

Aus dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Risikofaktoren des Raynaud-Syndroms in einer
metaanalytischen Betrachtung

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Peter Hartmann

aus Frankfurt am Main

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. P. Schlattmann
2. Prof. Dr. med. R. Mikolajzyk
3. Priv.-Doz. Dr. med. T.H. Westhoff

Datum der Promotion: 22.03.2013

1. Inhaltsverzeichnis

1.	Inhaltsverzeichnis	3
2.	Zusammenfassung der Publikationspromotion	4
	2.1 Abstract	4
	2.2 Einleitung	5
	2.3 Zielstellung	6
	2.4 Methodik	7
	2.5 Ergebnisse	9
	2.6 Diskussion	12
	2.7 Referenzen	13
3.	Anteilerklärung	17
4.	Ausgewählte Publikationen als Promotionsleistung	19
	<i>4.1 The association of Raynaud's syndrome with rheumatoid arthritis - a meta-analysis</i>	20
	<i>4.2 The association of Raynaud's syndrome with Thromboangiitis obliterans - a meta-analysis</i>	27
	<i>4.3 The association of Raynaud's syndrome with carpal tunnel syndrome: - a meta-analysis</i>	33
5.	Tabellarischer Lebenslauf	40
6.	Publikationsliste	43
7.	Selbstständigkeitserklärung	44
8.	Danksagung	45

2. Zusammenfassung der Publikationspromotion

2.1 Abstract

Einleitung und Zielstellung: Das Raynaud-Syndrom ist charakterisiert durch episodisch wiederkehrende, reversible kleine Vasospasmen an Fingern und Zehen, meist ausgelöst durch Kälte. Die Prävalenz des Raynaud-Syndroms in der Allgemeinbevölkerung liegt zwischen 0,5 und 4,3%. Eine Verbindung zwischen dem Raynaud-Syndrom und bestimmten Krankheiten wurde bisher nicht systematisch untersucht. Ziel dieser Dissertation ist es, die klinisch bekannten Assoziationen zwischen dem Raynaud-Syndrom und dem Karpaltunnel-Syndrom, der rheumatoiden Arthritis und der Thromboangiitis obliterans in drei Metaanalysen quantitativ zu untersuchen.

Methodik: Eine systematische Literaturrecherche wurde vorgenommen und Studien, die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen, wurden in die Metaanalysen aufgenommen. Anhand der Datenlage wurde für die genannten Erkrankungen die Prävalenz für das Raynaud-Syndrom berechnet. Die statistische Analyse erfolgte mittels der Methoden für eine Metaanalyse mit einem Modell mit zufälligen Effekten und einem Mischverteilungsmodell für Proportionen. Zudem wurde eine Metaregression basierend auf dem Publikationsjahr durchgeführt.

Ergebnisse: Bei allen drei untersuchten Krankheiten sind die Prävalenzen des Raynaud-Syndroms erheblich höher als in der allgemeinen Bevölkerung. Bei Betrachtung einer zusammengefassten Berechnung ergaben sich Prävalenzen für das Raynaud-Syndrom von 15,5% bei Patienten mit Karpaltunnelsyndrom, 12,3% bei Patienten mit rheumatoiden Arthritis und 28,1% bei Patienten mit Thromboangiitis obliterans. Statistisch war nur bei der Thromboangiitis obliterans kein Publikationsbias nachzuweisen. Die Prävalenzschätzungen waren heterogen. Bei Betrachtung eines Mischverteilungsmodells fanden sich fünf Klassen bzw. vier Klassen (Thromboangiitis obliterans). Die Ergebnisse der Metaregression waren nur beim Karpaltunnelsyndrom statistisch signifikant und deuteten an, dass sich die geschätzte Prävalenz erhöht, wenn die Jahreszahl der Publikationen ansteigt.

Diskussion: Eine nicht präzise genug lautende Definition des Raynaud-Syndroms in den Einzelstudien könnte ein möglicher Grund für die Heterogenität der Prävalenzen sein. Die Aussagekraft zweier Metaanalysen (Karpaltunnelsyndrom und rheumatoide Arthritis) wird durch einen vorhandenen Publikationsbias limitiert. Trotzdem lässt sich feststellen, dass die Metaanalysen auf einen möglichen Zusammenhang der Krankheiten (Karpaltunnelsyndrom, rheumatoide Arthritis und Thromboangiitis obliterans) auf der einen Seite und dem Raynaud-Syndrom auf der anderen Seite hinweisen. Die Aussagekraft der untersuchten Erkrankung Thromboangiitis obliterans als Risikofaktor für das Raynaud-Syndrom ist sowohl quantitativ (Prävalenz 28,1%) als auch qualitativ (kein Publikationsbias) am höchsten.

2.2 Einleitung

Das Raynaud-Syndrom, eine arterielle Durchblutungsstörung, wurde erstmals im Jahre 1862 von Maurice Raynaud erwähnt [1]. Diese Erkrankung ist charakterisiert durch episodisch wiederkehrende, reversible kleine Vasospasmen an Fingern und Zehen, meist ausgelöst durch Kälte [2-3]. Bei den Anfällen entsteht Blässe und Zyanose einzelner Fingerglieder, gefolgt von einer Rötung durch eine reaktive Hyperämie [4]. Häufig wird sie von Parästhesien begleitet und je nach Schwere der Erkrankung kann es zu Geschwüren bis hin zur Nekrose kommen [5]. Vereinzelt können auch die Nase, Ohren oder Zunge betroffen sein [6]. Das Raynaud-Syndrom wird als primär klassifiziert, wenn es alleine auftritt (idiopatisch). Um ein sekundäres Raynaud-Syndrom handelt es sich, wenn es als Manifestation einer anderen Krankheit zu Tage tritt [4, 7-8]. Die Prävalenz des Raynaud-Syndroms in der Allgemeinbevölkerung liegt zwischen 0,5 und 4,3% [9-11]. Das Spektrum der Prävalenzen hängt vor allem mit der geographischen Lage und somit dem Klima zusammen: Die Prävalenz ist in kälteren Regionen höher [12-13]. Die Risikofaktoren des Raynaud-Syndroms sind bis heute noch nicht geklärt [2, 14]. Frauen sind allerdings häufiger betroffen als Männer [2, 4, 13, 15]. Männer und Frauen unterscheiden sich auch hinsichtlich der Risikofaktoren [4]. Genetische Exposition, Sexualhormone und emotionaler Stress scheinen zur Expression des Raynaud-Syndroms bei Frauen beizutragen, wohingegen bei Männern eher das höhere Alter, das Rauchen oder das Handtieren mit Vibrationsgeräten gewisse Risikofaktoren darstellen [4, 16]. Bestimmte Medikamente (z.B. Zytostatika, Betablocker oder Interferone) scheinen auch eine Rolle bei der Entwicklung eines Raynaud-Syndroms zu spielen [2, 17]. Bei ca. 30% der Patienten mit Sjögren-Syndrom, Lupus erythematoses (10-45%), Systemische Sklerose (ca. 80-90%) und Dermatomyositis oder Polymyositis (ca. 20%) tritt das Raynaud-Syndrom auf [3, 14, 18-19]. In der Vergangenheit wurde bereits von verschiedenen Autoren von einer Verbindung zwischen dem Raynaud-Syndrom und dem Karpaltunnel-Syndrom [20-22], der rheumatoiden Arthritis [2-3, 14, 23-24] und der Thromboangiitis obliterans berichtet [2, 6, 8, 23]. Das Karpaltunnelsyndrom ist die am häufigsten auftretende Kompressionsneuropathie in der oberen Extremität [25]. Einzelne Studien beschreiben das Karpaltunnelsyndrom als Risikofaktor für das Raynaud-Syndrom. In den Studien wird von einer Prävalenz von 0 bis 60% berichtet [20-21, 26-31]. Die rheumatoide Arthritis ist eine chronische entzündliche Gelenkerkrankung, die einen Knochen- und Gelenkverfall nach sich zieht [32]. Die rheumatoide Arthritis wird auch als Risikofaktor für das Raynaud-Syndrom erwähnt. In den einzelnen Studien liegt die Prävalenz zwischen 0 bis 63,6% [27, 33-59]. Die Thromboangiitis obliterans, auch Winiwarther-Bürger-Krankheit genannt, ist eine entzündliche Erkrankung, die vor allem die kleinen und mittleren Arterien, Venen und Nerven der Extremitäten betrifft [60]. Studien benennen die Thromboangiitis obliterans ebenfalls als Risikofaktor für das Raynaud-Syndrom. Es wird in

den einzelnen Studien von einer Prävalenz von 0 bis 65,5% berichtet [61-68]. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Prävalenzen des Raynaud-Syndroms in den einzelnen Studien, sowohl bei Patienten mit dem Karpaltunnelsyndrom, als auch bei Patienten mit der rheumatoiden Arthritis oder Patienten mit der Thromboangiitis obliterans, deutlich voneinander abweichen.

2.3 Zielstellung

In der Literatur werden repetitiv verschiedene Krankheiten genannt, die mit dem Raynaud-Syndrom in Verbindung gebracht werden. Allerdings ist bisher nicht jede Krankheit systematisch untersucht worden. Ziel dieser Dissertation ist es daher, klinisch bekannte Assoziationen zwischen dem Raynaud-Syndrom und dem Karpaltunnel-Syndrom, der rheumatoiden Arthritis und der Thromboangiitis obliterans aus Literaturdaten in drei Metaanalysen quantitativ zu untersuchen. Die Metaanalysen wurden nach den Bewertungskriterien für Metaanalysen „PRISMA“ – Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses, ehemals „QUOROM- Statement“ erstellt [69]. Die Ergebnisse wurden in einschlägigen wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlicht. Als klinische Relevanz kann der Arzt die Assoziation in seine Diagnostik- und Therapieentscheidungen einfließen lassen. Schätzungen zufolge werden in etwa 10.000 medizinischen Fachzeitschriften jährlich etwa zwei Millionen Artikel publiziert. Ein Allgemeinmediziner, der für sein Fachgebiet alle relevanten Beiträge erfassen möchte, müsste täglich etwa 19 Publikationen lesen [70]. „Diese Informationsflut macht es für den Kliniker schlichtweg unmöglich, alle Artikel selbst zu lesen. Er ist auf methodisch gute Reviews angewiesen“ [71]. Deshalb ist es wichtig, einzelne Studien mit dem gleichen Themengebiet systematisch zusammenzufassen und zu bewerten.

2.4 Methodik

Eine systematische Literaturrecherche wurde in der PubMed-Datenbank der National Library of Medicine und in der Datenbank ISI Web of Knowledge vorgenommen. Außerdem wurde eine Handsuche durchgeführt. Es wurde nach klinischen, Kohorten und Fall-Kontroll-Studien recherchiert, um Assoziationsmaße wie relative Risiken oder Odds-Ratios berechnen zu können. Leider werden vielfach nur von Prävalenzen in Fallserien berichtet, so dass diese Auswertungen sich auf Prävalenzen beschränken mussten. Daher wurden Artikel in die jeweilige Metaanalyse aufgenommen, wenn sie Informationen über die Gesamtzahl der Patienten, die am Karpaltunnel-Syndrom, der rheumatoiden Arthritis oder Thromboangiitis obliterans erkrankt waren, enthielten. Zusätzlich musste die Anzahl der Patienten, die gleichzeitig am Raynaud-Syndrom erkrankt waren, angegeben sein. Anhand der Datenlage wurde die Prävalenz der genannten Erkrankungen für das Raynaud-Syndrom berechnet. Englisch- und deutschsprachige Studien wurden in die drei Metaanalysen eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Studien, wenn es keine Angaben über den Zusammenhang auf der einen Seite zwischen dem Raynaud-Syndrom und auf der anderen Seite dem Karpaltunnel-Syndrom, der rheumatoiden Arthritis oder Thromboangiitis obliterans gab. Es war schwierig Bewertungsskalen wie z.B. „Jadad scale“ [72], CONSORT Statement [73], PEDro [74] usw. anzuwenden, um die Qualität der Einzelstudien zu beurteilen, da die Prävalenzen nur einen Nebenaspekt in den Einzelstudien darstellten und nicht das primäre Zielkriterium waren. Die Ergebnisse wurden extrahiert, deskriptiv aufgelistet und zusammengefasst. Zunächst wurde ein „Galbraith Plot“ erstellt, um die Metaanalysen graphisch auf einen Publikationsbias zu untersuchen. Der „Galbraith Plot“ wird durch die Berechnung der standardisierten Schätzungen erstellt, indem jede Schätzung durch seinen Standardfehler dividiert wird [75]. Publikationsbias bedeutet, dass Studien mit geringer Prävalenz, die keine signifikante Assoziation zeigen, wahrscheinlich nicht so häufig publiziert werden. Daher nahmen wir an, dass ein Publikationsbias zur einer Überschätzung der Gesamtprävalenz führen könnte. Statistisch bestimmten wir den Publikationsbias mit einem linearen Regressionstest [76]. Die Prävalenz wurde in unsere Metaanalyse als Effektgröße verwendet. Zur Berechnung wurde die varianzstabilisierende Arcussinus Transformation verwendet. Beim Modell mit festen Effekten (fixed-effects-model) geht man davon aus, dass alle Studien zum gleichen Ergebnis kommen, also die gleiche Prävalenz zeigen. Unterschiede zwischen den Studien sind ausschließlich auf die Zufallsstreuung zurückzuführen [77], d.h. die Studien sind homogen. Anhand der Varianz der Prävalenz, die von der Anzahl der Studienteilnehmer abhängt, wurde für die einzelnen Studien statistisch ein Gewicht errechnet, das den Einfluss der jeweiligen Studie auf das Gesamtergebnis bestimmt. Da die Effektgröße (Prävalenz) in unseren drei Metaanalysen in Bezug auf die am Raynaud-Syndrom erkrankten Patienten in den eingeschlossenen einzelnen Studien stark variiert, spricht man von einer statistischen

Heterogenität. Deshalb wurde die quantitative Synthese basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten (random-effects-model) durchgeführt. Beim random-effects-model wird neben der Varianz innerhalb einer Studie, eine zusätzliche Varianz zwischen den einzelnen Studien akzeptiert [78]. Die Studienergebnisse sind dann heterogen. Dieses wurde graphisch mithilfe eines „Forest Plot“ dargestellt. Ein „Forest Plot“ ist eine grafische Darstellung der Effektschätzer der Einzelstudien und zusätzlich des gepoolten Schätzers. Die horizontalen Balken in den Diagrammen repräsentieren das Spektrum der Konfidenzintervalle (CI). Ein 95%-CI wurde in den drei Metaanalysen verwendet. Die Größe der quadratischen Kästchen sind proportional zu der Gesamtzahl der Patienten mit Karpaltunnel-Syndrom, der rheumatoiden Arthritis oder Thromboangiitis obliterans, während die Position der Kästchen den Anteil der mit dem Raynaud-Syndrom erkrankten Patienten anzeigt. Die Analyse der Heterogenität der Prävalenzen geschah mithilfe des Chi-Quadrat-Tests. Die statistische Heterogenität beschreibt die Unterschiede zwischen den Studien bezüglich der Effektschätzer. Der Grad der Heterogenität wurde unter anderem mit dem I^2 bestimmt. Die I^2 Statistik beschreibt den Anteil der Varianz in den Daten, der durch Heterogenität erklärt werden kann [77]. Um die Heterogenität zu untersuchen, wurde ein Mischverteilungsmodell für Proportionen verwendet [79]. Bei diesem Modell nimmt man an, dass die Gesamtpopulation der einzelnen Studien der Metaanalyse aus mehreren Untergruppen mit unterschiedlichen Prävalenzen besteht.

In Metaregressionen wird der Einfluss von kontinuierlichen oder spezifischen Kovariaten untersucht [80]. Die Metaregression wurde mit einem generalisierten gemischten Modell durchgeführt [81]. Das Publikationsjahr wurde in unseren Metaanalysen als Einflussgröße untersucht. Bei der Metaanalyse des Risikofaktors Thromboangiitis obliterans wurde zusätzlich der Einfluss des Breitengrads untersucht. Wir verwendeten ein generalisiertes lineares gemischtes Modell mit Logit-Link-Funktion und Binomialverteilung. Mit diesem Modell lässt sich die Prävalenz und der Odds Ratio für die Kovariaten bestimmen, die die Prävalenz beeinflussen. Die Auswertung wurde mit der Statistiksoftware „R“ (Version 2.10.0) durchgeführt. „R“ ist eine auf vielen Plattformen verfügbare, freie Programmiersprache und Statistik-Software. Zusätzlich wurden folgende Pakete in R verwendet: MASS, meta, rmeta und CAMAN [82-85].

2.5 Ergebnisse

1. Metaanalyse: Das Karpaltunnelsyndrom als Risikofaktor für das Raynaud-Syndrom

Acht Studien mit 675 Patienten wurden in diese Metaanalyse einbezogen. Die eingeschlossenen Studien wurden zwischen 1957 bis 2006 veröffentlicht. Die Ergebnisse der Literaturrecherche und Datenextraktion sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Autor	Jahr	betroffene Personen	Personen unter Risiko	Prävalenz	Land
Garland et al.	1957	5	53	0.094	GBR
Kendall	1960	3	327	0.009	GBR
Schwarz et al.	1984	4	21	0.191	DEU
Serra et al.	1985	6	127	0.047	ITA
Pal et al.	1996	34	93	0.366	GBR
Chung et al.	1999	18	30	0.6	KOR
Palmer et al.	1999	0	9	0.000	GBR
Calgüneri et al.	2006	2	15	0.133	TUR

Tabelle 1 Charakteristika der Studien des Karpaltunnelsyndroms und dem Raynaud-Syndrom

Grafisch und statistisch konnte ein Publikationsbias nachgewiesen werden. Der Chi-Quadrat-Test für Heterogenität war signifikant ($Q=144,23$, $f=7$, $p<0,0001$). Der Grad der Heterogenität (I^2) lag bei 95,1%. Bei Betrachtung einer zusammengefassten Berechnung mittels random-effects-model ergab sich eine Prävalenz von 15,5% für das Raynaud-Syndrom bei Patienten mit Karpaltunnelsyndrom mit einem 95% Konfidenzintervall von 4,3% und 31,8%. Bei Anwendung eines Mischverteilungsmodells fanden sich fünf Klassen. Eine Klasse fand eine niedrige Prävalenz von 0,9% mit einem Anteil von 17,1% an der auswertbaren Literatur. Eine andere Klasse (29,7%) fand eine Prävalenz von 5,7%. Die dritte Klasse fand eine Prävalenz von 11,6% mit einem Anteil von 14,4%. Die vierte Klasse fand eine Prävalenz von 36,1% mit einem Anteil von 13,9%. Letztlich zeigte die fünfte Klasse eine Prävalenz von 60% mit einem Anteil von 24,8%. Das Publikationsjahr war bei der Metaregression die unabhängige Variable. Die geschätzte Prävalenz lag 1957 bei 1,4% und stieg bis 2006 auf 47,5% ($p\text{-wert}<0,0001$). Die Metaregression deutet an, dass sich die geschätzte Prävalenz erhöht, wenn die Jahreszahl der Publikationen ansteigt. Innerhalb einer Dekade (10 Jahre) ergibt sich ein Odds Ratio von 2,34 (95% CI 1,886; 2,903)

2. Metaanalyse: Die rheumatoide Arthritis als Risikofaktor für das Raynaud-Syndrom

Es wurden 28 Studien mit 3730 Patienten in diese Metaanalyse einbezogen. Die eingeschlossenen Studien wurden zwischen 1977 bis 2010 veröffentlicht. Die Ergebnisse der Literaturrecherche und Datenextraktion sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Autor	Jahr	betroffene Personen	Personen unter Risiko	Prävalenz	Land
Nishikai et al.	1977	9	43	0.209	JPN
Feigenbaum et al.	1979	2	18	0.111	USA
Feigenbaum et al.	1979	6	22	0.273	USA
Feigenbaum et al.	1979	4	10	0.400	USA
Moutsopoulos et al.	1979	1	21	0.048	USA
Carroll et al.	1981	7	148	0.047	AUS
Mathews et al.	1983	0	7	0.0	USA
Calderon et al.	1984	1	9	0.111	ESP
Youinou et al.	1985	24	144	0.167	GBR
Haentzschel et al.	1986	10	51	0.196	RUS
Janssens et al.	1987	21	316	0.066	BEL
Pal et al.	1989	10	33	0.303	GBR
Drosos et al.	1992	3	108	0.027	GRC
Drosos et al.	1992	15	107	0.140	GRC
Grassi et al.	1994	13	300	0.043	ITA
Grassi et al.	1994	6	111	0.054	ITA
Tishler et al.	1994	3	30	0.10	ISR
Nishimura et al.	1996	1	8	0.125	JPN
Saroux et al.	1996	55	322	0.171	FRA
Lekakis et al.	1998	0	5	0.000	GRC
Saroux et al.	1998	13	58	0.224	FRA
Zimmermann et al.	1998	4	120	0.033	AUT
Wagner et al.	2003	11	94	0.117	DEU
Hong et al.	2004	4	23	0.174	CAN
Calgüneri et al.	2006	16	526	0.030	TUR
Meyer et al.	2007	7	31	0.226	DEU
Alexiou et al.	2008	14	95	0.147	GRC
Pope et al.	2008	71	328	0.215	CAN
Mourao et al.	2009	7	11	0.636	GBR
Rossol et al.	2009	26	503	0.052	DEU
Hernández-Molina	2010	0	20	0.0	MEX
Tansey et al.	2010	10	108	0.093	GBR

Tabelle 2 Charakteristika der Studien der rheumatoiden Arthritis und dem Raynaud-Syndrom

Grafisch und statistisch konnte ein Publikationsbias nachgewiesen werden. Der Chi-Quadrat-Test für Heterogenität war signifikant ($Q=226,5$, $f=31$, $p<0,0001$). Der Grad der Heterogenität (I^2) lag bei 86,3%. Bei Betrachtung einer zusammengefassten Berechnung mittels random-effects-model ergab sich eine Prävalenz von 12,3% für das Raynaud-Syndrom bei Patienten mit rheumatoider Arthritis mit einem 95% Konfidenzintervall von 9,3% und 15,7%. Bei Anwendung eines Mischverteilungsmodells fanden sich fünf Klassen. Eine Klasse fand eine niedrige Prävalenz von 3,5% mit einem Anteil von 15,1% an der auswertbaren Literatur. Eine andere Klasse (24,3%) fand eine Prävalenz von 5,3%. Die dritte Klasse fand eine Prävalenz von 16,5% mit einem Anteil von 33,9%. Die vierte Klasse fand eine Prävalenz von 20,4% mit einem Anteil von 13,6%. Letztlich zeigte die fünfte Klasse eine Prävalenz von 59,3% mit

einem Anteil von 13,2%. Das Publikationsjahr war bei der Metaregression die unabhängige Variable. Die geschätzte Prävalenz lag 1957 bei 11,2% und sank bis 2010 auf 9,4%. Die Metaregression deutet an, dass die geschätzte Prävalenz fällt, wenn die Jahreszahl der Publikationen ansteigt. Innerhalb einer Dekade (10 Jahre) ergibt sich ein Odds Ratio von 0,82 (95% CI 0,557; 1,209). Allerdings war das Ergebnis nicht signifikant (p-wert=0,3).

3. Metaanalyse: Die Thromboangiitis obliterans als Risikofaktor für das Raynaud-Syndrom

Acht Studien mit 851 Patienten wurden in diese Metaanalyse einbezogen. Die eingeschlossenen Studien wurden zwischen 1967 bis 2008 veröffentlicht. Die Ergebnisse der Literaturrecherche und Datenextraktion sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Autor	Jahr	betroffene Personen	Personen unter Risiko	Prävalenz	Land	Breitengrad
Takaro and Hines	1967	0	4	0	USA	38°
Hill et al.	1973	24	106	0.226	IDN	-5°
Olin et al.	1990	49	112	0.438	USA	38°
Van Damme et al.	1997	2	29	0.069	BEL	50.833°
Jiménez-Paredes et al.	1998	9	30	0.3	COL	4°
Jiménez-Paredes et al.	1998	36	55	0.655	COL	4°
Stvrtinova et al.	1999	11	22	0.5	SVK	48.667°
Wysokinski et al.	2000	39	377	0.103	POL	52°
Salimi et al.	2008	27	116	0.233	IRN	32°

Tabelle 3 Charakteristika der Studien der Thromboangiitis obliterans und dem Raynaud-Syndrom

Der „Galbraith Plot“ zeigte grafisch eine Asymmetrie von Studien. Allerdings war statistisch kein Publikationsbias nachzuweisen. Der Chi-Quadrat-Test für Heterogenität war signifikant ($Q=124,33$, $f=8$, $p<0,001$). Der Grad der Heterogenität (I^2) lag bei 93,6%. Bei Betrachtung einer zusammengefassten Berechnung mittels random-effects-model ergab sich eine Prävalenz von 28,1% für das Raynaud-Syndrom bei Patienten mit Thromboangiitis obliterans mit einem 95% Konfidenzintervall von 15,8% und 42,3%. Bei Anwendung eines Mischverteilungsmodells fanden sich vier Klassen. Eine Klasse fand eine Prävalenz von 10% mit einem Anteil von 22,8% an der auswertbaren Literatur. Eine andere Klasse (31,5%) fand eine Prävalenz von 23,6%. Die dritte Klasse fand eine Prävalenz von 43,8% mit einem Anteil von 19%. Letztlich zeigte die vierte Klasse eine Prävalenz von 63,5% mit einem Anteil von 26,7%. Das Publikationsjahr und der Breitengrad waren bei der Metaregression die unabhängigen Variablen. Innerhalb einer Dekade (1967-1977) ergibt sich ein Odds Ratio von 1,363 (95% CI 0,647; 2,871). Allerdings war das Ergebnis nicht signifikant (p-wert=0,455). Innerhalb einer Breitengradänderung um 10° ergibt sich ein Odds Ratio von 0,756 (95% CI 0,511; 1,119). Allerdings war das Ergebnis ebenfalls nicht signifikant (p-wert=0,207).

2.6 Diskussion

Eine quantitative Analyse einer Assoziation zwischen dem Karpaltunnel-Syndrom, der rheumatoiden Arthritis oder Thromboangiitis obliterans auf der einen Seite und dem Raynaud-Syndrom auf der anderen Seite erwies sich als schwierig. Die Odds Ratios und relativen Risiken konnten aufgrund der mangelhaften Informationen der einzelnen Studien nicht berechnet werden. Die Prävalenz war die einzige quantitative Information, die in allen Studien angegeben war. Die Prävalenz des Raynaud-Syndroms lag beim Karpaltunnelsyndrom bei 15,5%, bei der rheumatoiden Arthritis bei 12,3% und bei der Thromboangiitis obliterans bei 28,1%. Die Prävalenz des Raynaud-Syndroms in der Allgemeinbevölkerung liegt zwischen 0,5 und 4,3% [9-11]. Bei allen drei untersuchten Krankheiten ist die Prävalenz erheblich höher als in der allgemeinen Bevölkerung. Dies ist ein möglicher Hinweis auf einen Zusammenhang der drei Krankheiten und dem Raynaud-Syndrom. Dieser nachgewiesene Zusammenhang könnte durch einen Publikationsbias erklärt werden. Der lineare Regressionstest wies allerdings nur beim Karpaltunnelsyndrom und bei der rheumatoiden Arthritis einen Publikationsbias auf. Bei der Thromboangiitis obliterans lies sich kein Publikationsbias nachweisen. Der Test auf Heterogenität zeigte bei allen drei Metaanalysen Variabilität zwischen den Studien. Die Analyse der Heterogenität zeigte fünf (Karpaltunnelsyndrom und rheumatoide Arthritis) beziehungsweise vier (Thromboangiitis obliterans) verschiedene latente Untergruppen. Es gab in jeder Metaanalyse jeweils eine Untergruppe mit einer niedrigen Prävalenz und eine mit einer hohen Prävalenz. Ein möglicher Grund für diese Unterschiede könnte sein, dass das Raynaud-Syndrom in den Einzelstudien nicht präzise genug definiert wurde. Laut Chung et al. sind eine exakte Definition und objektive Untersuchungskriterien wichtige Faktoren, die die Prävalenz des Raynaud-Syndroms beeinflussen [28]. Ebenfalls variiert die Prävalenz mit dem Klima. Die Prävalenz ist im Allgemeinen höher in kälteren Regionen [12]. Zudem differieren die Prävalenzen deutlich nach Publikationsjahr der Studie. Folglich wurden Metaregressionen mit Hinblick auf das Publikationsjahr durchgeführt. Die Prävalenz stieg beim Karpaltunnelsyndrom mit dem Publikationsjahr. Nur diese Ergebnisse waren signifikant. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass Kendal 1960 eine niedrige Prävalenz mit einer großen Studienpopulation nachgewiesen hat. Pal et al. 1996 hingegen eine hohe Prävalenz ebenfalls mit einer großen Studienpopulation gefunden hat [20, 30]. Die Diversifizierung der technischen Möglichkeiten und die klinischen Beurteilung für das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein vom Raynaud-Syndrom kann ein Grund für dieses Ergebnis sein. Bei der rheumatoiden Arthritis und der Thromboangiitis obliterans waren die Ergebnisse der Metaregression nicht signifikant und somit nicht aussagekräftig. Ein Schwachpunkt unserer Metaanalysen ist, dass die Literaturrecherche auf Englisch und Deutsch beschränkt war. Somit wäre es denkbar, dass Studien aus den Metaanalysen ausgeschlossen wurden, die in

anderen Sprachen verfasst wurden. Auch ist zu bedenken, dass die Aussagekraft zweier Metaanalysen (Karpaltunnelsyndrom und rheumatoide Arthritis) durch einen vorhandenen Publikationsbias limitiert wird. Trotzdem lässt sich zusammenfassend feststellen, dass unsere Metaanalysen auf einen möglichen Zusammenhang der drei Krankheiten (Karpaltunnelsyndrom, rheumatoide Arthritis und Thromboangiitis obliterans) auf der einen Seite und dem Raynaud-Syndrom auf der anderen Seite hinweisen. Die Aussagekraft des Risikofaktors Thromboangiitis obliterans als Risikofaktor für das Raynaud-Syndrom ist sowohl quantitativ (28,1%) als auch qualitativ (kein Publikationsbias) am höchsten.

2.7 Referenzen

1. Raynaud, M., *Local Asphyxia and Symmetrical Gangrene of the Extremities*. 1862, London: New Sydenham Society.
2. Block, J.A. and W. Sequeira, *Raynaud's phenomenon*. *Lancet*, 2001. **357**(9273): p. 2042-8.
3. Saigal, R., et al., *Raynaud's phenomenon*. *J Assoc Physicians India*, 2010. **58**: p. 309-13.
4. Fraenkel, L., *Raynaud's phenomenon: epidemiology and risk factors*. *Curr Rheumatol Rep*, 2002. **4**(2): p. 123-8.
5. Wigley, F.M., *Clinical practice. Raynaud's Phenomenon*. *N Engl J Med*, 2002. **347**(13): p. 1001-8.
6. Gayraud, M., *Raynaud's phenomenon*. *Joint Bone Spine*, 2007. **74**(1): p. e1-8.
7. Heidrich, H., *[Definition and terminology of Raynaud's syndrome]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2008. **133**(34-35): p. 1742-4.
8. Distler, J.H., *[Primary and secondary Raynaud's phenomenon]*. *Z Rheumatol*, 2008. **67**(3): p. 211-7; quiz 218-9.
9. Wigley, F.M., *Raynaud's phenomenon*. *Curr Opin Rheumatol*, 1993. **5**(6): p. 773-84.
10. Weinrich, M.C., et al., *Prevalence of Raynaud phenomenon in the adult population of South Carolina*. *J Clin Epidemiol*, 1990. **43**(12): p. 1343-9.
11. De Angelis, R., F. Salaffi, and W. Grassi, *Raynaud's phenomenon: prevalence in an Italian population sample*. *Clin Rheumatol*, 2006. **25**(4): p. 506-10.
12. Maricq, H.R., et al., *Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison*. *J Rheumatol*, 1997. **24**(5): p. 879-89.
13. Olsen, N. and S.L. Nielsen, *Prevalence of primary Raynaud phenomena in young females*. *Scand J Clin Lab Invest*, 1978. **38**(8): p. 761-4.
14. Joven, B.E. and P.E. Carreira, *Raynaud's Phenomenon: Etiology and Management*. *Reumatol Clin*, 2008. **4**(2): p. 59-66.
15. Heidrich, H., *Functional vascular diseases: Raynaud's syndrome, acrocyanosis and erythromelalgia*. *Vasa*, 2010. **39**(1): p. 33-41.
16. Valter, I. and H.R. Maricq, *Prevalence of Raynaud's phenomenon in 2 ethnic groups in the general population of Estonia*. *J Rheumatol*, 1998. **25**(4): p. 697-702.
17. Caspary, L. and A. Creutzig, *[Raynaud's phenomenon--current diagnosis and therapy]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2006. **131**(21): p. 1223-7.
18. Gerbracht, D.D., et al., *Evolution of primary Raynaud's phenomenon (Raynaud's disease) to connective tissue disease*. *Arthritis Rheum*, 1985. **28**(1): p. 87-92.

19. Schlattmann, P.H., J.; Pluemper, M.; Heidrich, H. , *The association of Raynaud`s phenomenon/syndrome with scleroderma and Sjögren`s syndrome - a meta-analysis*. Vasa, 2008. **37**(S/73): p. 26-32.
20. Pal, B.K., J. Misra, HN. Moussa, K. Morris, J., *Raynauds phenomenon in idiopathic carpal tunnel syndrome*. Scand J Rheumatol 1996. **25**: p. 143-145.
21. Serra, G., A. Migliore, and V. Tugnoli, *Reynaud's phenomenon and entrapment neuropathies*. Ann Neurol, 1985. **18**(4): p. 519.
22. Klippel, J.H., *Raynaud's phenomenon. The French tricolor*. Arch Intern Med, 1991. **151**(12): p. 2389-93.
23. Bakst, R., et al., *Raynaud's phenomenon: pathogenesis and management*. J Am Acad Dermatol, 2008. **59**(4): p. 633-53.
24. Lambova, S.N. and S.I. Kuzmanova, *Raynaud's phenomenon in common rheumatic diseases*. Folia Med (Plovdiv), 2006. **48**(3-4): p. 22-8.
25. Bickel, K.D., *Carpal tunnel syndrome*. J Hand Surg Am, 2010. **35**(1): p. 147-52.
26. Schwarz, A., et al., *[Carpal tunnel syndrome, a late complication in chronic hemodialysis]*. Dtsch Med Wochenschr, 1984. **109**(8): p. 285-9.
27. Calguneri, M., et al., *Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: results of a university hospital of 526 patients in Turkey*. Clin Exp Rheumatol, 2006. **24**(3): p. 305-8.
28. Chung, M.S., H.S. Gong, and G.H. Baek, *Prevalence of Raynaud's phenomenon in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome*. J Bone Joint Surg Br, 1999. **81**(6): p. 1017-9.
29. Garland, H., J.P. Bradshaw, and J.M. Clark, *Compression of median nerve in carpal tunnel and its relation to acroparaesthesiae*. Br Med J, 1957. **1**(5021): p. 730-4.
30. Kendall, D., *Aetiology, diagnosis, and treatment of paraesthesiae in the hands*. Br Med J, 1960. **2**(5213): p. 1633-40.
31. Palmer, K., et al., *Repeatability and validity of an upper limb and neck discomfort questionnaire: the utility of the standardized Nordic questionnaire*. Occup Med (Lond), 1999. **49**(3): p. 171-5.
32. Tobon, G.J., P. Youinou, and A. Saraux, *The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis*. Autoimmun Rev, 2010. **9**(5): p. A288-92.
33. Feigenbaum, S.L., A.T. Masi, and S.B. Kaplan, *Prognosis in rheumatoid arthritis. A longitudinal study of newly diagnosed younger adult patients*. Am J Med, 1979. **66**(3): p. 377-84.
34. Carroll, G.J., K. Withers, and C.E. Bayliss, *The prevalence of Raynaud's syndrome in rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 1981. **40**(6): p. 567-70.
35. Alexiou, I., et al., *Anti-cyclic citrullinated peptide-2 (CCP2) autoantibodies and extra-articular manifestations in Greek patients with rheumatoid arthritis*. Clin Rheumatol, 2008. **27**(4): p. 511-3.
36. Calderon, J., et al., *Clinical profiles of patients with antibodies to nuclear ribonucleoprotein*. Clin Rheumatol, 1984. **3**(4): p. 483-92.
37. Drosos, A.A., et al., *Rheumatoid arthritis in Greek and British patients. A comparative clinical, radiologic, and serologic study*. Arthritis Rheum, 1992. **35**(7): p. 745-8.
38. Grassi, W., et al., *Raynaud's phenomenon in rheumatoid arthritis*. Br J Rheumatol, 1994. **33**(2): p. 139-41.
39. Hantzel, H., et al., *[Diagnostic and prognostic significance of so-called rheumatoid vasculitis--2]*. Z Gesamte Inn Med, 1986. **41**(6): p. 162-6.
40. Hernandez-Molina, G., et al., *Similarities and differences between primary and secondary Sjogren's syndrome*. J Rheumatol, 2010. **37**(4): p. 800-8.
41. Hong, P., et al., *Erectile dysfunction associated with scleroderma: a case-control study of men with scleroderma and rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 2004. **31**(3): p. 508-13.
42. Janssens, X., et al., *Disease manifestations of progressive systemic sclerosis: sensitivity and specificity*. Clin Rheumatol, 1987. **6**(4): p. 532-8.
43. Lekakis, J., et al., *Cold-induced coronary Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis*. Clin Exp Rheumatol, 1998. **16**(2): p. 135-40.

44. Mathews, J.L., et al., *Spontaneous nasal septal perforation in patients with rheumatoid arthritis*. Clin Rheumatol, 1983. **2**(1): p. 13-8.
45. Meyer, M.F., et al., *Microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis assessed by laser Doppler anemometry: relationship to soluble adhesion molecules and extraarticular manifestations*. Rheumatol Int, 2007. **28**(2): p. 145-52.
46. Mourao, A.F., et al., *An analysis of joint replacement in patients with systemic lupus erythematosus*. Lupus, 2009. **18**(14): p. 1298-302.
47. Moutsopoulos, H.M., et al., *Differences in the clinical manifestations of sicca syndrome in the presence and absence of rheumatoid arthritis*. Am J Med, 1979. **66**(5): p. 733-6.
48. Nishikai, M., G. Asaba, and M. Homma, *Rheumatoid esophageal disease*. Am J Gastroenterol, 1977. **67**(1): p. 29-33.
49. Nishimura, S., et al., *Positivity for antinuclear antibody in patients with advanced rheumatoid arthritis*. Acta Med Okayama, 1996. **50**(5): p. 261-5.
50. Pal, B., et al., *A study of headaches and migraine in Sjogren's syndrome and other rheumatic disorders*. Ann Rheum Dis, 1989. **48**(4): p. 312-6.
51. Pope, J.E., et al., *The temporal relationship of Raynaud's phenomenon and features of connective tissue disease in rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 2008. **35**(12): p. 2329-33.
52. Rossol, M., et al., *Negative association of the chemokine receptor CCR5 d32 polymorphism with systemic inflammatory response, extra-articular symptoms and joint erosion in rheumatoid arthritis*. Arthritis Res Ther, 2009. **11**(3): p. R91.
53. Saraux, A., et al., *Raynaud's phenomenon in rheumatoid arthritis*. Br J Rheumatol, 1996. **35**(8): p. 752-4.
54. Saraux, A., et al., *Antiphospholipid antibodies and Raynaud's phenomenon in rheumatoid arthritis*. Clin Exp Rheumatol, 1998. **16**(3): p. 351.
55. Tansey, R.J., E.A. Wragg, and A.L. Herrick, *Raynaud's phenomenon and hand function in patients with rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 2010. **37**(6): p. 1358-9.
56. Tishler, M., et al., *Sjogren's syndrome in Israel: primary versus secondary disease*. Clin Rheumatol, 1994. **13**(3): p. 438-41.
57. Wagner, U., et al., *Clonally expanded CD4+CD28null T cells in rheumatoid arthritis use distinct combinations of T cell receptor BV and BJ elements*. Eur J Immunol, 2003. **33**(1): p. 79-84.
58. Youinou, P., et al., *Antikeratin antibodies in serum and synovial fluid show specificity for rheumatoid arthritis in a study of connective tissue diseases*. Ann Rheum Dis, 1985. **44**(7): p. 450-4.
59. Zimmermann, C., et al., *The concurrence of rheumatoid arthritis and limited systemic sclerosis: clinical and serologic characteristics of an overlap syndrome*. Arthritis Rheum, 1998. **41**(11): p. 1938-45.
60. Piazza, G. and M.A. Creager, *Thromboangiitis obliterans*. Circulation, 2010. **121**(16): p. 1858-61.
61. Hill, G.L., et al., *The Buerger syndrome in Java. A description of the clinical syndrome and some aspects of its aetiology*. Br J Surg, 1973. **60**(8): p. 606-13.
62. Jimenez-Paredes, C.A., et al., *Buerger's disease at the 'San Juan De Dios' Hospital, Santa Fe De Bogota, Colombia*. Int J Cardiol, 1998. **66** Suppl 1: p. S267-72.
63. Olin, J.W., et al., *The changing clinical spectrum of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease)*. Circulation, 1990. **82**(5 Suppl): p. IV3-8.
64. Salimi, J., et al., *Clinical characteristics of Buerger's disease in Iran*. J Coll Physicians Surg Pak, 2008. **18**(8): p. 502-5.
65. Stvrtinova, V., et al., *90 years of Buerger's disease--what has changed?* Bratisl Lek Listy, 1999. **100**(3): p. 123-8.
66. Takaro, T. and E.A. Hines, Jr., *Digital arteriography in occlusive arterial disease and clubbing of the fingers*. Circulation, 1967. **35**(4): p. 682-9.
67. Van Damme, H., et al., *Thrombangiitis obliterans (Buerger's disease): still a limb threatening disease*. Acta Chir Belg, 1997. **97**(5): p. 229-36.

68. Wysokinski, W.E., et al., *Sustained classic clinical spectrum of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease)*. *Angiology*, 2000. **51**(2): p. 141-50.
69. Liberati, A., et al., *The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration*. *Ann Intern Med*, 2009. **151**(4): p. W65-94.
70. Berner, M.M., et al., *[The concept of "evidence-based medicine" in psychiatry. A path to a more rational psychiatry?]*. *Nervenarzt*, 2000. **71**(3): p. 173-80.
71. Komossa, K., et al., *[Therapeutic decisions based on meta analyses]*. *Psychiatr Prax*, 2008. **35**(8): p. 373-5.
72. Jadad, A.R., et al., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?* *Control Clin Trials*, 1996. **17**(1): p. 1-12.
73. Moher, D., A. Jones, and L. Lepage, *Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: a comparative before-and-after evaluation*. *JAMA*, 2001. **285**(15): p. 1992-5.
74. Maher, C.G., et al., *Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials*. *Phys Ther*, 2003. **83**(8): p. 713-21.
75. Galbraith, R., *Graphical display of estimates having differing standard errors*. *Technometrics*, 1988. **30**(3): p. 271–281.
76. Egger, M., et al., *Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test*. *BMJ*, 1997. **315**(7109): p. 629-34.
77. Higgins, J.P. and S.G. Thompson, *Quantifying heterogeneity in a meta-analysis*. *Stat Med*, 2002. **21**(11): p. 1539-58.
78. Taeymans, J.S., S.; Hilfiker, R., *Understanding Systematic Reviews and Meta-Analyses in a Physiotherapeutic Context*. *Physioscience*, 2011. **7**: p. 168-174.
79. Schlattmann, P., *Medical applications of finite mixture models*. 2009, Berlin: Springer.
80. Thompson, S.G. and J.P. Higgins, *How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted?* *Stat Med*, 2002. **21**(11): p. 1559-73.
81. Venables WN, R.B., *Modern Applied Statistics with S*. 4th edition ed. 2002: Springer.
82. Schlattmann, P., *Finite Mixture models and metaanalysis tools-based on C.A.MAN*. 2008.
83. Schwarzer, G., *Meta: meta-analysis with R*. 2010.
84. Lumley, T., *rmeta: Meta-analysis*. 2009.
85. Ripley B, V.B., Hornik K, Gebhardt A, Firth D, *Support Functions and Datasets for Venables and Ripley's MASS*. 2011.

3. Ausweisung des Eigenanteils

Der Promovend hatte folgenden Anteil an den eingereichten Publikationen:

3.1 Publikation 1

Hartmann P, Mohokum M, Schlattmann P.

The association of Raynaud's syndrome with rheumatoid arthritis - a meta-analysis

Clin Rheumatol. 2011 Aug;30(8):1013-9. Epub 2011 Apr 2.

Anteil des Promoventen: 90 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Konzeption des Arbeitsplans (100%) , Literaturrecherche (100%), statistische Auswertung der Daten (80%), Verfassen der Publikation (80%), Reviewprozess (90%)

3.2 Publikation 2

Hartmann P, Mohokum M, Schlattmann P.

The association of Raynaud's syndrome with Thromboangiitis obliterans: a meta-analysis

Angiology. 2011 Jul 6. [Epub ahead of print]

Anteil des Promoventen: 90 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Konzeption des Arbeitsplans (100%) , Literaturrecherche (100%), statistische Auswertung der Daten (80%), Verfassen der Publikation (80%), Reviewprozess (90%)

3.3 Publikation 3

Hartmann P, Mohokum M, Schlattmann P.

The association of Raynaud's syndrome with carpal tunnel syndrome: a meta-analysis

Rheumatol Int. 2011 Sep 7. [Epub ahead of print]

Anteil des Promoventen: 90 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Konzeption des Arbeitsplans (100%) , Literaturrecherche (100%), statistische Auswertung der Daten (80%), Verfassen der Publikation (80%), Reviewprozess (90%)

Peter Hartmann (Promovend)

Prof. Dr. med. Peter Schlattmann (Betreuer)

4. Ausgewählte Publikationen als Promotionsleistung

4.1 Publikation 1

Hartmann P, Mohokum M, Schlattmann P. The association of Raynaud's syndrome with rheumatoid arthritis - a meta-analysis. Clin Rheumatol. 2011 Aug;30(8):1013-9. Epub 2011 Apr 2.

4.2 Publikation 2

Hartmann P, Mohokum M, Schlattmann P. The association of Raynaud's syndrome with Thromboangiitis obliterans: a meta-analysis. *Angiology*. 2011 Jul 6. [Epub ahead of print]

4.3 Publikation 3

Hartmann P, Mohokum M, Schlattmann P. The association of Raynaud's syndrome with carpal tunnel syndrome: a meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2011 Sep 7. [Epub ahead of print]

5. Tabellarischer Lebenslauf

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

6. Publikationsliste

2012:

Mohokum M, **Hartmann P**, Schlattmann P. The association of Raynaud's syndrome with interferons: a meta-analysis. *International Angiology* 2012 Oct;31(5):408-13.

Mohokum M, **Hartmann P**, Schlattmann P. The association of Raynaud's syndrome with cisplatin-based chemotherapy - a meta-analysis. *European journal of internal medicine* 2012 Oct;23(7):594-8. doi: 10.1016/j.ejim.2012.03.016. Epub 2012 Apr 21

Hartmann P, Mohokum M, Sitter H, Wolf U. Wirkung von stochastischer Resonanztherapie bei Patienten mit peripherer Neuropathie. *Physioscience*. 2012; 8(1): 6-13.

Mohokum M, **Hartmann P**, Schlattmann P. The Association of Raynaud Syndrome With β -Blockers: A Meta-Analysis. *Angiology*. 2012 Jan 20. [Epub ahead of print]

2011:

Hartmann P, Mohokum M, Schlattmann P. The association of Raynaud's syndrome with carpal tunnel syndrome: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2011 Sep 7. [Epub ahead of print]

Hartmann P, Mohokum M, Schlattmann P. The association of Raynaud's syndrome with Thromboangiitis obliterans: a meta-analysis. *Angiology*. 2011 Jul 6. [Epub ahead of print]

Hartmann P, Mohokum M, Schlattmann P. The association of Raynaud's syndrome with rheumatoid arthritis - a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2011 Aug;30(8):1013-9. Epub 2011 Apr 2.

7. Selbstständigkeitserklärung

Ich, Peter Hartmann, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: "Risikofaktoren des Raynauds Syndroms in einer metaanalytischen Betrachtung" 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:

8. Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt meinem Betreuer Prof. Dr. Peter Schlattmann, für die Überlassung des Themas dieser Dissertation, das entgegengebrachte Vertrauen und die gewährte Unterstützung während der gesamten Bearbeitung.

Mein Dank geht ebenso an Prof. Dr. Heinz Heidrich († am 19. April 2011), dessen Spezialgebiet das Raynaud-Syndrom war. Er war Initiator dieser Arbeit und stets ein kompetenter und hilfreicher Ansprechpartner.

Des Weiteren möchte ich meinem Kollegen und Freund Melvin Mohokum für die tatkräftige und fortwährende Unterstützung während meiner Forschungstätigkeit danken.

Auch möchte ich auf dieser Weise meiner Lebensgefährtin Kristina Meng für ihre Unterstützung bei den Englischübersetzungen danken und dafür, dass sie mir die Zeit gab, die Arbeit fertig zustellen.

Nicht zuletzt gilt mein herzlichster Dank meinen Eltern, ohne die ein Bachelor- und ein Master Abschluss und somit auch diese Doktorarbeit nicht möglich gewesen wäre.