

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

Das Raynaud-Phänomen

Hirschl M

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2004; 11

(3), 90-99

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Das Raynaud-Phänomen

M. Hirschl

Kurzfassung: Seit der Erstbeschreibung durch Maurice Raynaud ist die beschriebene Pathologie ein Phänomen geblieben. Trotz neuerer Forschungsergebnisse bleiben noch viele Fragen offen.

Dies betrifft die Pathophysiologie der Erkrankung ebenso wie die Frage, wann aus einer funktionellen Störung eine strukturelle Störung (Transition zu SRP) wird. Offen ist auch, wie, wieso und wann aus einem oft „harmlosen“ Symptom eine schwere Erkrankung wird. Unklar ist, welche prognostische Bedeutung das Raynaud-Phänomen bei Kollagenosen hat und warum es einmal Symptom und einmal Vorläufer einer Erkrankung mit Immunpathogenese ist. Fragen bleiben auch

bezüglich der Therapie, sowohl des PRP als auch des SRP, offen. Für Patienten mit PRP kann man selten eine wirklich suffiziente Therapie anbieten, die Therapie des SRP wird noch durch die oft nicht behandelbare zugrundeliegende Erkrankung verkompliziert.

Abstract: Raynaud's Phenomenon. Ever since Maurice Raynaud first described the circulatory disturbance of the fingers, it has remained a phenomenon. Despite research has produced many new results, there are many questions that remain to be answered. This mainly concerns the pathophysiology of the disorder,

as well as the question when a functional disorder becomes a structural disorder (transition to secondary disease). It is also not known why and when a harmless symptom turns into a serious disease. The prognostic significance of RP with connective tissue diseases and why in one case it is a symptom and in another case the precursor of an immunopathogenetic disease is a question that has yet to be answered.

We also have to find answers concerning treatment of both the PRP and the SRP. Patients with a PRP rarely can be offered a sufficient treatment. Treatment of SRP is even more complicated due to the underlying disease. **J Kardiol 2004; 11: 90–99.**

■ Einleitung

Auguste Maurice Raynaud lebte von 1834 bis 1881. Er studierte an der Universität Paris und promovierte 1862 mit dem Thema „De l'asphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités“ [1]. In dieser Dissertation wurden 25 Patienten beschrieben, die retrospektiv als Fälle von primärem und sekundärem Raynaud-Phänomen zu bezeichnen sind. Schon damals zeigte sich der Zusammenhang zwischen akraler Durchblutungsstörung und Kollagenose – ein Patient aus dem von Raynaud beschriebenen Kollektiv verstarb 2 Jahre später mit den typischen klinischen Zeichen der Sklerodermie.

Raynaud selbst stellte Überlegungen bezüglich der Pathogenese an, führte pathologische Studien an Digitalarterien durch, experimentierte mit Unterbrechungen des Sympathikus und kam letztendlich zum Schluß, daß eine lokale Reflexerhöhung – wahrscheinlich durch neurogene Fehlsteuerung – zu einer Vasokonstriktion der Digitalarterien führt. – Ein Pessimist würde behaupten, daß unser Wissen im Jahr 2004 bezüglich der Pathophysiologie des Raynaud-Phänomens nicht essentiell größer geworden ist!

Raynauds wissenschaftliche Arbeiten umfaßten ein weites Feld, von der Behandlung rheumatischer Erkrankungen bis hin zu Thesen über Virusinfektionen. Obwohl er nicht viele Publikationen an die Akademie der Medizin schickte, waren die meisten von substantieller Bedeutung – auch in dieser Beziehung ein Vorbild!

1874 ergänzte er seine Dissertation mit weiteren Fällen und experimentellen Studien, gewann danach zahlreiche wissenschaftliche Preise, wurde Mitglied der Ehrenlegion und, zwei Jahre vor seinem Tod, Mitglied der Akademie der Medizin in Paris [2].

Der Ausdruck „Raynaud-Phänomen“ wurde erstmals 1896 von Sir Jonathan Hutchinson in die Literatur eingeführt, nachdem er die englische Übersetzung der Arbeiten Raynaud's ge-

lesen hatte. Hutchinson erkannte als Erster, daß das Raynaud-Phänomen Ausdruck verschiedenster Pathologien sein kann.

Allen und Brown definierten das primäre Raynaud-Phänomen im Jahre 1932, wobei sich die Kriterien bis heute nicht wesentlich verändert haben [3].

■ Definition

Unter dem Raynaud-Phänomen (RP) versteht man anfallsartige, reversible, vasospastische Ischämien der Finger und/oder Zehenarterien, die klassischerweise mit initialer Blässe, danach Blauverfärbung (Zyanose) und postischämischer Rötung (Hyperämie) einhergehen.

Das primäre Raynaud-Phänomen (PRP) zeigt anfallsartige Vasospasmen – durch Kälte oder emotionalen Streß ausgelöst – mit symmetrischem Befall der Finger und Manifestation ohne trophische Störungen. Keine bekannte zugrundeliegende Krankheit sowie das Bestehen des RP für zumindest 2 Jahre ohne Auftreten einer solchen sind weitere Kriterien.

Das sekundäre Raynaud-Phänomen (SRP) ist definiert als RP auf Basis einer zugrundeliegenden vasospastischen oder extravaskulären Erkrankung.

■ Prävalenz und Risikofaktoren

Prävalenzdaten sind, je nachdem welche Kollektive untersucht wurden, stark unterschiedlich. Kälte ist der klassische Triggerfaktor. Inwieweit Kälte an sich die Entstehung der Erkrankung beeinflusst, ist schwierig zu beurteilen, es gibt aber doch Studien, die diesen Zusammenhang nahelegen [4]. Die größte vorliegende Studie konnte zeigen, daß ständige subklinische Kälteexposition, wie sie sich häufiger in kälteren Regionen findet, unter Umständen für eine lokale Reaktionsstörung verantwortlich ist. So lag die Prävalenz für RP in Tarentaise in Savoyen, einer Ortschaft in Frankreich mit einer durchschnittlichen Jännertemperatur von $-0,4\text{ }^{\circ}\text{C}$, zwischen 12 % bei Männern und 20 % bei Frauen, dagegen in Charleston, South Carolina, zwischen 4 % bei Männern und 6 % bei Frauen. Interessanterweise war die Mehrheit der Raynaud-positiven Personen in den wärmeren Orten ursprünglich in

Aus der Abteilung für Angiologie, Hanuschkrankenhaus, Wien

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Doz. Dr. med. Mirko Hirschl, Abteilung für Angiologie, Hanuschkrankenhaus, Heinrich Collinstr. 30, A-1140 Wien; E-Mail: mirko.hirschl@wggk.sozvers.at

kälteren Klimazonen aufgewachsen [5]. Das unterstreicht, daß Kälte als ätiologischer Faktor eine Rolle spielt und die alte These des „local fault“ in der Pathogenese des RP eine Rolle spielen dürfte [5].

Als weitere prädisponierende Faktoren konnten weibliches Geschlecht, die Verwendung vibrierender Werkzeuge, ein niedriger BMI und häufiges außer Haus gehen in dieser Studie etabliert werden. Auch koronare Herzkrankheit [6] und geringere Schulbildung bei Männern (= höhere Wahrscheinlichkeit von exponierten Arbeiten) beeinflussen, so wie die Familienanamnese, die Prävalenz des RP [5].

Weitere Prävalenzdaten finden sich in einer Population von griechischen Universitätsangestellten (Männer 5,2 %, Frauen 6,4 %). Als prädisponierender Faktor fand sich Migräne [7]. Eine Studie aus England (Patienten in Allgemeinpraxen) zeigte bei über 1500 Patienten eine Prävalenz von 11 % bei Männern und von 19 % bei Frauen [8].

In jener Population, die in der Framingham-Studie untersucht wurde, war bei über 4000 Patienten die Prävalenz bei Männern 8,1 % und bei Frauen 9,6 %; prädisponierende Faktoren waren Hypotonie, koronare Herzkrankheit, Nikotinabusus und Diabetes [9].

Eine randomisierte Studie zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen in Estland zeigte Prävalenzdaten zwischen 8 und 13 % bei Männern und zwischen 8 und 11 % bei Frauen. Als prädisponierende Faktoren wurden Familienanamnese, Erfrierungen, Rauchen und niedriger BMI beschrieben [10].

Höhere Prävalenzdaten finden sich in Risikogruppen wie bei Arbeitern mit vibrierenden Werkzeugen (ca. 15 %), Bauarbeitern (20 %), Forstarbeitern (40 %), Arbeitern in Erzbergwerken (50 %) sowie bei Arbeitern mit Preßluftschlämmern (53 %) oder Anklöpfermaschinen (50–74 %) [11–13].

■ Ätiologie und Pathophysiologie

Die Ätiologie des RP ist immer noch unbekannt. Eine Vielzahl von Erkrankungen bildet die Grundlage für das SRP (Tab. 1). Auf das Problem, daß das RP oft der Vorläufer für manche der in Tabelle 1 angeführten Erkrankungen ist, wird später eingegangen.

Das RP ist mit derart vielen pathologischen Konditionen assoziiert, daß ein einheitliches pathophysiologisches Muster unwahrscheinlich ist – dies gilt auch für das PRP. Der Regulationsmechanismus, der schließlich zum pathologischen Vasospasmus führt, enthält viele Komponenten und komplexe Interaktionen zwischen Endothel, glatten Muskelzellen sowie autonomer und sensorischer Innervation. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen endothelgesteuerter und endothelunabhängiger Vasoregulation [2].

■ Endothelabhängige Vasoregulation

Für die Vasodilatation sind in erster Linie Prostaglandine und Nitritoxide verantwortlich, für die Vasokonstriktion Endothelin-1, CGRP (calcitonin gene related peptide) und Acetylcholin. Die nachfolgend beschriebenen Veränderungen dieser Vasoregulatoren sind differenziert einzuschätzen, sie können sowohl Ursache als auch Begleitphänomen des Vasospasmus und der damit verbundenen Ischämie sein [14].

Die am besten untersuchten Substanzen sind Endothelin-1, ein potenter Vasokonstriktor, und sein Gegenspieler CGRP, ein Vasodilatator. Endothelin-1 ist physiologischerweise nach Kälteexposition erhöht und führt zur Freisetzung von vasodilatatorischen und vasokonstriktiven Mediatoren, wobei die Vasokonstriktion durch Tonuserhöhung der glatten Muskelzellen überwiegt [15]. Bezüglich der Bedeutung bei RP gibt es unterschiedliche Daten: Sowohl bei PRP als auch bei SRP finden sich erhöhte Endothelin-1-Spiegel, basal und nach Kälteexposition [16, 17]. Allerdings wurden diese Ergebnisse durch andere Publikationen widerlegt [18]. Eine rezente Studie untersuchte Patienten mit PRP und SRP, wobei morphologische und funktionelle Kriterien keinen Unterschied zeigten. Der Plasmaendothelin-1- und der Methylargininspiegel war bei Patienten mit SRP deutlich erhöht [19]. Beide Substanzen sind Inhibitoren des NO-Stoffwechsels und führen zu einer starken Vasokonstriktion. Dies kann bei längerem Bestehen zu einer kontinuierlichen Progression der Erkrankung führen.

CGRP bzw. Anzahl und Verteilung CGRP-empfindlicher Nerven sind bei RP minimiert und unterstützen so die alte These des „local fault“ [20]. Als Folge kommt es zum Ausfall der endothelabhängigen Vasodilatation und dadurch auch zum Ausfall der kälteinduzierten Vasodilatation (die physiologisch nach der primären Vasokonstriktion auftritt).

Eine quantifizierbare Störung des NO-Stoffwechsels konnte bei RP nicht dokumentiert werden.

In Konklusion scheinen endothelabhängige Mechanismen nicht primär für die Auslösung des RP verantwortlich zu sein, spielen aber bei einem geschädigten Endothel des Patienten mit SRP im Sinne eines *circulus vitiosus* eine wichtige Rolle. Das zerstörte Endothel setzt vasospastische Substanzen frei, gemeinsam mit der Dauerkontraktion der Muskelzellen und lokaler Gerinnungsstörung kommt es zur progredienten Gefäßschädigung.

■ Endothelunabhängige Vasoregulation

Die Hautdurchblutung beim Menschen zeigt das einmalige Phänomen der Versorgung durch 2 Fasern des Sympathikus: Neben den wohlbekannten sympathisch-adrenergen vasokonstriktorischen Nerven gibt es auch vasodilatatorische Fasern. Weiters gibt es in der nichtbehaarten Haut viel weniger AV-Anastomosen, sodaß die Thermoregulation in erster Linie neural gesteuert wird [21]. Bei RP ist der vasokonstriktorische Teil des Sympathikus dauerhaft aktiv bzw. ist die Ansprechschwelle, vor allem der Alpha-2-adrenergen Rezeptoren, er-

Tabelle 1: Ursachen des SRP

Vaskuläre Ursachen	Extravaskuläre Ursachen
<ul style="list-style-type: none"> • Periphere arterielle Verschlusskrankheit • Kollagenosen <ul style="list-style-type: none"> – Periarteriitis nodosa – Lupus erythematoses – Wegener-Granulomatose – Progressive Sklerodermie – CREST-Syndrom – Sharp-Syndrom – Dermatomyositis • Dupuytren-Kontraktur • Vibrations- und Anklöpfertraumen 	<ul style="list-style-type: none"> • Neurologische Erkrankungen • Multiple Sklerose • Polimyelitis • Schultergürtelsyndrome • Wirbelsäulenerkrankungen • Hämatologische Erkrankungen • Intoxikationen • Medikamente • Paraneoplasien

niedrigt. Alpha-1-Rezeptoren spielen keine Rolle, da Kältereize nur die Sensitivität der Alpha-2-Rezeptoren steigern. Durch medikamentöse Hemmung mit Alpha-2-Rezeptoren-Blockern kann die digitale Durchblutung gesteigert werden.

Im Blut zirkulierende Faktoren, wie von-Willebrand-Faktor [22], Aktivatoren des fibrinolytischen Systems [23] und Homocystein [24] zeigen Zusammenhänge mit Schweregraden des RP. Auch die Plättchenaktivierung ist gesteigert, es finden sich erhöhte Thromboxan-A2-Spiegel, allerdings nicht bei PRP, sondern nur in schweren Fällen von SRP. Dies ist ein Hinweis darauf, daß es sich hier wahrscheinlich um Epiphänomene handelt, die nicht Ursache, sondern Resultat der Vasospasmen sind [25]. Das RP führt zu einem rezidivierenden Reperfusionssyndrom mit entsprechender Bildung von O₂-Radikalen, die die vasospastische Endothelreaktion triggern.

■ Nichtvaskuläre Faktoren

Eine familiäre Häufung ist nachgewiesen. Patienten mit RP haben in ihrer Familie eine signifikant höhere Prävalenz der Erkrankung, als die Familien der Lebenspartner, die als Kontrollgruppe dienten [26].

Weitere extravaskuläre Faktoren, beruhend auf der Tatsache, daß das RP häufiger bei Frauen vorkommt und die stärksten Symptome zwischen Menarche und Menopause liegen, dürften weibliche Sexualhormone und Menstruationszyklus sein. Eine Studie an fast 500 Patientinnen mit postmenopausaler Hormonersatztherapie zeigte die höchste Prävalenz an RP bei Frauen, die Östrogene alleine nahmen, dagegen war die Prävalenz von RP bei Frauen ohne Substitutionstherapie

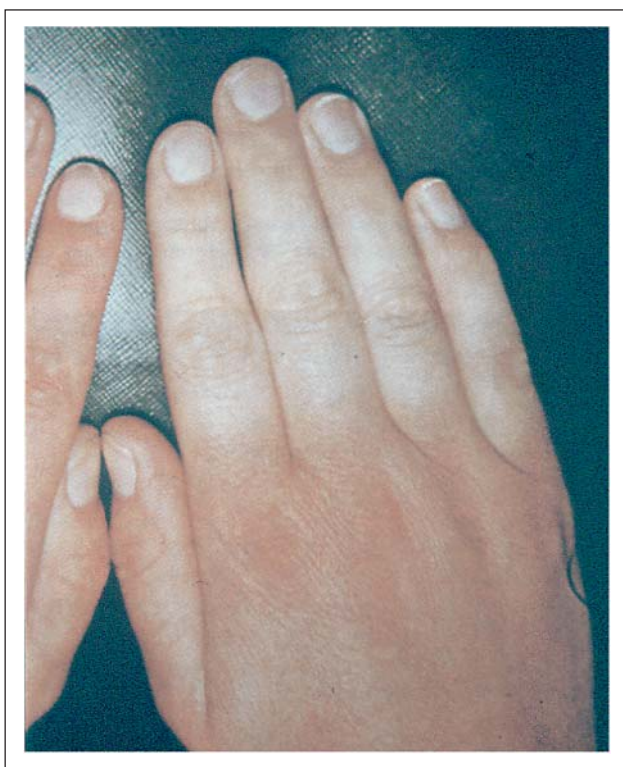


Abbildung 1: Primäres Raynaud-Phänomen – vasospastische Attacke

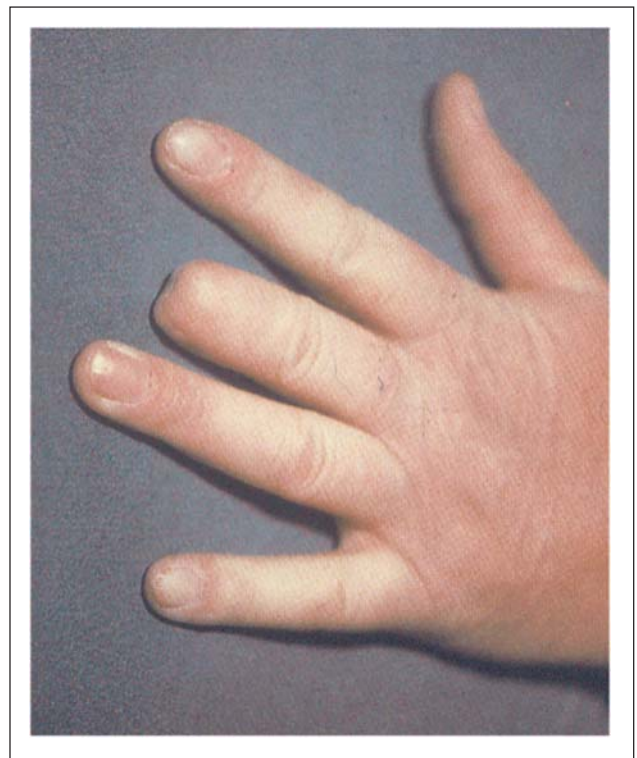


Abbildung 2: Sekundäres Raynaud-Phänomen bei CREST-Syndrom; St. p. Fingerteilamputation, periphere Läsion, an den erhaltenen Fingern typische Sklerosierungszeichen der Haut

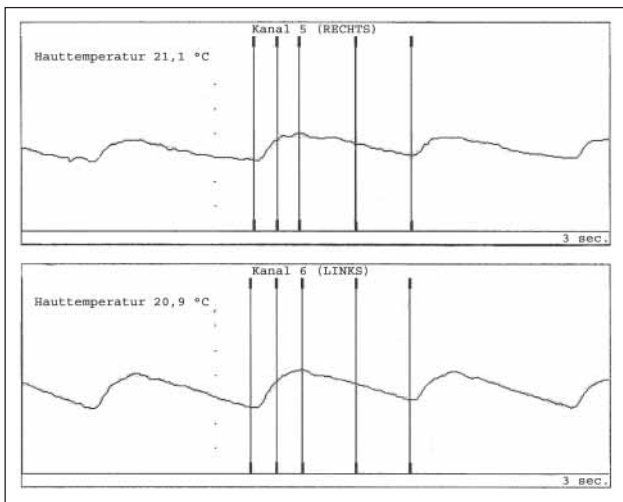


Abbildung 3a: Finger III re und li: Spontanzillation bei Vasospasmus

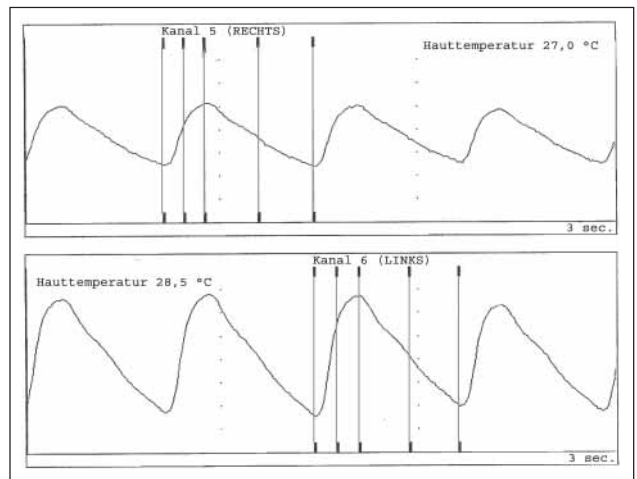


Abbildung 3b: Finger III re und li: Normalisierung der Oszillation nach Gabe von Nitrolingual

und Frauen, die Östrogen und Progesteron erhielten, fast gleich hoch und signifikant geringer (8 % vs. 19 %) [27].

Es gibt zunehmende Evidenz, daß genetische Faktoren bei der Entwicklung der Sklerodermie, aber auch beim RP eine Rolle spielen. Studien belegen eine Assoziation mit bestimmten HLA-Typen und Sklerodermie sowie eine noch strengere Korrelation mit dem Auftreten bestimmter Antikörperkonstellationen [28].

Neuere Untersuchungen zeigen bei Genomanalysen 5 Kandidatengene, die möglicherweise eine erhöhte genetische Empfindlichkeit für ein PRP repräsentieren [29].

Klassische Risikofaktoren der Arteriosklerose dürften keinen Einfluß auf die Entwicklung des RP haben, am besten untersucht ist der Zusammenhang zwischen RP und Nikotinabusus. Eine schwedische Studie an Frauen zeigte keinen Zusammenhang, eine Studie in Estland dagegen fand eine signifikante Assoziation bei Frauen, nicht aber bei Männern. Insgesamt gesehen dürfte Nikotin die Symptome des RP verschlechtern, aber nicht als Risikofaktor wirken [30].

Was den Einfluß von Alkohol betrifft, so findet sich bei Männern die von der koronaren Herzkrankheit bekannte J-Kurve; moderates Trinken stellt im Vergleich zu Abstinenz einen gewissen protektiven Faktor dar [30].

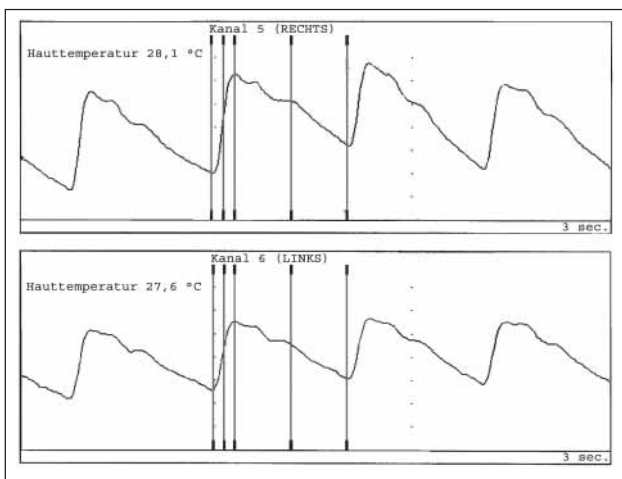


Abbildung 4a: Finger III re und li: Normalisierung nach Wärmebad

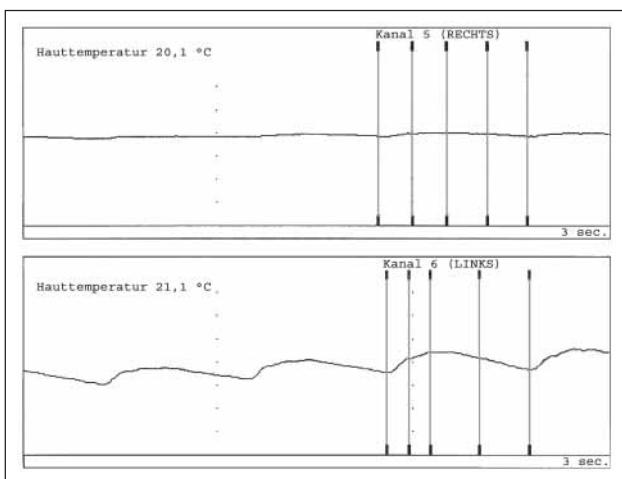


Abbildung 4b: 20 Minuten nach Kälteexposition: re Nulllinie, li beginnende Normalisierung; Ausdruck einer pathologischen Kältereaktion re > li

■ Diagnostik

Eine ausführliche Anamnese ist wichtig, da diese Hinweise auf ein SRP aufzeigen kann. Die Anamnese umfaßt Zeitpunkt der Erstmanifestation, Dauer der Erkrankung, Lokalisation der Vasospasmen, Art der Vasospasmen, anfallsauslösende Ursachen, Berufsanamnese (Hobbys nicht vergessen!), Medikamentenanamnese, Blutdruck, Nikotin, Alkohol, Koinzidenz mit anderen vasospastischen Erkrankungen, wie z. B. Prinzmetal-Angina, Migräne, Niederdruckglaukom und M. Crohn (= vasospastisches Syndrom) [31], und Vorhandensein von arteriosklerotischen Erkrankungen.

Weitere Fragen betreffen andere Ursachen des RP (siehe Tabelle 1).

Das klinische Bild ist typisch, betrifft in der Mehrzahl junge Frauen und beinhaltet neben einer allgemeinen Kälteempfindlichkeit das Auftreten von Ischämieattacken mit (nicht immer typischer) Sequenz von Blässe, Zyanose und schmerzhafter Rötung. Betroffen sind die Finger 2 bis 5 symmetrisch (Abb. 1). Ein anderes klinisches Bild ist verdächtig für SRP.

Die klinische Untersuchung umfaßt Pulspalpation, Durchführung eines Allen-Tests, Inspektion von Händen und Füßen auf Anzeichen wie teigige Schwellung und diffuse Ödeme, Induration und Sklerosierung der Finger, Sklerodaktylie und Inspektion auf Läsionen wie Rattenbißnekrosen oder andere Ischämiezeichen (Abb. 2). Die Inspektion auf Hautveränderungen sollte sich auch auf andere Lokalisationen erstrecken, weiters sind Fragen nach extraintestinalen Manifestationen, wie z. B. Schluckstörungen, Veränderung von Speichel- oder Tränendrüsensekretion, Manifestationen am Bewegungsapparat und anderen spezifischen Symptomen erforderlich.

Die klinische Symptomatik ist so typisch, daß im Grunde genommen auf eine apparative Diagnostik der Vasospasmen verzichtet werden kann. Die apparative Diagnostik dient zur Dokumentation und Verlaufskontrolle sowie zur Ausschlussdiagnostik von SRP. Sie umfaßt folgende Schritte:

1. Dopplersonographie und Druckmessung bds. an A. brachialis, radialis und ulnaris.
2. Akrale Durchblutungsmessung an allen Fingern beider Hände in Ruhe und in Provokationsstellungen (Schultergürtelmanöver zur Diagnostik eines neurovaskulären Schultergürtelsyndroms).

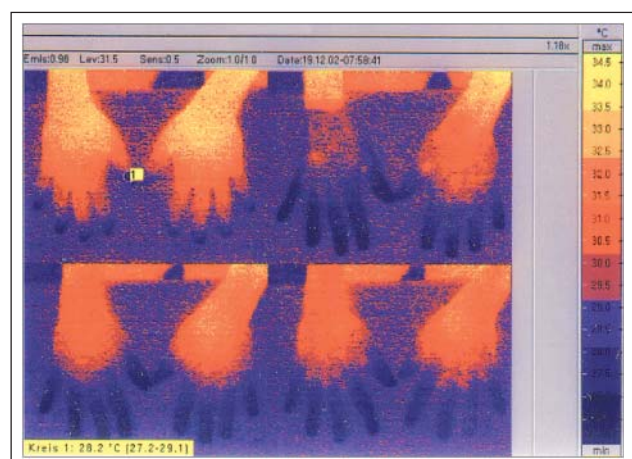


Abbildung 5: Pathologische Infrarot-Thermographie bei PRP

Die erwähnten Methoden dienen in erster Linie zum Ausschluß einer Makroangiopathie (periphere arterielle Verschlusskrankheit, Thrombangitis obliterans, embolische Verschlüsse).

Zur Verfügung stehen oszillographische und plethysmographische Techniken. Persistiert ein pathologischer akraler Befund auch nach Gabe eines Vasodilatators, ist dies ein Hinweis auf manifeste Arterienverschlüsse (bei funktionellem Vasospasmus normalisiert sich die oszillographische Kurve meistens). Invasive Verfahren, wie die digitale Subtraktionsangiographie mit selektiver Darstellung der Peripherie (oft als Pharmakoangiographie), werden in der Basisdiagnostik selten angewandt. Die Angiographie ist zur Emboliequellendiagnostik (z. B. Wandveränderungen und Auflagerungen an der A. subclavia bei Thoracic-outlet-Syndrom), zur Verifizierung peripherer Embolien und teilweise zur morphologischen Differentialdiagnostik von Digitalarterienveränderungen (Thrombangitis obliterans) nützlich. Auch in diesem Gefäßbezirk besteht eine Konkurrenzsituation zur farbkodierten Duplexsonographie, wobei systematische Studien, welche Methode überlegen ist, nicht vorliegen. Eine rezente angiographische Studie beschreibt überraschend häufige Prävalenzen von arteriosklerotischen Läsionen bei jungen Patienten mit RP und Hypercholesterinämie [32].

Provokationstests

Provokationstests sind deshalb notwendig, da bei der klinischen Untersuchung Vasospasmen meist nicht provoziert werden können. Für den klinischen Alltag gibt es keine einheitli-

chen Richtlinien bezüglich Methodik sowie Art und Dauer der Kälteexposition. So lange nicht aufwendigere Techniken verwendet werden, wird empfohlen, daß jedes Labor seinen eigenen Standard erhebt. Wir verwenden als Kälteprovokation 5 Minuten Exposition in 12 °C kaltem Wasser; eine Wiedererwärmungszeit länger als 20 Minuten differenziert gut zwischen Raynaud-Patienten und Gesunden (Abb. 3a, b und 4a, b).

Aufwendigere Methoden, die an größeren Kollektiven evaluiert sind, sind die Messung des systolischen Fingerarterien-drucks unter 15 °C Fingerkühlung (5 Minuten), die eine gute Diskriminierung zwischen Gesunden und Raynaud-Patienten ergibt [33], sowie ein von Mahler entwickelter dynamischer kapillarmikroskopischer Test mit lokaler CO₂-Applikation als Kältestimulus. Die kapilläre Flußgeschwindigkeit und die mittlere Flußstopdauer differenzieren zwischen Gesunden und Patienten mit PRP bzw. SRP [34]. Die Laser-Doppler-Flow-Metrie wird in der Routinediagnostik selten angewandt, die Flux-Werte bei Wärme und Kälte geben die Möglichkeit der Differenzierung zwischen Gesunden, PRP und SRP [35].

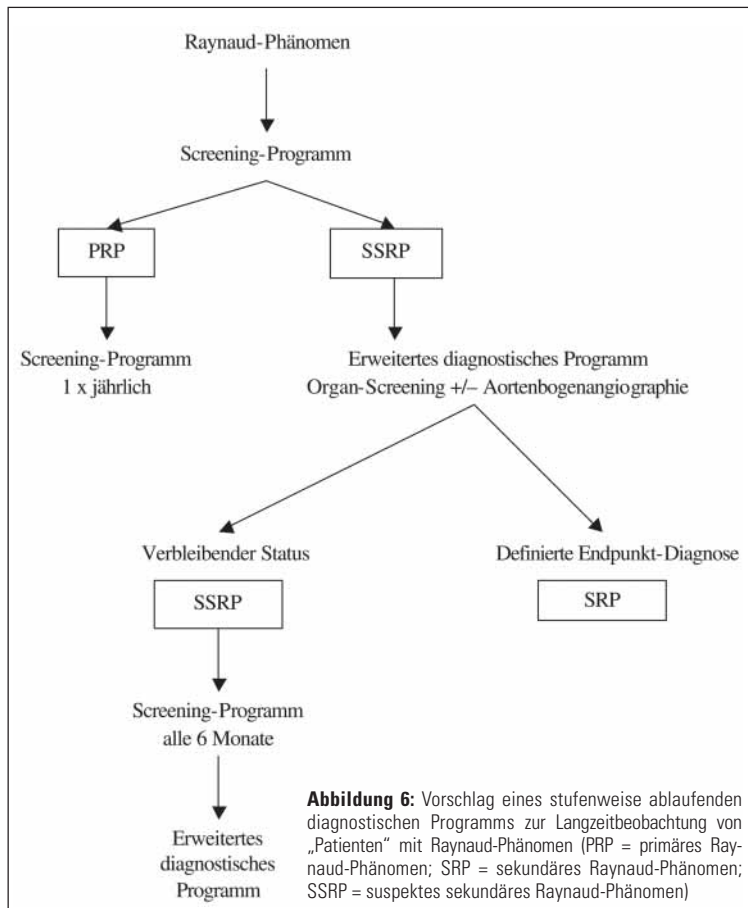
Thermographische Provokationstests werden mit verschiedensten Methoden (Plattenthermographie, Infrarotkameras) durchgeführt (Abb. 5). Sie detektieren Fingerverfärbungen und Hauttemperaturen nach Kälteexposition [36–38]. Die Validität dieser Untersuchungen wird oft kritisch bewertet [39].

Testverfahren zur Differentialdiagnostik primäres/sekundäres Raynaud-Phänomen

In unserer Ambulanz wird seit Jahren ein stufenweises diagnostisches Programm verwendet, das aus einem Screening-Programm und einem erweiterten diagnostischen Programm besteht (Abb. 6). Dieses Procedere bietet den Vorteil, daß die Testvariablen sowohl eine aktuelle Differenzierung zwischen PRP und SRP erlauben, als auch zur Prognose der Transition zu SRP geeignet sind [41].

Das Screening-Programm besteht aus der Erhebung der Anamnese, aus klinischer Untersuchung und aus nichtinvasiver angiologischer Diagnostik wie zuvor beschrieben. Zusätzlich erfolgt eine Vitalmikroskopie der Nagelfalzkapillaren. Die vitalmikroskopischen Befunde werden nach der von Maricq beschriebenen semiquantitativen Klassifikation bewertet [42]. Kapillaroskopische Befunde sind oft auch mit einfachen Mitteln, wie der handgehaltenen Lupe mit 40facher Vergrößerung, zu erheben [43]. Ein typisches sogenanntes Sklerodermiemuster sind dilatierte Kapillaren, Riesenkapillaren abwechselnd mit Arealen normaler Kapillarmorphologie.

Weiters inkludiert das Screening-Programm Röntgenuntersuchungen von Lunge a.p. und seitlich sowie Röntgen beider Hände in dorosovolarer und Zitherspielerprojektion. Es werden blutchemische Befunde erhoben, Entzündungsparameter, komplettes Blutbild, komplette Leber- und Nierenparameter, Elektrophorese, Immunglobuline, Kälteagglutinine, serologische Tests auf rheumatologische Erkrankungen (Waalser-Rose, Rheumafaktor) sowie antinukleäre Antikörpertiter mit Subset-Befunden.



Bei folgenden pathologischen Befunden wird der Patient als Patient mit SSRP eingestuft:

- Verdacht auf Arterienverschlüsse distal des Handgelenks
- Pathologische Röntgenmorphologie (Abb. 7, 8)
- Pathologische Kapillarmikroskopie (Abb. 9–11)
- Pathologische blutchemische Befunde (KBB, Nierenparameter, Rheuma- und Immunerologie, E-Phorese)

Das erweiterte Untersuchungsprogramm besteht aus einem Organ-Screening und/oder einer Aortenbogenangiographie inklusive selektiver Darstellung der Digitalarterien.



Abbildung 7: Lungenröntgen bei Lupus erythematodes (vermehrte Streifenzeichnung perihilär und basal; kleiner sonographisch bestätigter Perikarderguß) – Befund des Screening-Programms: RP = Symptom der Grunderkrankung



Abbildung 8: Handröntgen bei PCP – Befund des Screening-Programms: RP = Symptom der Grunderkrankung

Das Organ-Screening umfaßt 3 × 24 Std.-Harn und quantitative Eiweißbestimmung, Nierensonographie, Ösophagusröntgen (bei Pathologie Ösophagusmanometrie), Speicheldrüsenzintigraphie, transthorakale Echokardiographie, Augenhintergrunduntersuchung und Schirmertest.

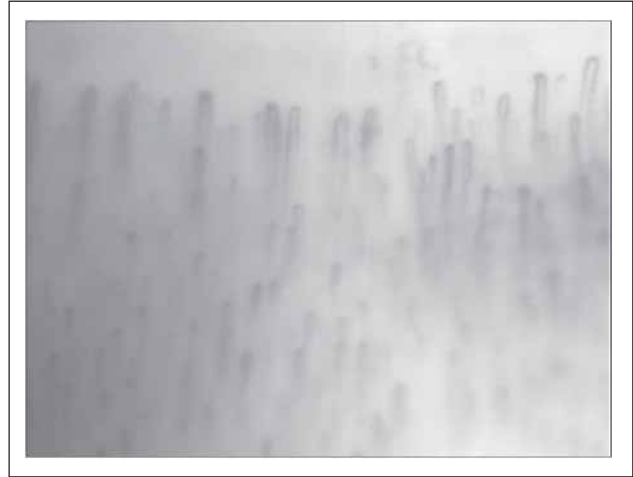


Abbildung 9: Normale Kapillarmorphologie bei PRP

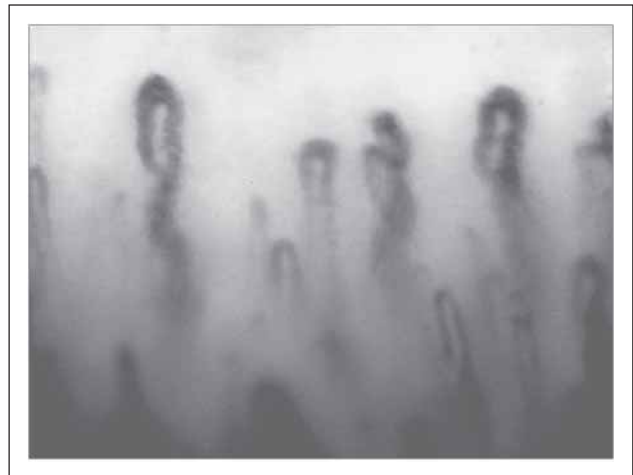


Abbildung 10: Deutlich dilatierte venöse Kapillarschenkel bei SSRP

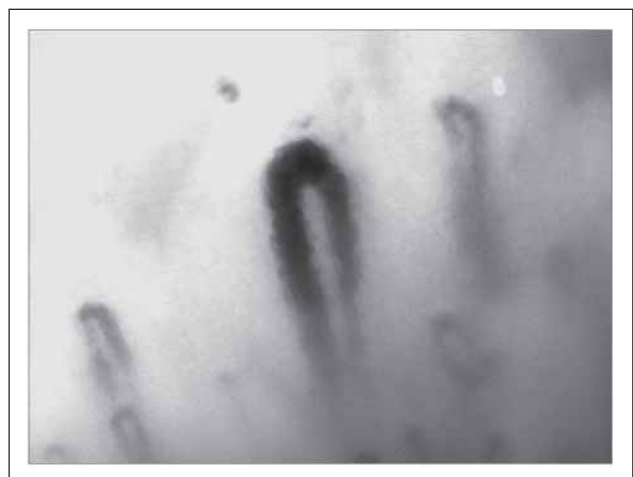


Abbildung 11: Riesenkapillare bei Sklerodermie

■ SRP: Inzidenz und Risikofaktoren

Die Häufigkeit des Auftretens von SRP in Kollektiven, die wegen Raynaud-Symptomatik ärztliche Hilfe aufsuchen, beträgt etwa 1 von 10. Eine Metaanalyse aus 10 Studien mit über 600 Patienten (Tab. 2) beschreibt die Zahl der Transitionen absolut, pro 100 Jahre Beobachtungszeit und pro 100 Jahre Raynaud-Symptomatik [44]. Über 50 % der in der Beobachtungszeit aufgetretenen Diagnosen waren Sklerodermie, gefolgt von MCTD, Sjögren-Syndrom und Lupus erythematoses.

Als Risikofaktoren für das Auftreten von SRP fanden sich in der Metaanalyse – geordnet nach positivem Vorhersagewert – folgende Variablen:

- Pathologische Kapillarmikroskopie
- Pathologische Lungenfunktion
- Klinisch faßbare Veränderungen an den Fingern
- Ösophagusmotilitätsstörung
- Positive antinukleäre Antikörper
- Digitale Ulzerationen

Alle evaluierten Variablen haben eine bessere negative Vorhersagekraft, diese liegt für Hautveränderungen, pathologisches kapillarmikroskopisches Bild und positive antinukleäre Antikörper bei über 90 %.

Das Problem besteht darin, daß das RP sowohl Symptom einer zugrundeliegenden Erkrankung als auch deren Vorläufer sein kann. Letzteres gilt vor allem für Krankheiten mit Immunpathogenese.

In der eigenen Studie [41] fand sich kein einzelner Parameter, der bezüglich Prognose gute Spezifität und auch Sensitivität aufwies, sodaß nur ein Symptomenscore (mehr als 5 pathologische Befunde wie im Diagnostikteil beschrieben) sowohl eine gute Differenzierung zwischen PRP und SRP ermöglicht, als auch eine gute prognostische Aussagekraft bezüglich des Auftretens des SRP erlaubt.

In der Literatur werden viele Einzelparameter als „Risikofaktoren“ für das Auftreten eines SRP beschrieben, wie z. B.

Auftreten der Symptomatik nach dem 4. Lebensjahrzehnt, Attacken mit stark ausgeprägter Symptomatik und vor allem das Auftreten von antinukleären Antikörpern. Unspezifische antinukleäre Antikörper haben eine geringe Bedeutung. Umso höher ist die prognostische Aussagekraft von spezifischen Antikörpern, wie antizentromeren Antikörpern (hohe Assoziation zum CREST-Syndrom), und anderen Antikörpern gegen Autoantigene, wie z. B. SM-Antikörper mit einer hohen Spezifität zur Vorhersage von systemischem Lupus erythematoses und Antitopoisomeraseantikörpern (Skleroderma 70) oder Antikörpern gegen RNA-Polymerase mit hoher Spezifität zur Sklerodermie [45].

Insgesamt gesehen besteht kein Zweifel an der Notwendigkeit, antinukleäre Antikörper bei RP zu bestimmen. Etwa die Hälfte der Patienten mit pathologischem Befund präsentiert sich bei der ersten Untersuchung mit einer immunologischen Erkrankung, die andere Hälfte hat ein wesentlich höheres Risiko, eine solche Erkrankung zu bekommen, als seronegative Kontrollkollektive [46].

Ein aktuelles Problem stellt die immer höhere Sensitivität der neuen Labortests dar, die viel häufiger als früher pathologische Ergebnisse zeigen. Dies macht nicht nur Probleme bei der Vergleichbarkeit von Studien, sondern erschwert auch die Einschätzung niedrigtitriger positiver Antikörper [47].

Charakteristische Befunde in der Kapillarmikroskopie haben – wie vorher beschrieben – hohe Spezifität und hohen positiven Vorhersagewert [47]. Diagnostische Tests mit guter initialer Diskriminierung und prognostischer Bedeutung sind im Diagnostikteil dieses Artikels abgehandelt worden (Messung des digitalen Blutdrucks nach Kälteprovokation, Laser-Doppler, dynamische kapillarmikroskopische Parameter).

Patienten mit RP und peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder Thrombangitis obliterans zeigen einen unterschiedlichen Verlauf gegenüber Patienten mit RP und Immunpathogenese. Bei ersteren ist das RP ein Symptom der zugrundeliegenden Erkrankung, dementsprechend erfolgt die Diagnostik der sekundären Raynaud-Ursache bei der initialen

Tabelle 2: Metaanalyse von 10 Studien – Transition zu SRP (nach [44])

Quelle [#]	Ranking ⁺	Patienten (n)	♂/♀ (n)	Durchschnittsalter (J) bei Erstauftreten des RP	Durchschnittsalter (J) bei Studieneintritt	Studiendauer, Follow-up-Jahre	Jahre mit RP vor Studieneintritt	Transitionen (n)	Transitionen (n)/100 J Follow-up	Transitionen (n)/100 J RP
Kallenberg et al. [26]	92	64	26/38	22,6	43,9	6,0	21,3	10	2,6	0,6
Hirschl & Kundi [31]	92	96	17/79	45,7	50,5	3,7	4,8	3	0,8	0,4
FitzGerald et al. [27]	90	58	10/84	35,6	42,8	2,7	7,2	11	7,0	1,9
Wollersheim et al. [24]	84	75	15/60	31,3	39,2	3,5	7,9	16	6,1	1,9
Gentric et al. [23]	82	25	7/18	37,7	42,1	4,0	4,4	1	1,0	0,5
Harper et al. [30]	76	56	–	–	–	2,1	6,8	8	6,9	1,6
Gerbracht et al. [29]	70	87	9/78	30,2	35,3	3,7	5,1	4	1,2	0,5
Weiner et al. [22]	68	77	9/68	30,8	36,8	4,0	6,0	7	2,3	0,9
Priollet et al. [28]	63	73	8/65	31,3	41,5	4,7	10,2	14	4,1	1,3
Zufferey et al. [25]	54	28	6/22	40,6	52,7	6,5	12,1	7	3,8	1,3
Mittelwert ± SD od. Gesamt	77,1 ± 13,1	639	107/476	33,6 ± 6,8	42,1 ± 5,8	4,0 ± 1,4	8,3 ± 5,1	81	3,2 ± 2,0	1,4 ± 0,6

[#] Zitate nach [44]; ⁺ Qualitätsbeurteilung der Publikation (max. Punktezahl = 100); J = Jahre

Untersuchung. Patienten mit Immunpathogenese und RP zeigen einen dynamischen Verlauf. Das RP ist Symptom oder Vorläufer der Erkrankung, dementsprechend erfolgt die Diagnose der Grundkrankheit entweder initial oder im Rahmen der Verlaufskontrolle. Für den dynamischen Verlauf bei Immunpathogenese spricht auch die Tatsache, daß die Erstdiagnose oft undifferenzierte Kollagenosen erfaßt, die sich erst im weiteren Verlauf zu differenzierten immunologischen Erkrankungen entwickeln.

Tabelle 3 zeigt zusammengefaßt in der Literatur angegebene Zeichen für suspektes SRP [48].

■ Therapie

Dieses Kapitel beschränkt sich auf die Therapie des RP und erstreckt sich nicht auf die Therapie allfälliger Grundkrankheiten des SRP.

Allgemeinmaßnahmen

Empfohlen wird das Vermeiden von Kälte- und Nässeexposition sowie von Vibrationstraumen. Man muß aber beachten, daß nicht nur die lokale Kälteexposition, sondern auch das allgemeine Absinken der Körpertemperatur bei niedrigen Außentemperaturen zur vasospastischen Attacke führen kann.

Weitere Verhaltensmaßnahmen beinhalten die Reduzierung von Streß, die Minimierung von Arbeitshaltungen der Extremitäten über Kopfniveau und die Überprüfung der laufenden Medikation auf vasokonstriktorische Präparate wie Betablocker oder ergotaminhaltige Medikamente. Obwohl der Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und RP nicht sicher ist [30], wird allgemein Nikotinkarenz empfohlen.

Lokale Therapie

Auch wenn in Studien nicht wirklich evaluiert, wird häufig Nitroglyzerinsalbe lokal appliziert. Es empfiehlt sich eine Verdünnung mit neutraler Salbengrundlage – der Verdünnungsgrad soll durchaus individuell an den einzelnen Patienten angepaßt werden –, um nitrospezifische Nebenwirkungen zu vermeiden. Die klinische Erfahrung unserer Patienten damit ist durchaus gut, obwohl das Problem der allgemeinen Kälteexposition dadurch natürlich nicht gelöst wird. Bezüglich der topischen Anwendung von Minoxidil gibt es kontrollierte Studien an allerdings nur kleinen Kollektiven. Es wird eine Steigerung des Blutflusses in den Digitalarterien beschrieben [49].

Systemische Pharmakotherapie

Bevor auf die Präparate selbst eingegangen wird, sei festgestellt, daß wir der systemischen medikamentösen Therapie, vor allem bei Patienten mit PRP, zurückhaltend gegenüberstehen und nur bei schweren lebensstillimitierenden Beschwerden indizieren. Generell überwiegen die Nebenwirkungen der Therapie häufig deren Vorteile [50]. Zudem zeigt die klinische Erfahrung, daß ein großer Teil der Patient/inn/en nicht in Erwartung einer Therapie die Spezialambulanz aufsucht. Häufig besteht der Wunsch, entweder von den Betroffenen selbst oder induziert durch den Hausarzt, „einmal zu wissen,

was das ist, das ich schon seit Jahren an mir beobachte“. Wir erklären, insbesondere jüngeren Betroffenen, daß sie eigentlich keine Patienten sind; ihre Diagnose lautet ja auch Raynaud-Phänomen, und nicht Raynaud-Krankheit. Eine positive Motivierung – bei Wahrung der notwendigen ärztlichen Sorgfalt –, mit den Beschwerden ein möglichst ungehindertes Leben zu führen, erscheint uns sehr wichtig.

Kalziumantagonisten

Daten liegen für Nifedipin in verschiedenen Darreichungsformen sowie für Amlodipin und Diltiazem vor [51–53]. Prinzipiell ist die Wirkung bei PRP deutlich besser als bei SRP. Offenbar geht die Medikamentenwirkung mit zunehmender struktureller Gefäßveränderung verloren. Nifedipin ist die am häufigsten untersuchte Substanz, wobei eine Anfallsreduktion von 50–60 % beobachtet wird – bei nebenwirkungsbedingten Abbruchraten von allerdings bis zu 50 %.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten

Die meisten Daten finden sich für Enalapril und Losartan, die bei PRP und SRP untersucht wurden [54, 55]. Letztere Substanz zeigte in einer Kurzzeitstudie von 15 Wochen einen klinischen Benefit und eine bessere Wirkung als Nifedipin bei Patienten mit Sklerodermie bezüglich Reduzierung von Anfallsfrequenz und -intensität.

Andere

Studienergebnisse liegen auch für Prazosin, Fluoxetin und Pentoxifyllin vor. Die untersuchten Kollektive sind klein und bestehen oft nur aus einer einzigen validen Studie, sodaß Empfehlungen schwierig zu geben sind.

Generell können wir im klinischen Alltag die publizierten Studienergebnisse der systemischen oralen Therapie nicht nachvollziehen. Der typische primäre Raynaud-Patient ist jung, hat eine hypotone Kreislaufregulation und verträgt potentiell blutdrucksenkende Medikamente auch in geringer Dosis prinzipiell schlecht. Um dieser Problematik auszuweichen, wird die abendliche Verschreibung propagiert, bezüg-

Tabelle 3: Kriterien für PRP und suspektes SRP (adaptiert nach [48])

Kriterien für PRP

- Typische vasospastische Attacken
- Symmetrischer Befall beider Hände
- Keine Hautveränderungen oder Gangrän
- Normaler Pulsstatus
- Keine klinischen Zeichen einer zugrundeliegenden Erkrankung
- Normale Kapillarmikroskopie
- Normale blutchemische Befunde, insbesondere Senkung, Nierenparameter und antinukleäre Antikörper

Kriterien für suspektes SRP

- Auftreten nach dem 40. Lebensjahr
- Stark schmerzhafte Attacken oder Dauerschmerz
- Asymmetrischer Befall
- Hautveränderungen oder Läsionen
- Arthritis
- Lungenfunktion pathologisch
- Positive antinukleäre Antikörper
- Pathologische Kapillarmikroskopie

lich der Sinnhaftigkeit dieser Maßnahme bestehen jedoch ebenfalls Zweifel, da die Wirkung vieler genannter Pharmaka nicht 24 Stunden andauert und die Nächte – angenehmerweise – im Regelfall doch eher in nichtkälteexponierter Umwelt verbracht werden.

Prostaglandine

Prostaglandine sind die „klassische“ Therapie zur Behandlung des SRP. Vor allem bei Sklerodermie ist das RP häufig und mit schwerer klinischer Symptomatik einhergehend. In einem rezenten Cochrane-Review werden 7 randomisierte Studien mit insgesamt 332 Sklerodermiepatienten analysiert. 5 placebokontrollierte Studien verwendeten Iloprost i.v., eine Studie Iloprost oral und eine Studie Cisaprost oral [56]. Die Reviewer kommen zu dem Schluß, daß Iloprost bei SRP wirksam ist und sowohl Schmerzen als auch Häufigkeit von Raynaud-Attacken reduziert werden können und digitale Läsionen unter der Therapie häufiger abheilen als unter Placebo. Der therapeutische Effekt bleibt auch nach Absetzen der Infusionstherapie bestehen. Die oral gegebenen Prostaglandinpräparate zeigten deutlich weniger Wirkung.

Weniger Daten liegen für Prostaglandin E1 vor, die Ergebnisse sind widersprüchlich [57, 58].

Chirurgische Therapien

Bis heute ist der Wert der Sympathektomie nicht wirklich evaluiert. In einer älteren Studie aus 1988 fand sich bei 140 Patienten nur ein kurzfristiger Benefit (bei 2/3 der Patienten kürzer als ein Jahr) [59].

In der rezenten chirurgischen Literatur wird vor allem die endoskopische Sympathektomie als minimalinvasive Maßnahme beschrieben. Die publizierten Fallzahlen sind aber klein, und es fehlen Langzeitbeobachtungen [60–62]. Auch die digitale Sympathektomie (Adventitiastripping) zur Behandlung des Raynaud-Phänomens kann nicht endgültig beurteilt werden [63].

Alternativtherapien

Wie immer, wenn die Schulmedizin keine komplette Problemlösung anbieten kann, findet sich ein weites Spektrum alternativenmedizinischer Therapien, die vom autogenen Training [64] über Akupunktur [65], Ozontherapie [66] bis zu Biofeedback-Therapien [67] reichen.

Durchaus sinnvolle Therapiemaßnahmen werden leider – wie häufig in der Alternativmedizin – durch eine komplett unkritische Anwendung durch Ärzte ohne Expertise, aber mit unübersehbarem Gewinnstreben, diskreditiert und machen eine wissenschaftlich-seriöse Einschätzung noch schwieriger.

Eigene, nichtpublizierte Ergebnisse mit Biofeedback-Therapie (in Zusammenarbeit mit dem Institut für Umwelthygiene der Universität Wien) zeigten bei einer kleinen Gruppe von Patientinnen, daß auch im 2. Winter nach der Therapie in etwa 50 % der Fälle mit der erlernten Fähigkeit des Biofeedbacks eine Anfallsreduzierung und Verminderung der Anfallsintensität erreicht werden konnte.

Zu den alternativen Therapiemöglichkeiten zählt auch die Low-Level-Laser-Therapie. In Wien beschäftigen sich hiermit 2 Arbeitsgruppen [68, 69]. In einer kontrollierten Studie erfolgte bei 40 Patienten eine Behandlung mit Soft-Laser

während der Wintermonate. Sowohl die klinischen als auch die thermographischen Parameter waren nach 3 und 6 Monaten signifikant gebessert [69]. Die eigene Studie war randomisiert, placebokontrolliert und doppelblind. Als Parameter dienten die absolute und die relative Frequenz sowie die Intensität der vasospastischen Attacken während einer 3wöchigen Low-Level-Laser- oder Placebothherapie. Zusätzlich wurden Meßergebnisse der Infrarotthermographie von vor Beginn und zum Ende der Laser- bzw. Placebothherapie ausgewertet.

Zwar konnten weder die absolute noch die relative Frequenz der Raynaud-Attacken durch die Laserbestrahlung beeinflusst werden, die Intensität der Attacken – ein für den klinischen Alltag wichtiger Parameter – war jedoch während der Lasertherapie statistisch signifikant geringer im Vergleich zur Placebothherapie. Zusätzlich wurde der mittlere Temperaturgradient nach Kälteexposition reduziert, die Anzahl der Finger mit verzögerter Wiedererwärmung war aber nicht beeinflusst.

Um den Wert der Lasertherapie bei der Behandlung des RP zu bestimmen, sind noch weitere Studien erforderlich.

Literatur

- De lásphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités. Doctoral thesis, published February 25, 1862. Paris, Rignoux. L. Leclerc, Libraire-Éditeur. Also, Paris, Rignoux 1867; 15–20.
- Bowling JC, Dowd PM. Raynaud's disease. *Lancet* 2003; 14: 2078–80.
- Allen EV, Brown GE. Raynaud's disease: a critical review of minimal requisites for diagnosis. *Am J Med Sci* 1932; 183: 187.
- Marić HR, Carpentier PH, Weinrich MC, Keil JE, Franco A, Drouet P, Poncot OC, Maines MV. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: Charleston, SC, USA vs Tarentaise, Savoie, France. *J Rheumatol* 1993; 20: 70–6.
- Marić HR, Carpentier PH, Weinrich MC, Keil JE, Palesch Y, Biro C, Vionnet-Fuasset M, Jiguet M, Valter I. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison. *J Rheumatol* 1997; 24: 879–89.
- Silman A, Holligan S, Brennan P, Maddison P. Prevalence of symptoms of Raynaud's phenomenon in general practice. *Br Med J* 1990; 22: 590–2.
- Voulgari PV, Alamanos Y, Papazisi D, Christou K, Papanikolaou C, Drosos AA. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Greek population. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 206–10.
- Silman A, Holligan S, Brennan P, Maddison P. Prevalence of symptoms of Raynaud's phenomenon in general practice. *Br Med J* 1990; 22: 590–2.
- Brand FN, Larson MG, Kannel WB, McGuirk JM. The occurrence of Raynaud's phenomenon in a general population: the Framingham Study. *Vasc Med* 1997; 2: 296–301.
- Valter I, Marić HR. Prevalence of Raynaud's phenomenon in 2 ethnic groups in the general population of Estonia. *J Rheumatol* 1998; 25: 697–702.
- Mirbod SM, Yoshida H, Komura Y, Fujita S, Nagata C, Miyashita K, Inaba R, Iwata H. Prevalence of Raynaud's phenomenon in different groups of workers operating hand-held vibrating tools. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 66: 13–22.
- Palmer KT, Griffin MJ, Syddall H, Pannett B, Cooper C, Coggon D. Prevalence of Raynaud's phenomenon in Great Britain and its relation to hand transmitted vibration: a national postal survey. *Occup Environ Med* 2000; 57: 448–52.
- Rieger H. Funktionelle Durchblutungsstörungen. In: Rieger H, Schoop W (Hrsg). *Klinische Angiologie*. Springer Verlag, Berlin, 1998; 611–26.
- Turton EP, Kent PJ, Kester RC. The aetiology of Raynaud's phenomenon. *Cardiovasc Surg* 1998; 6: 431–40.
- Wagner A, Wiczorek I, Plug M, Kruse HJ. Physiology and pathophysiology of the vascular endothelin system: clinical implications. *Vasa* 2002; 31: 143–51.
- Biondi ML, Marasini B, Bassani C, Agostoni A. Increased plasma endothelin levels in patients with Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 1991; 324: 1139–40.
- Dorffler-Melly J, Luscher TF, Wenk M, Wen S, Bollinger A, Franzcek UK. Endothelin-1 and cold provocation in health, primary Raynaud's phenomenon, and progressive systemic sclerosis. *Microvasc Res* 1996; 52: 193–7.
- Smith PJ, Ferro CJ, McQueen DS, Webb DJ. Functional studies in small arteries do not support a primary role for endothelin in the pathogenesis of Raynaud's disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31 (Suppl 1): S473–S476.
- Rajagopalan S, Pfenninger D, Kehr C, Chakrabarti A, Somers E, Pavlic R, Mukherjee D, Brook R, D'Alecy LG, Kaplan MJ. Increased asymmetric dimethylarginine and endothelin 1 levels in secondary Raynaud's phenomenon: implications for vascular dysfunction and progression of disease. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1992–2000.
- Bunker CB, Goldsmith PC, Leslie TA, Hayes N, Foreman JC, Dowd PM. Calcitonin gene-related peptide, endothelin-1, the cutaneous microvasculature and Raynaud's phenomenon. *Br J Dermatol* 1996; 134: 399–406.
- Charkoudian N. Skin blood flow in adult human thermoregulation: how it works, when it does not, and why. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 603–12.
- Lau CS, McLaren M, Belch JJ. Factor VIII von Willebrand factor antigen levels correlate with symptom severity in patients with Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 433–6.

23. Lau CS, McLaren M, Mackay I, Belch JJ. Baseline plasma fibrinolysis and its correlation with clinical manifestations in patients with Raynaud's phenomenon. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 443–8.
24. Levy Y, George J, Langevitz P, Harats D, Doolman R, Sela BA, Shoenfeld Y. Elevated homocysteine levels in patients with Raynaud's syndrome. *J Rheumatol* 1999; 26: 2383–5.
25. Herrick AL, Illingworth K, Blann A, Hay CR, Hollis S, Jayson MI. Von Willebrand factor, thrombomodulin, thromboxane, beta-thromboglobulin and markers of fibrinolysis in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 122–7.
26. Freedman RR, Mayes MD. Familial aggregation of primary Raynaud's disease. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1189–91.
27. Fraenkel L, Zhang Y, Chaisson CE, Evans SR, Wilson PW, Felson DT. The association of estrogen replacement therapy and the Raynaud phenomenon in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1998; 129: 208–11.
28. Tan FK, Arnett FC. Genetic factors in the etiology of systemic sclerosis and Raynaud phenomenon. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 511–9.
29. Susol E, MacGregor AJ, Barrett JH, Wilson H, Black C, Welsh K, Silman A, Ollier B, Worthington J. A two-stage, genome-wide screen for susceptibility loci in primary Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1641–6.
30. Palesch YY, Valter I, Carpentier PH, Maricq HR. Association between cigarette and alcohol consumption and Raynaud's phenomenon. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 321–8.
31. Gasser P. Clinical syndromes with vasoconstrictor response. *Wien Klin Wochenschr* 1991; 103: 217–21.
32. Van Vug RM, Kater L, Dijkstra PF, Schardijn GH, Kastelein JJ, Bijlsma JW. The outcome of angiography in patients with Raynaud's phenomenon: an unexpected role for atherosclerosis and hypercholesterolemia. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 445–50.
33. Gemme G. Diagnostics of hand-arm system disorders in workers who use vibrating tools. *Occup Environ Med* 1997; 54: 90–5.
34. Mahler F, Saner H, Boss C, Annaheim M. Local cold exposure test for capillaroscopic examination of patients with Raynaud's syndrome. *Microvasc Res* 1987; 33: 422–7.
35. Lau CS, Khan F, Brown R, McCallum P, Belch JJ. Digital blood flow response to body warming, cooling, and rewarming in patients with Raynaud's phenomenon. *Angiology* 1995; 46: 1–10.
36. Olsen N. Diagnostic aspects of vibration-induced white finger. *Int Arch Occup Environ Health* 2002; 75: 6–13.
37. Lindsell CJ, Griffin MJ. Normative data for vascular and neurological tests of the hand-arm vibration syndrome. *Int Arch Occup Environ Health* 2002; 75: 43–54.
38. Merla A, Di Donato L, Di Luzio S, Farina G, Pisarri S, Proietti M, Salsano F, Romani GL. Infrared functional imaging applied to Raynaud's phenomenon. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2002; 21: 73–9.
39. Cherkas LF, Carter L, Spector TD, Howell KJ, Black CM, MacGregor AJ. Use of thermographic criteria to identify Raynaud's phenomenon in a population setting. *J Rheumatol* 2003; 30: 720–2.
40. Steins A, Hahn M, Volkert B, Duda S, Schott U, Junger M. Color duplex ultrasound of the finger arteries. An alternative to angiography. *Hautarzt* 1998; 49: 646–50.
41. Hirschl M, Kundi M. Initial prevalence and incidence of secondary Raynaud's phenomenon in patients with Raynaud's symptomatology. *J Rheumatol* 1996; 23: 302–9.
42. Maricq HR. Wide-field capillary microscopy. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1159–65.
43. Bergman R, Sharony L, Schapira D, Nahir MA, Albir-Gurman A. The handheld dermatoscope as a nail-fold capillaroscopic instrument. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1027–30.
44. 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* 1998; 158: 595–600.
45. Ihata A, Shirai A, Okubo T, Ohno S, Hagiwara E, Ishigatsubo Y. Severity of seropositive isolated Raynaud's phenomenon is associated with serological profile. *J Rheumatol* 2000; 27: 1686–92.
46. Landry GJ, Edwards JM, McLafferty RB, Taylor LM Jr, Porter JM. Long-term outcome of Raynaud's syndrome in a prospectively analyzed patient cohort. *J Vasc Surg* 1996; 23: 76–85.
47. Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet* 2001; 23: 357: 2042–8.
48. Wigley FM. Clinical practice. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 2002; 26: 347: 1001–8.
49. Whitmore SE, Wigley FM, Wise RA. Acute effect of topical minoxidil on digital blood flow in patients with Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1995; 22: 50–4.
50. Landry GJ, Edwards JM, Porter JM. Current management of Raynaud's syndrome. *Adv Surg* 1996; 30: 333–47.
51. Souza J, Kraus A, Gonzalez-Amaro R, Alarcon-Segovia D. Effect of the calcium channel blocker nifedipine on Raynaud's phenomenon. A controlled double blind trial. *J Rheumatol* 1984; 11: 362–4.
52. Rhedda A, McCans J, Willan AR, Ford PM. A double blind placebo controlled crossover randomized trial of diltiazem in Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1985; 12: 724–7.
53. [No authors listed] Comparison of sustained-release nifedipine and temperature biofeedback for treatment of primary Raynaud phenomenon. Results from a randomized clinical trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1101–8.
54. Janini SD, Scott DG, Coppock JS, Bacon PA, Kendall MJ. Enalapril in Raynaud's phenomenon. *J Clin Pharm Ther* 1988; 13: 145–50.
55. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, Howell K, Blann A, Bowers E, Black CM. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2646–55.
56. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, Silman A. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000953.
57. Bartolone S, Trifiletti A, De Nuzzo G, Scamardi R, Larosa D, Sottolotta G, Raffa A, Barbera N. Efficacy evaluation of prostaglandin E1 against placebo in patients with progressive systemic sclerosis and significant Raynaud's phenomenon. *Minerva Cardioangiol* 1999; 47: 137–43.
58. Mohrland JS, Porter JM, Smith EA, Belch J, Simms MH. A multicentric, placebo-controlled, double-blind study of prostaglandin E1 in Raynaud's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 754–60.
59. de Trafford JC, Lafferty K, Potter CE, Roberts VC, Cotton LT. An epidemiological survey of Raynaud's phenomenon. *Eur J Vasc Surg* 1988; 2: 167–70.
60. Krasna MD, Demmy TL, Mc Kenna RJ, Mack MJ. Thoracoscopic sympathectomy: the U.S. experience. *Eur J Surg Suppl* 1998; 580: 19–21.
61. Johnson JP, Obasi C, Hahn MS, Glatleider P. Endoscopic thoracic sympathectomy. *J Neurosurg* 1999; 91: 90–7.
62. Di Lorenzo N, Sica GS, Sileri P, Gaspari AL. Thoracoscopic sympathectomy for vasospastic diseases. *J Soc Laparoendosc Surg* 1998; 2: 249–53.
63. Yee AM, Hotchkiss RN, Paget SA. Adventitial stripping: a digit saving procedure in refractory Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1998; 25: 269–76.
64. Stetter F, Kupper S. Autogenes Training – Qualitative Meta-Analyse kontrollierter klinischer Studien und Beziehungen zur Naturheilkunde. *Forsch Komplementärmed* 1998; 5: 211–23.
65. Appiah R, Hiller S, Caspary L, Alexander K, Creutzig A. Treatment of primary Raynaud's syndrome with traditional Chinese acupuncture. *J Intern Med* 1997; 24: 119–24.
66. Cooke ED, Pockley AG, Tucker AT, Kirby JD, Boltone AE. Treatment of severe Raynaud's syndrome by injection of autologous blood pretreated by heating, ozonation and exposure to ultraviolet light (H-O-U) therapy. *Int Angiol* 1997; 16: 250–4.
67. Thompson B, Geller NL, Hunsberger S, Frederick M, Hill R, Jacob RG, Smith EA, Kaufmann P, Freedman RR, Wigley FM, Bielory L. Behavioral and pharmacologic interventions: the Raynaud's Treatment Study. *Control Clin Trials* 1999; 20: 52–63.
68. Hirschl M, Katzenschlagler R, Ammer K, Melnitzky P, Rathkolb O, Kundi M. Double-blind, randomised placebo controlled low level laser therapy study in patients with primary Raynaud's phenomenon. *VASA* 2003; 31: 91–4.
69. Al-Awami M, Schillinger M, Gschwandtner ME, Maca T, Haumer M, Minar E. Low level laser treatment of primary and secondary Raynaud's phenomenon. *VASA* 2001; 30: 281–4.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)