,707	p=0,886	p=0,514

Bei Beschwerden im Rahmen der Raynaud Symptomatik (VAS 1) haben sich hochsignifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gezeigt (p=0,008).

Für Beeinträchtigungen im Sinne einer Lungenbeteiligung (VAS 4) war ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Interaktion zu erkennen (p=0,046). Wie Abbildung 9 veranschaulicht, läuft die Gerade der geschätzten Randmittel für die Biofeedbackgruppe gegenläufig zu den Geraden der Tiefenoszillation sowie der Kontrollgruppe (=Interaktion). Dies kann bedeuten, dass sich erst im paarweisen Gruppenvergleich signifikante Unterschiede zeigen. Daher wurde auch hier nachfolgend mittels eines Dunnett Post-Hoc Tests für die einzelnen Therapiegruppen und für die Wirkungsdauer des Behandlungseffekts überprüft, ob sich für die einzelnen Therapiegruppen und für

die Wirkungsdauer des Behandlungseffekts signifikante Unterschiede ergeben (Tab.13).

Für keinen der Gruppenvergleiche sowie für keinen der Untersuchungszeitpunkte zeigten sich dabei signifikante Unterschiede.



**Abb. 9:** Interaktion der Score Veränderungen für Beschwerden im Rahmen einer Lungenbeteiligung (VAS 4)

**Tab. 13:**

Gruppenvergleich der Differenzen für Lungenprobleme (VAS 4); (Dunnett Post-Hoc Test)

Gruppenvergleich	Kurzezeitpunkt T2-T1	Langzeiteffekt T3-T1
Kontrolle/Tiefenoszillation	p=0,949	p=0,850
Kontrolle/Biofeedback	p=0,922	p=0,703
Tiefenoszillation/Biofeedback	p=0,815	p=0,904

Für die Score Veränderungen bezüglich der Ulzerationen (VAS 2), gastrointestinalen Beschwerden (VAS 3) und allgemeinen Krankheitssymptome (VAS 5) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb und zwischen den untersuchten Gruppen im Therapieverlauf.

Die hochsignifikanten Gruppenunterschiede ( $p=0,008$ ) der Raynaud assoziierten Beschwerdesymptomatik (VAS 1) wurden im anschließenden Dunnett Post-Hoc Test für die einzelnen Therapiegruppen und für die Wirkungsdauer des Behandlungseffekts überprüft (Tab.14, Abb.10).

Hinsichtlich des Ausgangswertes für das Raynaud-Syndrom (VAS 1) (Tab.5) zeigte die Biofeedbacktherapie nach vier Wochen Behandlung eine signifikante Verringerung der Belastung durch das Raynaud-Syndrom im Vergleich zur Kontrollgruppe. Das Signifikanzniveau betrug  $p=0,003$ . Die Veränderung war hochsignifikant. Diese Verbesserung hielt auch noch acht Wochen nach Therapiebeginn an. Mit  $p=0,024$  lag diese Veränderung ebenfalls im signifikanten Bereich. Es kann also sowohl ein Kurzeiteffekt als auch ein Langzeiteffekt festgestellt werden.

Bei der Therapie mit Tiefenoszillation konnte zum Zeitpunkt des Follow-Up ebenfalls ein Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe dargestellt werden, allerdings zeigte sich hier nur eine statistisch signifikante Tendenz ( $p=0,054$ ).

**Tab. 14:**

Gruppenvergleich der Differenzen für VAS 1 (Dunnett Post-Hoc Test)

Gruppenvergleich	Kurzeiteffekt T2-T1	Langzeiteffekt T3-T1
<b>Kontrolle/Tiefenoszillation</b>	$p=0,150$	$p=0,054$
<b>Kontrolle/Biofeedback</b>	$p=0,003$	$p=0,024$
<b>Tiefenoszillation/Biofeedback</b>	$p=0,106$	$p=0,751$

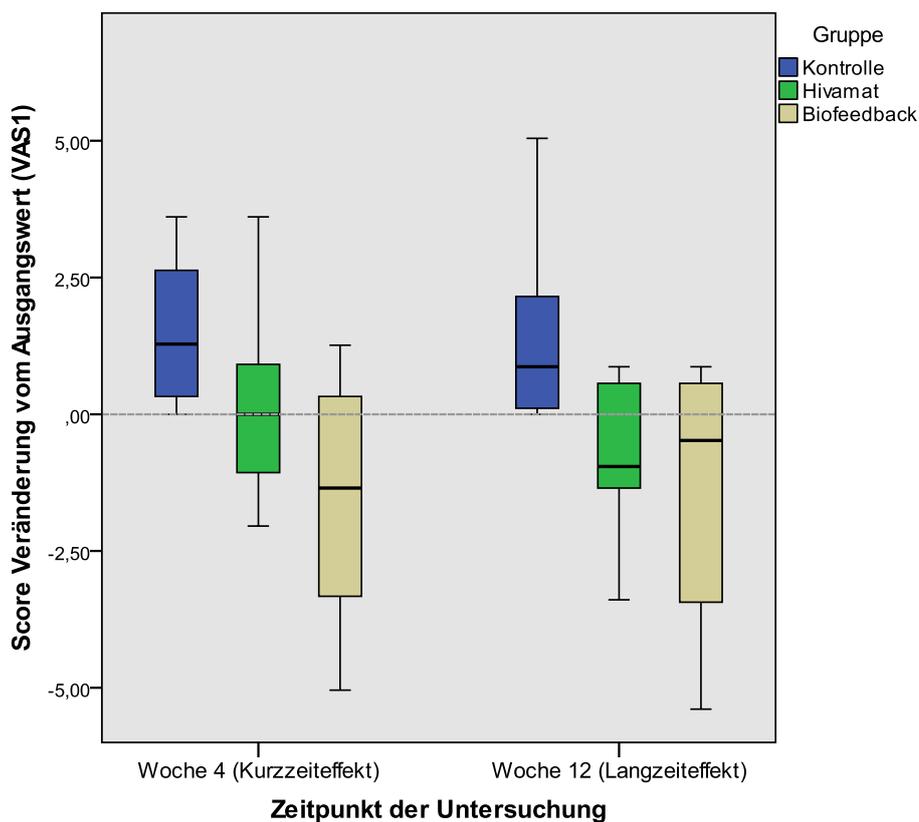


Abb. 10: Score Veränderung vom Ausgangswert für Beschwerden im Rahmen des Raynaud-Syndroms (VAS1)

### 5.2.2 Hautbefund – MRHS (Nebenzielkriterium)

Die Beurteilung des Hautbefundes erfolgte anhand der Hautdickenmessung.

Die folgende Tabelle 15 vergleicht die Ausgangswerte für den MRHS mittels Kruskal-Wallis Test.

Bei Therapiebeginn unterschieden sich trotz Randomisierung die Werte in den einzelnen Gruppen signifikant voneinander.

**Tab. 15:**

Vergleich der Ausgangswerte von MRHS als Score-Punktwert (Median [min-max])

	<b>Kontrolle n=11</b>	<b>Tiefenoszillation n=12</b>	<b>Biofeedback n=10</b>	<b>Signifikanz<sup>□</sup></b>
MRHS	2,00 [0-7]	7,50 [2-45]	4,00 [0-22]	<i>p=0,031</i>

□ Kruskal-Wallis Test

Die deskriptive Statistik hinsichtlich des MRHS (Tab.16) zeigte für die Kontrollgruppe eine Zunahme des Medians vom Ausgangswert bis zum Ende der Therapiephase (Woche vier) um 3,5 Punkte. Auch in der Tiefenoszillationsgruppe ließ sich eine Score- Zunahme um 3,5 Punkte feststellen. Die Biofeedback Therapie dagegen erreichte eine Senkung des Medians um 2,0 Punkte.

Im Vergleich der Mediane zwischen Therapiebeginn und der Follow-Up Untersuchung in Woche zwölf sank der Score in der Kontrollgruppe um 5,5 auf 0,0 Punkte ab. Auch in der Tiefenoszillationsgruppe war eine Abnahme zu verzeichnen (-2,0 Punkte), während der Median in der Biofeedbackgruppe konstant bei 2,0 blieb.

Da die Werte für den MRHS in den einzelnen Gruppen nicht gleichverteilt waren, wurde keine weitere Untersuchung der Mittelwerte durchgeführt.

**Tab. 16:**

Deskriptive Statistik MRHS (n, Median [min-max]) als Score-Punktwert

Zeitpunkt	<b>Kontrolle</b>		<b>Tiefenoszillation</b>		<b>Biofeedback</b>	
Therapiebeginn T1	11	2,00 [0-7]	12	7,50 [2-45]	10	4,00 [0-22]
Therapieende T2	8	5,50 [0-8]	11	11,00 [0-16]	9	2,00 [0-19]
Follow-Up T3	7	0,00 [0-15]	10	8,00 [0-19]	9	2,00 [0-19]

### 5.3 Einfluss sekundärer Zielparameter (lineare Regression)

Die Effekte der Therapien auf die Score Veränderungen der Raynaud-Syndrom assoziierten VAS (VAS 1) wurden anschließend in einer multiplen linearen Regressionsanalyse überprüft (Tab.17).

Weder der VAS-Ausgangswert, der MRHS zu Therapiebeginn, noch die Saison während der Untersuchung hatten einen störenden Einfluss auf die Ergebnisse.

Im Sinne eines Kurzzeiteffektes ergab die Analyse für die Score-Differenz zwischen Therapiebeginn und Therapieende nach vier Wochen eine durchschnittliche Zunahme über alle drei Therapiegruppen von 5,808 ( $p=0,004$ ).

Diese Score Zunahme sank mit zunehmendem Alter. Ältere Patienten profitierten somit stärker von den Therapien. Für jedes Jahr wurde eine Abnahme um  $-0,078$  errechnet ( $p=0,013$ ).

Im Gegensatz dazu bewirkte eine längere Krankheitsdauer ein schlechteres Therapieergebnis. Hier ergab sich eine Zunahme der Score Differenz um  $+0,009$  pro Jahr ( $p=0,093$ ).

Darüber hinaus konnte eine Verbesserung des Therapieergebnisses festgestellt werden, wenn der Patient die Biofeedbacktherapie erhalten hatte. Es ließ sich eine Abnahme der Score Differenz um  $-4,253$  berechnen ( $p=0,000$ ). Die Veränderung bei der Biofeedbacktherapie war im Vergleich zur Tiefenoszillation deutlich höher. Für die Tiefenoszillation zeigte sich eine Reduktion um nur  $-1,969$  ( $p=0,005$ ).

Für den Langzeiteffekt zwischen Follow-Up nach 12 Wochen und Therapiebeginn ließ sich eine ähnliche Konstellation der Werte feststellen.

Je älter ein Proband war, desto besser war sein Therapieergebnis. Es ergab sich eine Abnahme der Score-Differenz um  $-0,105$  pro Jahr ( $p=0,004$ ).

Die Probanden, die die Biofeedbacktherapie erhalten hatten, erreichten auch im Langzeiteffekt eine Verbesserung des Therapieergebnisses. Die Abnahme der Score - Differenz betrug  $-3,270$  ( $p=0,002$ ). Für die Tiefenoszillation ergab sich mit  $-2,196$  ( $p=0,013$ ) ein ähnlicher Wert wie beim Kurzzeiteffekt. Die Veränderung bei der Biofeedbacktherapie war im Vergleich zur Tiefenoszillation immer noch höher, wenngleich weniger deutlich.

Die Krankheitsdauer hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Langzeitergebnis.

**Tab. 17:**

multiple lineare Regressionsanalyse (Methode: rückwärts); positive Werte zeigen eine Zunahme der Score-Differenz an (im Sinne einer Verschlechterung), negative Werte eine Abnahme der Score-Differenz (im Sinne einer Verbesserung)

Zeitpunkt	Kurzezeiteffekt		Langzeiteffekt	
	Regressionskoeffizient	Signifikanz	Regressionskoeffizient	Signifikanz
Konstante	5,808	p=0,004	7,132	p=0,002
Alter	-0,078	p=0,013	-0,105	p=0,004
Krankheitsdauer	0,099	p=0,093		
Intervention (0/1)				
Biofeedback	-4,253	p=0,000	-3,27	p=0,002
Tiefenoszillation	-2,666	p=0,005	-2,196	p=0,013

Gleichungen für:

Score Differenz(Kurzezeiteffekt)=5,808-0,078xAlter+0,099xKrankheitsdauer-4,253xBiofeedback-2,666xTO

Score Differenz(Langzeiteffekt)=7,132-0,105xAlter-3,270xBiofeedback-2,196xTiefenoszillation

## 6 DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit ist die erste prospektive randomisierte kontrollierte Studie, die den Effekt von Tiefenoszillation (DEEP OSCILLATION®) und Biofeedback Therapie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe auf die Beschwerdesymptomatik im Rahmen der systemischen Sklerodermie bei Patienten mit stabiler Erkrankung untersucht. Trotz des kleinen Patientenkollektives konnten wir einen positiven Effekt der Biofeedbacktherapie auf die SSc-assoziierte Raynaud-Symptomatik feststellen, was eine hohe Wirksamkeit nahelegt. Die Tiefenoszillation scheint diesbezüglich etwas weniger wirksam zu sein. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Tatsache, dass die Patienten in der Biofeedbackgruppe über den Gesamtzeitraum mehr Behandlungen hatten, da sie dazu angehalten wurden, die erlernte Methode, auch über das Therapieende nach vier Wochen hinaus, selbstständig zu Hause weiterzuführen. Dieses größere Therapieintervall könnte zu der besseren Wirksamkeit sowohl im Kurzzeit- als auch vor allem im Langzeiteffekt beigetragen haben.

### 6.1 Tiefenoszillation (DEEP OSCILLATION®)

Die Tiefenoszillation wird bereits beim Lymphödem therapeutisch genutzt [121] und kann die manuelle Lymphdrainage, die oft bei SSc-Patienten angewandt wird, ergänzen [126]. Eine erste kontrollierte Studie hierzu belegte eine signifikante Verringerung der Schmerzsymptomatik und Schwellung bei Patienten mit sekundärem Brustlymphödem durch die Therapie mit manueller Lymphdrainage (MLD) unterstützt durch DEEP OSCILLATION® im Vergleich zur MLD alleine [121,122]. Bei den Patienten, die zusätzlich mit Tiefenoszillation behandelt wurden, sank der Schmerzscore signifikant vom Beginn der Therapie bis zum Ende und zum Follow-Up. Wie in der vorliegenden Studie wurden die Therapieeffekte anhand von symptomassoziierter Visueller Analogskalen (VAS) beurteilt.

Wir konnten in unserer Untersuchung die positiven Auswirkungen der DEEP OSCILLATION®-Therapie auf die subjektive Beschwerdesymptomatik bestätigen. Für die Tiefenoszillation verzeichneten wir eine tendenzielle Symptomreduktion der Raynaudassoziierten Visuellen Analogskala zum Zeitpunkt des Follow-Up ( $p=0,054$ ).

Weitere Studien zeigen einen positiven Effekt von DEEP OSCILLATION® auf ödematös bedingte Hautschwellungen. In einer unkontrollierten Studie mit 20 Patienten konnten Gasbarro et al. mit der Kombination von manueller Lymphdrainage und Tiefenoszillation einen signifikanten Rückgang des Ödemumfangs und der Dicke der Subkutis bei Patienten mit Beinlymphphödem erreichen [125]. Theys et al. zeigten ebenfalls eine Ödemabnahme durch Tiefenoszillation in Verbindung mit manueller Lymphdrainage. Im Rahmen einer unkontrollierten Studie, die 10 Patienten mit Phleboödem oder Lymphödem der unteren Extremität einschloß, nahm der Beinumfang ab [126].

Mit DEEP OSCILLATION® ähnlichen Stimulationsparametern arbeitet die biomechanische Stimulation. Hiermit konnten Klyscz und Mitarbeiter bei 6 von 8 Patienten mit diffuser systemischer Sklerodermie in einer unkontrollierten Studie eine signifikante Verbesserung des Hautscores (nicht näher beschrieben) und des Finger-Fußboden-Abstandes erreichen [127].

Wir konnten in unserer Studie den Einfluss auf die Abnahme einer Hautschwellung oder der Hautdicke nicht zeigen. Der Modifizierte Rodnan Haut Score (MRHS) unterschied sich schon zu Therapiebeginn signifikant zwischen den Gruppen, so dass eine weitere Auswertung nicht erfolgte. Zur optimalen Aussagekraft des MRHS sollte die Beurteilung der Haut durch denselben geschulten Untersucher erfolgen [49]. Dies konnte in der vorliegenden Arbeit nicht über den gesamten Untersuchungszeitraum durchgeführt werden. Die Tatsache, dass sich trotz Randomisierung die Ausgangswerte des MRHS signifikant unterschieden, könnte durch die subjektiven Unterschiede in der Bewertung bedingt sein. Des Weiteren vermuten einige Autoren, dass die Aussagekraft bezüglich geringfügiger aber dennoch klinisch relevanter Veränderungen innerhalb eines Scores aufgrund geringer Sensitivität eingeschränkt ist [53,54]. Auch wenn der MRHS derzeit als das am besten geeignete Mittel zur Einschätzung der Hautbeteiligung bei SSc gilt [48-52], erscheint die Entwicklung neuer objektiver Bewertungskriterien zur Therapieerfolgsbeurteilung sinnvoll. Kuwahara stellte 2008 in seiner Studie eine neue objektive Methode zur Quantifizierung der Hautbeteiligung vor. Mittels eines Sensors, dem Vesmeter wird sowohl die Härte und die Elastizität, als auch die Viskosität der Haut gemessen [54].

Den tendenziellen therapeutischen Nutzen der Tiefenoszillation auf die Raynaud-assoziierte Beschwerdesymptomatik führen wir auf die Kombination verschiedener Effekte zurück. So vermuten wir eine Stimulation des lymphatischen Abflusses, eine Ver-

minderung des Muskeltonus, die Schmerzreduktion durch mechanische Stimulation von Schmerzrezeptoren sowie eine mechanische Beeinflussung des Kollagenstoffwechsels. Allerdings werden diese Mechanismen derzeit noch in klinischen Studien überprüft. Bis jetzt konnten in vitro Experimente nur einen immunstimulierenden und wundheilungsfördernden Effekt zeigen [123,135].

Eine positive Beeinflussung der Wundheilung, der in dieser Studie anhand einer Visuellen Analogskala bezüglich der durch Ulzerationen bedingten Beschwerden (VAS 2) gemessen wurde, konnten wir nur indirekt und ohne statistische Signifikanz bestätigen. In der Kontrollgruppe gab es starke Schwankungen bezüglich der Score-Reduktion, in den beiden Interventionsgruppen fielen die Werte im Verlauf der Therapie und zum Follow-Up. Im indirekten Schluss zeigte dies, dass die Tiefenoszillation für die Verbesserung im Langzeitergebnis sorgte. Allerdings konnten zu Beginn der Studie nur bei vier Probanden (12%) akrale Ulzerationen festgestellt werden, was die Aussagekraft bezüglich dieses Parameters einschränkt.

In dieser Untersuchung hat die Tiefenoszillation die Erwartungen an eine individualisierbare, mobile elektrische Massagetherapie nicht erfüllt. Gründe hierfür liegen möglicherweise in der kleinen Studienpopulation sowie in den unterschiedlichen Temperatureinflüssen zu den Messzeitpunkten, obwohl dies in der Regressionsanalyse nicht bestätigt wurde.

Da sich der tendenziell positive Effekt der DEEP OSCILLATION® Therapie erst im Langzeiteffekt gezeigt hat, ist es zudem denkbar, dass ein längeres Therapieintervall nötig ist, um die Effekte optimal nutzen und auswerten zu können.

Des Weiteren ist zu hinterfragen, ob der Modifizierte Rodnan Skin Score (MRHS) aufgrund der vermuteten geringen Sensitivität gegenüber geringfügigen aber dennoch klinisch relevanten Veränderungen innerhalb eines Scores sowie der Schwankungen durch verschiedene Untersucher, zur Verlaufsbeurteilung des Hautbefundes in klinischen Beobachtungen geeignet ist. Für weitere Studien auf diesem Gebiet sollte in Erwägung gezogen werden, eine zusätzliche Visuelle Analogskala zur Beurteilung der Schwellung und Spannung der Haut einzufügen.

Dennoch folgt das Ergebnis einer statistisch tendenziellen Verminderung der Beschwerden im Rahmen einer SSc-assoziierten Raynaud Symptomatik dem aktuellen Forschungsstand zur Tiefenoszillation und anderen elektrostimulatorischer Verfahren.

## 6.2 Biofeedback

Für die Biofeedback Therapie als vegetativ modulierende Maßnahme gibt es in der Literatur bereits einige Belege dafür, dass sich diese Behandlungsform günstig sowohl auf das primäre [129-131] als auch auf das sekundäre [132,133] Raynaud-Syndrom auswirkt.

Bezüglich des sekundären Raynaud-Syndroms ergab eine retrospektive Datenanalyse aus 23 Patientenakten erhöhte digitale Ausgangstemperaturen nach Biofeedbacktraining (Zeitpunkt nicht genauer definiert) bei allen untersuchten Patienten. Die Verbesserungen, sowohl bezogen auf die subjektiven Beschwerden (57%) als auch auf die Abnahme der Ulzerationen (44%), waren auch im Langzeitverlauf noch nachweisbar. Fünf von 7 Patienten konnten auch achtzehn Monate nach der letzten Therapiesitzung ihre digitalen Temperaturen innerhalb von fünf Minuten erhöhen [132].

Im Rahmen unserer Studie konnten diese Ergebnisse für die Wirksamkeit der Biofeedback Therapie bestätigt werden. Die Score Veränderungen auf der Raynaud assoziierten Visuellen Analogskala (VAS 1) belegen sowohl einen signifikanten Kurzeiteffekt ( $p=0,003$ ) als auch Langzeiteffekt ( $p=0,024$ ) im Vergleich mit der Kontrollgruppe.

Die positive Auswirkung auf die durch Ulzerationen verursachten Symptome konnte in unserer Studie nicht eindeutig gezeigt werden. Nur bei 4 Probanden waren Ulzerationen vorhanden. In den beiden Interventionsgruppen fielen die Werte im Verlauf der Therapie und zum Follow-Up, in der Kontrollgruppe dagegen schwankten sie. Daraus lässt sich indirekt schließen, dass durch die Biofeedbacktherapie eine Abnahme der subjektiven Beschwerden im Langzeitergebnis erreicht wurde. Allerdings konnten hierfür keine signifikanten Unterschiede innerhalb und zwischen den Gruppen errechnet werden.

Auch andere, das vegetative System modulierende Entspannungstechniken, wie Hypnose und autogenes Training, werden als unterstützende Behandlungsmethoden des Raynaud-Syndroms bei systemischer Sklerodermie empfohlen [134]. Die 1995 in einer Studie mit 12 SSc-Patienten nachgewiesene Vasodilatation akraler Gefäße werten die Autoren als Ausdruck abnehmender sympathischer Aktivität des vegetativen Nervensystems nach Hypnosetherapie und autogenem Training [134]. Der Wirkmechanismus der genannten Verfahren bezieht sich auf die Tatsache, dass die akrale Innervation ausschließlich über noradrenerge sympathische Fasern erfolgt, die in Verbindung zu Hirnzentren emotionaler Aktivität stehen. Vegetative Anspannung führt zu einer Steige-

rung des Sympatikotonus und löst eine Vasokonstriktion aus [68]. Die Biofeedbacktherapie in Zusammenhang mit Entspannungstechniken hat möglicherweise eine nachhaltige Abnahme der sympathischen Aktivität zur Folge. Infolgedessen nimmt die überschießende Vasokonstriktion ab und es kommt zur besseren Durchblutung und einem Temperaturanstieg der akralen Region.

Diese erhöhte Wärmeentwicklung durch eine bessere Durchblutung bestätigt die Ergebnisse mehrfacher Studien, die den Einsatz von Wärmezufuhr bei SSc-Patienten bereits untersuchten. So konnte bei einer Studie, die 2005 an der Klinik für Dermatologie und Allergologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wurde und 58 Patienten einschloss mittels serieller Anwendung einer milden Ganzkörperhyperthermie durch Infrarot-A-Bestrahlung (Wellenlänge 780-1400nm) eine Senkung der akralen Wiedererwärmungszeit und somit eine Verbesserung der Raynaud-Symptomatik erreicht werden. Des Weiteren wirkte sich die Anwendung positiv auf den Hautbefund, die Lungenfunktion und auf das Allgemeinbefinden aus [105]. Über eine Verbesserung der akralen Gefäßreagibilität bei SSc-Patienten durch die Anwendung milder Infrarot-A-Ganzkörperhyperthermie berichten auch zwei Studien von Meffert [5,106].

Auch lokale Anwendungen von Wärme können sich vorteilhaft auswirken. Durch die tägliche lokale Applikation einer Paraffinpackung in Kombination mit einem Handübungsprogramm konnte an einer Gruppe von 17 an systemischer Sklerodermie erkrankten Patienten eine Verbesserung der Handbeweglichkeit, Steifheit und Hautelastizität erreicht werden [107]. In unserer Studie konnten wir keine Besserung der Hautbeschaffenheit durch eine Biofeedbacktherapie feststellen, wobei festzuhalten ist, dass die Hautbeteiligung der hier untersuchten Probanden mit einem Medianwert von vier Punkten sehr gering war.

Eine Limitation dieser Studie ist der Gebrauch eines subjektiven Symptoms als Hauptzielkriterium, dessen Beurteilung nicht mit Meßverfahren zu objektivieren ist und einer hohen Beeinflussbarkeit durch den Wunsch des Patienten nach erfolgreicher Therapie unterliegt. Diese mögliche Placebowirkung ist generell in allen nichtpharmakologischen Studien schwer zu verhindern, da es oft nicht möglich ist, eine Scheinintervention zu realisieren [144]. Trotzdem war die Therapie mit Tiefenoszillation, die ein höheres Potential für den Placeboeffekt hat, der Biofeedback Therapie nicht überlegen. Auch potentielle Noceboeffekte, bei denen es durch Erwartung und Erfahrung des Patienten zu einer Verschlechterung des Befindens kommt, müssen in Bezug auf die negativen Resultate in der Kontrollgruppe berücksichtigt werden.

Ein weiteres Problem bestand in der Standardisierung der Meßmethoden. Da sich die Rekrutierung der Patienten sowie die Untersuchungszeitpunkte während der Studie auf mehrere Monate erstreckten, konnten die Messungen nicht immer in einer Jahreszeit erfolgen. Aus der Literatur ist ein jahreszeitlicher Einfluss auf die akrale Durchblutung bekannt. Watson beschrieb eine mögliche Verbesserung der Raynaud Symptomatik in den Sommermonaten um bis zu 50% [67]. Diesem potentiellen jahreszeitlichen Einfluss wurde in einer multiplen linearen Regressionsanalyse Rechnung getragen. Trotz der verteilten Messungen über unterschiedliche Jahreszeiten, ergab sich keine Beeinflussung des Therapieergebnisses.

Die Patientenzahl war bei dieser Studie sehr gering. In enger Zusammenarbeit mit der Klinik für Rheumatologie als ein Schwerpunktzentrum für die systemische Sklerodermie, wurde mit 220 Patienten eine hohe Zahl von Patienten gescreent, es konnten jedoch nur 34 in unsere Studie eingeschlossen werden. Ein Hauptgrund hierfür war die umfassende und spezialisierte Patientenbetreuung in Rahmen eines solchen Schwerpunkt-zentrums. Viele Patienten waren schon in anderen klinischen Untersuchungen eingebunden oder erhielten spezifische Therapien die mit den Einschlusskriterien unserer Studie in Widerspruch standen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass eine signifikante Verbesserung der subjektiven Beschwerden im Rahmen einer SSc-assoziierten Raynaud Symptomatik sowohl als Kurzeiteffekt, als auch im Sinne eines Langzeiteffektes durch die Biofeedbacktherapie erreicht werden kann. Somit bestätigt die vorliegende Studie den aktuellen Forschungsstand in einem prospektiven kontrollierten Studiensetting. Um Aussagen bezüglich der Langzeitwirkung zu treffen, sind weitere Studien über einen längeren Untersuchungszeitraum nötig.

Auch wenn in dieser Arbeit nur ein tendenzieller Nutzen der Tiefenoszillation gezeigt werden konnte, sollte die gute klinische Erfahrung mit dieser Behandlungsmethode Anlaß zu weiteren, größeren kontrollierten Studien auf diesem Gebiet geben.

Trotz eines schwereren und stärker fortschreitenden Krankheitsgeschehens in den Therapiegruppen, welches sich aus einer längeren Krankheitsdauer und einem höheren MRHS ergibt, waren die Unterschiede der Veränderungen sichtbar. Dies unterstreicht die positiven Effekte der untersuchten physiotherapeutischen Methoden und rechtfertigt eine verstärkte Integration in die Therapiekonzepte für SSc-Patienten.

Des Weiteren stützt diese Studie die Forderung nach einer Verbesserung von Statusindices für die Krankheitsaktivität und für krankheitsbedingte Schäden und deren Verlaufsbeobachtung oder geeignete prognostische Kriterien, sowie für die Entwicklung evidenzbasierter Empfehlungen für die Diagnose und vor allem einen Standard für die Therapie der systemischen Sklerodermie.

## 7 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Die systemische Sklerodermie (SSc) ist eine seltene chronisch-entzündliche systemische Autoimmunerkrankung des gefäßführenden Bindegewebes und zählt zu den Kollagenosen. Die klinische Ausprägung, der Verlauf und die Prognose der Erkrankung variieren stark und sind schwer prognostizierbar [31]. Das Hauptcharakteristikum ist die Fibrose und im späteren Verlauf die Sklerose der Haut und in unterschiedlichen Ausmaß auch der inneren Organe. Bei bis zu 90% der Betroffenen beginnt die Erkrankung mit dem Auftreten des Raynaud-Syndroms [4], bei dem Gefäßspasmen auf einen Kälte- oder emotionalen Reiz zunächst zu einer Minderperfusion des Gewebes und im Verlauf zu Geschwürbildung und Nekrosen bis hin zum Verlust der Finger führen können.

Medikamentöse Therapieansätze zielen auf die Bekämpfung der Entzündungsreaktion, die Verbesserung der Mikrozirkulation und die Beeinflussung des Kollagenmetabolismus ab [42,46]. Physikalische Behandlungsmethoden sind eine wertvolle Ergänzung des therapeutischen Konzepts und werden seit langem eingesetzt, wurden bisher jedoch nur in kleinen Anwendungsbeobachtungen untersucht.

Die vorliegende Arbeit ist die erste prospektive randomisierte kontrollierte Studie, die den Effekt von Tiefenoszillation (DEEP OSCILLATION®) und Biofeedback Therapie auf die SSc-bedingte Beschwerdesymptomatik im Vergleich zu einer Kontrollgruppe bei Patienten mit stabiler Erkrankung überprüft. Die Patienten der Therapiegruppen wurden dreimal wöchentlich über einen Zeitraum von vier Wochen behandelt, nach 12 Wochen fand eine Verlaufsuntersuchung statt.

Wir konnten den schon in anderen retrospektiven und unkontrollierten Studien [132,133] vermuteten schmerzlindernden Effekt von einer Biofeedbacktherapie auf die SSc-assoziierte Raynaud-Symptomatik erstmals in einem randomisierten kontrollierten Studiendesign bestätigen. Trotz des kleinen Patientenkollektives mit 34 Patienten konnten wir einen positiven Effekt dieser Therapie feststellen, was eine hohe Wirksamkeit nahelegt. Die Tiefenoszillation scheint diesbezüglich etwas weniger wirksam zu sein.

Für die übrigen Beschwerden bei systemischer Sklerodermie, welche in dieser Studie mit Hilfe der SSc-spezifischen Visuellen Analogskalen und des Modifizierten Rodnan Skin Scores erhoben wurden, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb und zwischen den untersuchten Gruppen im Therapieverlauf. Um auch diese Therapieeffekte widerspiegeln zu können, wäre für zukünftige Studien eine Verlängerung der

Verlaufsbeobachtung interessant. Zudem ist zu diskutieren, welche Veränderung auf einer Visuellen Analogskala als klinisch relevanter Effekt zu werten ist. Aus der klinischen Erfahrung wird hierfür eine Veränderung von 10 % angenommen. Bisher fehlen aber klinische Studien hierzu.

Die hier gezeigten Ergebnisse der Untersuchung von Biofeedback und Tiefenoszillation, weisen auf einen nachhaltigen Erfolg der untersuchten physiotherapeutischen Methoden, vor allem der Biofeedbacktherapie, in der Behandlung des sekundären Raynaud-Syndroms hin. Langzeitstudien müssen zeigen, ob eine längerfristige oder sogar dauerhafte Reduktion der Raynaudassoziierten Beschwerdesymptomatik zu erreichen ist und inwieweit hierfür die Methode weiter angewandt werden muss. Auch stellt sich die Frage, ob ein einmaliges Erlernen der Technik durch den Patienten ausreicht oder ob in regelmäßigen Abständen eine erneute Schulung erforderlich ist.

Da gerade der Symptomenkomplex des Raynaud-Syndroms im Rahmen der systemischen Sklerodermie sehr früh auftritt und für die Patienten eine massive Einschränkung ihrer Lebensqualität bedeutet, sollten physiotherapeutische Verfahren in die Therapiekonzepte für SSc-Patienten verstärkt integriert werden.

Es ist weitere intensive Forschung notwendig, um die noch offenen Fragen zu klären und diagnostischen Methoden sowie Parameter zur Therapieerfolgsbeurteilung zu optimieren.

Die vorliegende Arbeit soll einen Teil dazu beitragen, diese Lücken zu schließen.

**LITERATURVERZEICHNIS**

1. Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 9(5).Mar 2010, S. A311-A318. Epub 2009 Nov 10.
2. Casale R, Buonocore M, Matucci-Cerinic M. Systemic sclerosis (scleroderma): An integrated challenge in rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 78. 1997, S. 767-773.
3. Akesson A, Fiori G, Krieg T, van den Hoogen FHJ, et al. Assessment of skin, joint, tendon and muscle involvement. *Clin Exp Rheumatol* 21(3 Suppl 29). 2003, S. 5-8.
4. LeRoy EC. Systemic sclerosis. A vascular perspective. *Rheum Dis Clin North Am* 22(4). Nov 1996, S. 675-694.
5. Meffert H, Buchholtz I, Brenke A. Milde Infrarot-A-Hyperthermie zur Behandlung der systemischen Sklerodermie. *Dermatol Monatsschr* 176. 1990, S. 683-686.
6. Brenke A, Brenke R. Saunatherapie der systemischen Sklerodermie. *Dermatol Monatsschr* 177. 1991, S. 225-231.
7. Genth E, Krieg T. Systemische Sklerose-Diagnose und Klassifikation. *Z Rheumatol* 65. 2006, S. 268-274.
8. Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J. *Basislehrbuch Innere Medizin*. München, Jena : Urban&Fischer, 2004. S. 1036-1037.
9. Capusan I. Curzio's case of scleroderma (letter). *Ann Intern Med* 76(1). 1972, S. 146.
10. Valentini G, Black C. Systemic Sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 16(5). Dec 2002, S. 807-816.
11. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, et al. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum* 44(6). Jun 2001, S. 1359-1362.
12. Tan FK, Wang N, Kuwana M, Chakraborty R, et al. Association of fibrillin 1 single-nucleotide polymorphism haplotypes with systemic sclerosis in Choctaw and Japanese populations. *Arthritis Rheum* 44(4). Apr 2001, S. 893-901.
13. Reveille JD, Owerbach D, Goldstein R, Moreda R, et al. Association of polar amino acids at position 26 of the HLA-DQB1 first domain with the anticentromere

- autoantibody response in systemic sclerosis (scleroderma). *J Clin Invest* 89(4). Apr 1992, S. 1208-1213.
14. Mayes M, Reveille JD. Epidemiology, demographics and genetics. [Buchverf.] Furst D Clements P. *Systemic Sclerosis*. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2004, S. 1-15.
  15. Jünger A, Distler J, Gay S, Distler O. Epigenetic modifications – novel therapeutic strategies for SSc? *Open Arthritis J (in press)*. 2010.
  16. Ohtsuka T, Yamazaki S. Increased prevalence of human parvovirus B19 DNA in systemic sclerosis skin. *Br J Dermatol* 150(6). Jun 2004, S. 1091-1095.
  17. Hausteiner UF, Andereggs U. Silica induced scleroderma--clinical and experimental aspects. *J Rheumatol* 25(10). Oct 1998, S. 1917-1926.
  18. Jimenez SA, Artlett CM. Microchimerism and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 17(1). Jan 2005, S. 86-90.
  19. Lunardi C, Bason C, Navone R, et al. Systemic sclerosis immunoglobulin G autoantibodies bind the human cytomegalovirus late protein UL94 and induce apoptosis in human endothelial cells. *Nature Medicine* 6. 2000, S. 1183-1186.
  20. Ferri C, Zakrzewska K, Lngombardo G, et al. Parvovirus B19 infection of bone marrow in systemic sclerosis patients. *Clin Exp Rheumatol* 17. 1999, S. 718-720.
  21. Pearson JD. The endothelium: its role in scleroderma. *Ann Rheum Dis* 50 Suppl 4. Nov 1991, S. 866-871.
  22. Feghali CA, Bost KL, Boulware DW, Levy LS. Human recombinant interleukin-4 induces proliferation and interleukin-6 production by cultured human skin fibroblasts. *Clin Immunol Immunopathol* 63(2). May 1992, S. 182-187.
  23. Dziadzio M, Usinger W, Leask A, Abraham D, et al. N-terminal connective tissue growth factor is a marker of the fibrotic phenotype in scleroderma. *QJM* 98(7). Jul 2005, S. 485-492. Epub 2005 Jun 13.
  24. Distler O, Distler JH, Scheid A, Acker T, et al. Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis. *Circ Res* 95(1). 9. Jul 2004, S. 109-116. Epub 2004 Jun 3.
  25. Needleman BW, Wigley FM, Stair RW. Interleukin-1, interleukin-2, interleukin-4, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, and interferon-gamma levels in sera from patients with scleroderma. *Arthritis Rheum* 35(1). Jan 1992, S. 67-72.

26. Vancheeswaran R, Magoulas T, Efrat G, Wheeler-Jones C, et al. Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets--a marker of fibrosis or vascular dysfunction? *J Rheumatol* 21(10). Oct 1994, S. 1838-1844.
27. Chizzolini C, Raschi E, Rezzonico R, Testoni C, et al. Autoantibodies to fibroblasts induce a proadhesive and proinflammatory fibroblast phenotype in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 46(6). Jun 2002, S. 1602-1613.
28. Nishijima C, Hayakawa I, Matsushita T, Komura K, et al. Autoantibody against matrix metalloproteinase-3 in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol* 138(2). Nov 2004, S. 357-363.
29. Riemekasten G, Sunderkotter C. Vasoactive therapies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 45 Suppl 3. 2006, S. iii49-iii51.
30. Krieg T, Perlish JS, Mauch C, Fleischmajer R. Collagen synthesis by scleroderma fibroblasts. *Ann N Y Acad Sci* 460. 1985, S. 375-386.
31. Sollberg S, Krieg T. Systemische Sklerodermie. *Hautarzt* 46. 1995, S. 587-601.
32. Masi AT, Rodnan GP, Medsger T, et al. Preliminary criteria of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 23(5). 1980, S. 581-590.
33. Nadashkevich N, Davis P, Fritzler MJ. A proposal of criteria for the classification of systemic sclerosis. *Med Sci Monit* 10(11). 2004, S. CR615–CR621.
34. Lonzetti LS, Joyal F, Raynauld JP, 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(3). Mar 2001, S. 735–736.
35. Hudson M, Taillefer S, Steele R, Dunne J, et al. Improving the sensitivity of the American College of Rheumatology classification criteria for systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 25(5). Sep-Oct 2007, S. 754-757.
36. Walker JG, Pope J, Baron M, LeClercq S, et al. The development of systemic sclerosis classification criteria. *Clin Rheumatol* 26. 2007, S. 1401–1409.
37. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 15. 1988, S. 202-205.
38. Admou B, Essaadouni L, Amal S, Arji N, et al. Autoantibodies in systemic sclerosis: clinical interest and diagnosis approach. *Annales de Biologie Clinique* 67(3) revue générale. Mai-Jun 2009, S. 273-281.
39. Hachulla E, Launay D. Diagnosis and Classification of Systemic Sclerosis. *Clinic Rev Allerg Immunol*. Feb 2010.

40. Steen VD, Medsger TA jr. The palpable tendon friction rub: An important physical examination finding in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 40(6). 6. Jun 1997, S. 1146-1151.
41. Valentini G. The assessment of the patient with systemic sclerosis. *Auto Rev* 2. 2003, S. 370-376.
42. Fritsch P. *Lehrbuch für Dermatologie und Venerologie*. Berlin, Heidelberg, New York : Springer-Verlag, 2004.
43. Misra R, Darton K, Jewkes RF, Black CM, et al. Arthritis in scleroderma. *BR J Rheumatol* 34. 1995, S. 831-837.
44. Chung L, Lin J, Furst DE, Fiorentino D. Systemic and localized scleroderma. *Clin Dermatol* 24(5). Sep-Oct 2006, S. 374-392.
45. Rudolph RI, Leyden JJ. Physiatics for deforming linear scleroderma. *Arch Dermatol* 112. 1976, S. 995-997.
46. Sönnichsen N, Brenke A, Witt C. Klinik und Therapie der progressiven systemischen Sklerodermie. *Dtsch med Wschr*. Mar 1992, S. 427-431.
47. Steen VD, Medsger TA jr. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum* 44(12). Dec 2001, S. 2828-2835.
48. Czirják L, Foeldvari I, Müller-Ladner U. Skin involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology* 47. 2008, S. v44-v45.
49. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, White B, et al. Inter- and intra-observer variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 22(7). 1995, S. 1281-1285.
50. Brennan P, Silman A, Black C, Bernstein R. Reliability of skin involvement measures in scleroderma. *Br J Rheumatol* 31. 1992, S. 457-460.
51. Pope JE, Baron M, Bellamy N, Campbell J, et al. Variability of skin scores and clinical measurements in scleroderma. *J Rheumatol* 22(7). Jul 1995, S. 1271-1276.
52. Merkel PA, Clements PJ, Reveille JD, et al. Current status of outcome measure development for clinical trials in systemic sclerosis. Report from OMERACT 6. *J Rheumatol* 30. 2003, S. 1630-1647.
53. Furst DE, Khanna D, Matucci-Cerinic M, Clements P, et al. Systemic sclerosis - continuing progress in developing clinical measures of response. *J Rheumatol* 34(5). May 2007, S. 1994-2000, S. 1994-2000.

54. Kuwahara Y, Shima Y, Shirayama D, Kawai M, et al. Quantification of hardness, elasticity and viscosity of the skin of patients with systemic sclerosis using a novel sensing device (Vesmeter): a proposal for a new outcome measurement procedure. *Rheumatology* 47. 2008, S. 1018-1024.
55. Smyth AE, MacGregor AJ, Murkerjee D, Brough GM, et al. A cross-sectional comparison of three self-reported functional indices in scleroderma. *Rheumatology* 42. 2003, S. 732-738.
56. Sandqvist G, Hesselstrand R, Eberhardt K. A longitudinal follow up of hand involvement and activities of daily living in early systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 38(4). 2009, S. 304-310.
57. Marie I. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med* 35(12 Pt 2). Dec 2006, S. 1952-1965.
58. Rose S, Young MA, Reynolds JC. Gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Gastroenterol Clin North Am* 27(3). Sep 1998, S. 563-594.
59. Averbuch-Heller L, Steiner I, Abramsky O. Neurologic manifestations of progressive systemic sclerosis. *Arch Neurol* 49(12). Dec 1992, S. 1292-1295.
60. Hong P, Pope JE, Ouimet JM, Rullan E, Seibold JR. Erectile dysfunction associated with scleroderma: a case-control study of men with scleroderma and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 31(3). Mar 2004, S. 508-513.
61. Bhadauria S, Moser DK, Clements PJ, Singh RR, et al. Genital tract abnormalities and female sexual function impairment in systemic sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 172(2 Pt 1). Feb 1995, S. 580-587.
62. Owens GR, Follansbee WP. Cardiopulmonary manifestations of systemic sclerosis. *Chest* 91(1). Jan 1987, S. 118-127.
63. Sunderkotter C, Riemekasten G. Pathophysiology and clinical consequences of Raynaud's phenomenon related to systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 45 Suppl 3. 2006, S. iii33-iii35.
64. Steen VD, Medsger TA Jr, Osial TA jr, Ziegler GL, et al. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 76(5). May 1984, S. 779-786.
65. Distler M, Distler J, Ciurea A, et al. Evidenzbasierte Therapie des Raynaud-Syndroms. *Z Rheumatol* 65. 2006, S. 285–289.

66. Raynaud M. Local asphyxia and symmetrical gangrene of the extremities 1862. New researches on the nature and treatment of local asphyxia of the extremities 1874. *Translated by Barlow. New Sydenham Society, London. 1988.*
67. Watson HR, Robb R, Belcher G, Belch JJ. Seasonal variation of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* 26(8). Aug 1999, S. 1734-1737.
68. Persson, RB. Energie-und Wärmehaushalt, Thermoregulation. [Buchverf.] Lang F, Thews G Schmidt RF. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie.* Heidelberg : Springer Verlag, 2005, S. 888-909.
69. Chikura B, Moore TL, Manning JB, Vail A, et al. Sparing of the thumb in Raynaud's phenomenon. *Rheumatology* 47. 2008, S. 219-221.
70. Tiev KP, Diot E, Clerson P, Dupuis-Siméon F, et al. Clinical features of scleroderma patients with or without prior or current ischemic digital ulcers: post-hoc analysis of a nationwide multicenter cohort (ItinAIR-Sclérodermie). *J Rheumatol* 36(7). Jul 2009, S. 1470-1476. Epub 2009 Jun 1.
71. Sunderkötter C, Riemekasten G. Raynaud phenomenon in dermatology. Part 1: Pathophysiology and diagnostic approach. *Hautarzt* 57. 2006, S. 819–828; quiz 829.
72. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. *Arch Intern Med* 158. 1998, S. 595–600.
73. Meffert H, Lemke U, Meffert B, Sönnichsen N. Wiedererwärmung, Wärmeleitfähigkeit und Durchblutung der Haut bei Gesunden und Sklerodermie kranken. *Dermatol Monatsschr* 160. 1974, S. 282-290.
74. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 58. 2008, S. 3902–3912.
75. Merkel PA, Herlyn K, Martin RW, Anderson JJ, et al. Measuring disease activity and functional status in patients with scleroderma and Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 46(9). Sep 2002, S. 2410-2420.
76. Hunzelmann N, Moinzadeh P, Genth E, Krieg T, et al. High frequency of corticosteroid and immunosuppressive therapy in patients with systemic sclerosis

- despite limited evidence for efficacy. *Arthritis Res Ther* 11(2):R30. 2009, S. R30. Epub 2009 Mar 4.
77. Aragane Y, Kawada A, Maeda A, Isogai R, et al. Disseminated scleroderma of japanese patient succesfully treated with bath PUVA photochemotherapy. *J Cutan Med Surg* . 2001, S. 135-139.
  78. Knobler RM, French LE, Kim Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 54. 2006, S. 793-799.
  79. Wollina U, Oelzner S, Looks A, Hipler UC, et al. Progressive systemische Sklerodermie-Behandlungsergebnisse unter extrakorporaler Photopherese. *Hautarzt* 50. 1999, S. 637–642.
  80. Sattar MA, Guindi TR, Sugathan TN. Penicillamine in systemic sclerosis: a reappraisal. *Clin Rheumatol* 9. 1990, S. 517-522.
  81. Clements PJ, Furst DE, Wong WK, et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: Analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 42. 1999, S. 1194–1203.
  82. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 354. 2006, S. 2655–2666.
  83. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, et al. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 25. 2006, S. 205-212.
  84. Van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, et al. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol* 35. 1996, S. 364-372.
  85. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 50(12). Dec 2004 , S. 3985-3993.
  86. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, Berruti V, et al. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud’s phenomenon. A randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 19(5). Sep-Oct 2001, S. 503-508.

87. Thompson AE, Shea B, Welch V, et al. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 44. 2001, S. 1841-1847.
88. Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2. 2000, S. CD000956.
89. Surwit RS, Gilgor RS, Allen LM, et al. A double-blind study of prazosin in the treatment of Raynaud's phenomenon in scleroderma. *Arch Dermatol* 120. 1984, S. 329-331.
90. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallelgroup, controlled trial. *Arthritis Rheum* 42. 1999, S. 2646-2655.
91. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology (Oxf)* 40. 2001, S. 1038-1043.
92. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* (2). 2000, S. CD000953.
93. Riemekasten G, Jepsen H, Burmester GR, Hiepe F. Iloprostgabe über 21 Tage als wirksame Therapie bei der progressiven systemischen Sklerodermie-Fallbeschreibung und Literaturübersicht. *Z Rheumatol* 57. 1998, S. 118-124.
94. Riemekasten G. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie des Raynaud-Syndroms und akraler Ulzerationen. *Z Rheumatol* 64(2). Mar 2005, S. 90-92.
95. Milio G, Corrado E, Genova C, Amato C, et al. Iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis and the quality of life: a new therapeutic protocol. *Rheumatology (Oxford)* 45(8). Aug 2006, S. 999-1004. Epub 2006 Feb.
96. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Böhm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 112(19). Nov 2005, S. 2980-2985.
97. Colglazier CL, Sutej PG, O'Rourke KS. Severe refractory fingertip ulcerations in a patient with scleroderma: successful treatment with sildenafil. *J Rheumatol* 32(12). Dec 2005, S. 2440-2442.

98. Fregene A, Ditmars D, Siddiqui A. Botulinum toxin type A: a treatment option for digital ischemia in patients with Raynaud's phenomenon. *J Hand Surg Am* 34(3). Mar 2009, S. 446-452.
99. Li Z, Smith BP, Holden M, Koman LA. Periarterial sympathectomy of the foot for the treatment of necrotizing Raynaud's phenomena. *J Reconstr Microsurg* 25(2). Feb 2009, S. 133-137; Epub 2008 Dec 1.
100. Caramaschi P, Martinelli N, Volpe A, Pieropan S. A score of risk factors associated with ischemic digital ulcers in patients affected by systemic sclerosis treated with iloprost. *Clin Rheumatol* 28. 2009, S. 807-813.
101. Fraenkel L, Zhang Y, Chaisson CE, Maricq HR. Different factors influencing the expression of Raynaud's phenomenon in men and women. *Arthritis Rheum* 42(2). Feb 1999, S. 306-310.
102. Suter LG, Murabito JM, Felson DT, Fraenkel L. Smoking, Alcohol Consumption, and Raynaud's Phenomenon in Middle Age. *The American Journal of Medicine* 120. 2007, S. 264-271.
103. Strange G, Nash P. The manifestations of vasculopathy in systemic sclerosis and its evidence-based therapy. *Int J Rheum Dis* 12(3). Sep 2009, S. 192-206.
104. Callies R, Danz J, Lindau P. Physiotherapeutische Gesichtspunkte bei progressiver Sklerodermie. *Z Gesamte Inn Med* 31(2). Jan 1976, S. 50-51.
105. Foerster J, Fleischanderl S, Wittstock S. Infrared-Mediated Hyperthermia is effective in the treatment of scleroderma-associated Raynaud's phenomenon. *J Invest Dermatol* 125(6). Dec 2005, S. 1313-1316.
106. Meffert H, Scherf H-P, Meffert B. Milde Infrarot-A-Hyperthermie. *Internat Sauna Arch* 9. 1992, S. 149-158.
107. Sandqvist G, Akesson A, Eklund M. Evaluation of paraffin bath in patients with systemic sclerosis. *Disabil Rehabil* 26(16). 19. August 2004, S. 981-987.
108. Fricke R. Ganzkörperkältetherapie. *Zeitschr Phys Med Baln Med Klim* 15. 1986, S. 311-312.
109. Tuchman LS. Role of ultrasound in scleroderma. A preliminary report of two cases. *Am J Phys Med* 35. 1956, S. 118-120.
110. Uhlemann C, Abendroth K, Callies R, Gassel M. Multiple daily ultrasound treatment of patients with progressive systemic scleroderma. *Dermatol Monatsschr* 176(5-6). 1990, S. 323-326.

111. Pizzo G, Scardina GA, Messina P. Effects of a nonsurgical exercise program on the decreased mouth opening in patients with systemic scleroderma. *Clin Oral Investig* 7(3). Sep 2003, S. 175-178. Epub 2003 Jul 9.
112. Mugii N, Hasegawa M, Matsushita T, Kondo M, et al. The efficacy of self-administered stretching for finger joint motion in Japanese patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 33(8). Aug 2006, S. 1586-1592.
113. Skull CW. Massage-physiologic basis. *Arch Phys Med* 261. 1945, S. 159-163.
114. Matucci-Cerinic M, Kahaleh BM, LeRoy EC. The vascular involvement in systemic sclerosis. [Buchverf.] Furst D, Clements P editors. *The pathogenesis of systemic sclerosis*. Baltimore : Williams & Wilkins, 1995, S. 200-221.
115. Mainusch HP. Sklerodermie schneller erfolgreich behandeln-ein Klinikkonzept mit manueller Lymphdrainage. *Phys Ther* 1. 1997, S. 23-25.
116. Werner GT, Eder U, Lohmann J. Systemic sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 79(4). Apr 1998, S. 471.
117. Meffert H, Lemke U, Fehlinger R, Schwarz R, et al. Der Einfluß der Unterwassermassage auf Wiedererwärmung, Wärmeleitfähigkeit und Durchblutung der Haut bei progressiver Sklerodermie. *Dermatol Monatsschr* 161(7). Jul 1975, S. 551-555.
118. Abraam SE, Asiddao CB, Reynolds AC. Increased skin temperature during transcutaneous electrical stimulation. *Anesth Analg (Cleveland)* 59. 1980, S. 22-25.
119. Kaada B. Systemic sclerosis: succesful treatment of ulcerations, pain, Raynaud's phenomenon, calcinosis and dysphagia by transcutaneous nerve stimulation. A case report. *Acupunct Electrother Res* 9. 1993, S. 31-44.
120. Sallam H, McNearney TA, Doshi D, Chen JD. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) improves upper GI symptoms and balances the sympathovagal activity in scleroderma patients. *Dig Dis Sci* 52(5). May 2007, S. 1329-1337.
121. Jahr S, Schoppe B, Reissbauer A. Effect of treatment with low-intensity and extremely low-frequency electrostatic fields (Deep Oscillation) on breast tissue and pain in patients with secondary breast lymphoedema. *J Rehabil Med* 40(8). 2008, S. 645-650.
122. Reißbauer A, Schoppe B, Jahr S. Evaluation of the effect of DEEP OSCILLATION® (HIVAMAT®200) on tissue changes of the breast in patients with secondary breast lymphedema. *51(17)*. 2007, S. 30.

123. Mikhalchik E, Titkova S, Anurov M, et al. Wound healing effects of Deep Oscillation®. *1st International Conference on Skin and Environment, Moscow-St Petersburg*. 1-6. Juni 2005, S. 71.
124. Korkina L, et al. Behandlung der gynoiden Lipodystrophie (Cellulitis) mit Deep Oscillation®: eine klinische Pilotstudie. 1992, S. Roma, Italy.
125. Gasbarro V, Bartoletti R, Tsolaki E, et al. Role of Hivamat (Deep Oscillation®) in the treatment for the lymphedema of the limbs. *Eur J Lymphol* 16. 2006, S. 13-15.
126. Theys S, et al. Manual drainage with or without Deep Oscillation® in lower extremity oedema. 2007, S. Yvoir, Belgium.
127. Klyszcz T, Rassner G, Guckenberger G, Jünger M. Biomechanical stimulation therapy. A novel physiotherapie method for systemic sclerosis. *Adv Exp Med Biol* 455. 1999, S. 309-316.
128. Rief W, Bierbaumer N. *Biofeedback - Grundlagen, Indikationen, Kommunikation, praktisches Vorgehen in der Therapie*. Stuttgart, Deutschland : Schattauer GmbH, 2006.
129. Freedman RR, Lynn SJ, Ianni P, Hale PA. Biofeedback treatment of Raynaud's disease and phenomenon. *Biofeedback Self Regul* 6(3). Sep 1981, S. 355-365.
130. Keefe FJ, Surwit RS, Pilon RN. A 1-year follow-up of Raynaud's patients treated with behavioral therapy techniques. *J Behav Med* 2(4). Dec 1979, S. 385-391.
131. Keefe FJ, Surwit RS, Pilon RN. Biofeedback, autogenic training, and progressive relaxation in the treatment of Raynaud's disease: a comparative study. *J Appl Behav Anal* 13(1). Spring 1980, S. 3-11.
132. Yocum DE, Hodes R, Sundstrom WR, Cleeland CS. Use of biofeedback training in treatment of Raynaud's disease and phenomenon. *J Rheumatol* 12(1). Feb 1985, S. 90-93.
133. Wilson E, Belar CD, Panush RS, Ettinger MP. Marked digital skin temperature increase mediated by thermal biofeedback in advanced scleroderma. *J Rheumatol* 10(1). Feb 1983, S. 167-8.
134. Seikowski K, Weber B, Haustein UF. Zum Einfluß der Hypnose und des autogenen Trainings auf die akrale Durchblutung und die Krankheitsverarbeitung bei Patienten mit progressiver Sklerodermie (PS). *Hautarzt* 46. 1995, S. 94-101.
135. Mikhalchik E, Titkova S, Anurov M, Suprun M, et al. Effects on blood parameters of Deep Oscillation®. *1st International Conference on Skin and Environment, Moscow-St Petersburg*. 1-6. June 2005, S. 59.

136. Steen VD, Medsger TA 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(11). Nov 1997, S. 1984-1991.
137. Brenke R, Siems W. Adjuvante Therapie beim Lymphödem. *Lymphol/Lymphologie aktuell* 20. 1996, S. 25-29.
138. Kohl F. Progressive muscle relaxation according to E. Jacobson. A modern relaxation technique. *Med Monatsschr Pharm* 25(3). Mar 2002, S. 77-87.
139. Jacobson E. *Entspannung als Therapie. Progressive Relaxation in Theorie und Praxis*. Stuttgart : Klett-Cotta, 6. Auflage 2006 (Erstauflage 1990).
140. Sachs L, Hedderich J. *Angewandte Statistik*. Berlin Heidelberg New York : Springer-Verlag, 2004.
141. Trampisch HJ, Windeler J, Ehle B, Lange S. *Medizinische Statistik*. Berlin Heidelberg New York : Springer-Verlag, 1997.
142. Bortz J, Lienert GA. *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung*. Berlin Heidelberg New York : Springer-Verlag, 1998.
143. Weiß, C ed. *Basiswissen Medizinische Statistik*. Berlin Heidelberg New York : Springer Verlag, 2005.
144. Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer "Placebo in der Medizin". *Dtsch Arztebl* 107(28-29). 19. Juli 2010, S. 1417-1421.

## **ANHANG**

### *Danksagung*

Die vorliegende Arbeit wurde an der Klinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin angefertigt. Mein Dank gilt Frau Dr. Reißhauer für die freundliche Überlassung des Themas und die herzliche Betreuung meiner Arbeit.

Weiterhin danke ich Frau Prof. Dr. Riemekasten, Frau Jahr, Frau Mathiske-Schmidt und Frau Pögel für die Unterstützung bei methodischen und inhaltlichen Fragen sowie für die kritische Durchsicht meiner Arbeit.

Ein großer Dank geht an Frau Küchler für die geduldige und kompetente Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Mein besonderer Dank gilt Frau Rosumeck, die mir in der Endphase für Computerfragen aller Art zur Verfügung stand.

Mein ganz privater Dank gilt meiner Familie, die mir das Medizinstudium ermöglicht und mich in jeder Lebenslage unterstützt haben sowie an meinen Freund Sebastian Krüger für die stets liebevolle Unterstützung.

## **LEBENS LAUF**

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

## EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Erklärung

„Ich, Birte Sporbeck, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Zum Einfluss von Tiefenoszillation und Biofeedback auf subjektive Krankheitswahrnehmung und Gewebsbefunde bei Sklerodermie“

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift