

Aus der Asklepios Klinik Altona  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Hamburg  
4. Medizinische Abteilung  
Rheumatologie, klinische Immunologie und Nephrologie

**Untersuchung des Zusammenhangs zwischen  
kapillarmikroskopischen Veränderungen und der  
Nierenbeteiligung bei Systemischer Sklerose**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

Osei-Davies, Rahman Al-Islam Nayyar Ahmad

**2020**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. I. Kötter

2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Henes

3. Berichterstatter: Professor Dr. N. Heyne

Tag der Disputation: 02.03.2020

# Inhaltsverzeichnis

Verzeichnisse .....	4
Abkürzungsverzeichnis .....	4
Abbildungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis.....	6
1. Einleitung.....	8
1.1 Einteilung und Klassifikation .....	8
1.2 Epidemiologie.....	11
1.3 Risikofaktoren .....	12
1.4 Ätiologie .....	13
1.4.1 Genetik .....	13
1.4.2 Pathogenese.....	14
1.5 Klinik .....	19
1.5.1 Manifestationen der Haut .....	19
1.5.2 Manifestationen des Gastrointestinaltrakts.....	21
1.5.3 Manifestation der Lunge.....	21
1.5.4 Manifestation der Niere .....	22
1.5.5 Manifestation des Herzens.....	23
1.6 Diagnostik .....	24
1.7 Therapie .....	25
1.8 Prognose.....	26
1.9 Exkurs: Sonographische Bestimmung des renalen Resistance Index.....	27
1.10 Ziel der Arbeit.....	28
2. Patienten und Methoden.....	29
2.1 Klinische Chemie.....	29
2.2 Kapillarmikroskopie .....	30
2.3 Farbkodierte Duplexsonographie der Nieren .....	31
2.4 Modifizierter Rodnan Skin Score (mRSS).....	32
2.5 Statistische Analyse .....	33
3. Ergebnisse.....	34
3.1. Patientendaten .....	34
3.2 Zusammenhänge mit der Kapillarmikroskopie .....	36
3.3 Zusammenhänge mit der Nierenbeteiligung .....	65
4. Diskussion .....	77

4.1. Kapillarmikroskopie und Nierenbeteiligung .....	77
4.2. Zusammenhänge der Nierenbeteiligung mit weiteren Parametern.....	81
4.3. Die Problematik der kapillarmikroskopischen Einteilungen .....	81
4.4. Der CSURI als quantitativer kapillarmikroskopischer Parameter .....	83
4.5. Zusammenhänge der Nierenbeteiligung mit weiteren Parametern.....	84
4.6. Subgruppenanalysen.....	86
4.7. Beeinflussende epidemiologische Faktoren.....	86
4.8. Pulmonale Beteiligung.....	87
5. Zusammenfassung .....	88
6. Literaturverzeichnis.....	90
7. Erklärung zum Eigenanteil .....	102
8. Danksagung.....	103

## Verzeichnisse

### Abkürzungsverzeichnis

ACE (- Hemmer)	Angiotensin Converting Enzyme (- Hemmer)
ACR	American College of Rheumatology
ANA	antinukleärer Antikörper
ANOVA	Einfaktorielle Varianzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
BNP	brain natriuretic peptide
CCL2	CC-Chemokinligand 2
CD	Cluster of Differentiation
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CSURI	capillaroscopic skin ulcer risk index
dcSSc	Diffus-kutane Systemische Sklerose
DLCO	Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität
eGFR	estimated GFR
EKG	Elektrokardiogramm
EPC	Endotheliale Vorläuferzelle
EULAR	European League Against Rheumatism
FVC	Forcierte expiratorische Vitalkapazität
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HLA	human leukocyte antigen
IFN	Interferon
IL-12	Interleukin 12
lcSSc	Limitiert-kutane Systemische Sklerose
MDRD (- Formel)	Modification of Diet in Renal Disease (- Formel)
MiRNA	Micro Ribonukleinsäure
mRNA	messenger Ribonukleinsäure

mRSS	modifizierter Rodnan Skin Score
PAH	Pulmonal-arterielle Hypertonie
PDE-5-Hemmer	Phosphodiesterase-5-Hemmer
PDGF (-Rezeptor)	Platelet-derived growth factor (- Rezeptor)
RI	Resistance Index
RNA	Ribonukleinsäure
SARC (- F)	Sarkopenie (- Fragebogen)
Sc170-Antikörper	Anti-Topoisomerase-I-Antikörper
S.D.	Standardabweichung
SNP	single nucleotide polymorphism
SRC	Scleroderma renal crisis
SSc	Systemische Sklerose
Tc-99m DTPA	Technetium-99m diethylene-triamine-pentaacetate
TGF-β	Transforming growth factor β
TLC	Totale Lungenkapazität
TLR	Toll-like Rezeptoren
TNF	Tumornekrosefaktor

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 ACR/EULAR Klassifikationskriterien für die Systemische Sklerose [1].....	9
Abb. 2 Pathogenese der Systemischen Sklerose.....	17
Abb. 3 Verlauf der renalen Resistance Indices abhängig vom Alter und dem Geschlecht bei gesunden Probanden.....	24
Abb. 4 Duplexsonographische Bestimmung der renalen RIs aus den interlobären Arterien.....	27
Abb. 5 Kriterien des Modifizierten Rodnan Skin Score.....	33
Abb. 6 Gruppiertes Boxplot zum Zusammenhang der Kapillarmuster nach Cutolo mit der Kreatinin-basierten GFR nach CKD-EPI-Formel bzw. der Cystatin-C- basierten GFR.....	38
Abb. 7 Liniendiagramm zum Zusammenhang der Kapillarmuster nach Cutolo mit der mittleren Kreatinin-basierten GFR nach CKD-EPI-Formel bzw. der mittleren Cystatin-C-basierten GFR. ....	38
Abb. 8 Gruppiertes Boxplot zum Zusammenhang der kapillarmikroskopischen Stadien nach Carpentier mit der Kreatinin-basierten GFR nach CKD-EPI-Formel bzw. der Cystatin-C-basierten GFR. ....	39
Abb. 9 Liniendiagramm zum Zusammenhang der kapillarmikroskopischen Stadien nach Carpentier mit der mittleren Kreatinin-basiertern GFR nach CKD-EPI- Formel bzw. der mittleren Cystatin-C-basierten GFR.....	39
Abb. 10 Gruppiertes Balkendiagramm mit Darstellung des α1-Mikroglobulin-Kreatinin- Quotienten aufgeteilt in die Kapillarmuster nach Cutolo.....	43
Abb. 11 Gruppiertes Balkendiagramm mit prozentualer Darstellung der Albuminurie aufgeteilt in die Kapillarmuster nach Cutolo.....	43
Abb. 12 Einfacher Boxplot zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen den Kapillarmustern nach Cutolo und den renalen RIs.....	45

Abb. 13 Einfacher Boxplot zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen den kapillarmikroskopischen Stadien nach Carpentier und den renalen RIs.....	45
Abb. 14 Boxplot zum Zusammenhang zwischen den Kapillarmustern nach Cutolo und der Zeit seit Erstmanifestation der SSc in Jahren. ....	48
Abb. 15 Boxplot zum Zusammenhang zwischen den Kapillarmuster nach Cutolo und dem Lebensalter in Jahren. ....	49
Abb. 16 Boxplot zum Zusammenhang zwischen den kapillarmikroskopischen Stadien nach Carpentier und dem Lebensalter in Jahren. ....	49
Abb. 17 Gruppiertes Balkendiagramm zum Zusammenhang zwischen dem Kapillarmuster nach Cutolo und dem Auftreten des centromeren Musters der ANAs.....	53
Abb. 18 Gruppiertes Balkendiagramm zum Zusammenhang zwischen den kapillarmikroskopischen Stadien nach Carpentier und dem Auftreten des centromeren Musters der ANAs.....	53
Abb. 19 Gruppiertes Balkendiagramm zum Zusammenhang zwischen dem Kapillarmuster nach Cutolo und gastrointestinalen Beteiligung.....	55
Abb. 20 Gruppiertes Balkendiagramm zum Zusammenhang zwischen dem Kapillarmuster nach Cutolo und digitalen Ulzerationen. ....	56
Abb. 21 Boxplot zum Zusammenhang zwischen den Kapillarmustern nach Cutolo und dem Body-Mass-Index.....	58
Abb. 22 Boxplot zum Zusammenhang zwischen dem Kapillarmustern nach Cutolo und dem modifizierten Rodnan Skin-Score bei Patienten mit einer lcSSc.....	61
Abb. 23 Boxplot zum Zusammenhang zwischen den kapillarmikroskopischen Stadien nach Carpentier und dem mRS-Score bei Patienten mit einer lcSSc.....	61
Abb. 24 Streudiagramm mit Anpassungslinie zum Zusammenhang zwischen dem Resistance Index und dem Lebensalter in Jahren. ....	66
Abb. 25 Gruppiertes Streudiagramm mit Anpassungslinien zum Zusammenhang zwischen dem Lebensalter in Jahren und der Kreatinin - sowie der Cystatin-C-basierten GFR in ml/min. ....	66
Abb. 26 Streudiagramm mit Anpassungslinie zum Zusammenhang zwischen der Differenz aus Kreatinin-GFR abzüglich der Cystatin-C GFR in ml/min und dem Lebensalter in Jahren. ....	67
Abb. 27 Gruppiertes Streudiagramm mit Anpassungslinien zum Zusammenhang zwischen dem Resistance Index und der Kreatinin- sowie der Cystatin-C-basierten GFR in ml/min. ....	70

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Subgruppenanalyse der limitiert-kutanen und der diffus-kutanen SSc-Form in Bezug auf demographische sowie klinische Parameter .....	35
Tabelle 2 Zusammenhand der kapillarmikroskopischen Parameter mit der Kreatinin-GFR nach CKD-EPI und der Cystatin-C basierten GFR .....	37
Tabelle 3 Subgruppenanalyse der SSc-Unterformen (lcSSc vs. dcSSc) zum Zusammenhang der kapillarmikroskopischen Parameter mit der Cystatin C bzw. Kreatinin basierten GFR.....	40
Tabelle 4 Subgruppenanalyse des Antikörperstatus zum Zusammenhang der kapillarmikroskopischen Parameter mit der Cystatin C bzw. Kreatinin basierten GFR .....	41
Tabelle 5 Zusammenhang der kapillarmikroskopischen Parameter mit der Proteinurie. 42	

Tabelle 6 Zusammenhang der kapillarmikroskopischen Parameter mit dem Resistance Index .....	44
Tabelle 7 Subgruppenanalyse der SSc-Unterformen (lcSSc vs. dcSSc) sowie des Antikörperstatus zum Zusammenhang der kapillarmikroskopischen Parameter mit dem Resistance Index .....	47
Tabelle 8 Epidemiologische Daten im Zusammenhang mit der Kapillarmikroskopie.....	50
Tabelle 9 Analyse der kapillarmikroskopischen Parameter in Bezug auf das Geschlecht und die SSc-Unterform.....	51
Tabelle 10 Auswertung der Kapillarmikroskopie mit dem Antikörperstatus. ....	52
Tabelle 11 Zusammenhang der kapillarmikroskopischen Parameter mit der pulmonalen sowie gastrointestinalen Organbeteiligung .....	55
Tabelle 12 Zusammenhang der kapillarmikroskopischen Parameter mit der Beteiligung der Haut und des Herzens im Rahmen der SSc.....	57
Tabelle 13 Zusammenhang der Kapillarmikroskopie mit der pulmonalen und gastrointestinalen Beteiligung bei lcSSc-Patienten.....	59
Tabelle 14 Zusammenhang der Kapillarmikroskopie mit der Haut- und Herzbeteiligung bei lcSSc-Patienten.....	60
Tabelle 15 Zusammenhang der Kapillarmikroskopie mit der pulmonalen und gastrointestinalen Beteiligung bei dcSSc-Patienten.....	62
Tabelle 16 Zusammenhang der Kapillarmikroskopie mit der Haut- und Herzbeteiligung bei dcSSc-Patienten.....	63
Tabelle 17 P-Werte der Zusammenhänge zwischen der Kapillarmikroskopie und Organbeteiligungen bei Patienten mit einem Scl70-Antikörper .....	64
Tabelle 18 P-Werte der Zusammenhänge zwischen der Kapillarmikroskopie und Organbeteiligungen bei Patienten mit einem centromeren ANA-Muster .....	64
Tabelle 19 Epidemiologische Zusammenhänge mit den renalen Parametern .....	67
Tabelle 20 Subgruppenanalyse der SSc- Unterformen in Bezug auf die renalen Parameter .....	68
Tabelle 21 Zusammenhang der Proteinurie-Parameter mit der GFR.....	69
Tabelle 22 Statistische Analyse der Zusammenhänge zwischen den renalen Parametern mit der pulmonalen, gastrointestinalen, kardialen und dermalen Beteiligung sowie des Body-Maß-Index. ....	71
Tabelle 23 Zusammenhänge zwischen den renalen Parametern mit der pulmonalen, gastrointestinalen, kardialen und dermalen Beteiligung sowie des Body-Maß-Index bei Patienten mit einer lcSSc.....	73
Tabelle 24 Zusammenhänge zwischen den renalen Parametern mit der pulmonalen, gastrointestinalen, kardialen und dermalen Beteiligung sowie des Body-Maß-Index bei Patienten mit einer dcSSc.....	74
Tabelle 25 Zusammenhänge zwischen den renalen Parametern mit der pulmonalen , gastrointestinalen, kardialen und dermalen Beteiligung sowie des Body-Maß-Index bei Patienten mit Scl70-Antikörpern.....	75
Tabelle 26 Zusammenhänge zwischen den renalen Parametern mit der pulmonalen, gastrointestinalen, kardialen und dermalen Beteiligung sowie des Body-Maß-Index bei Patienten mit einem centromeren ANA-Muster. ....	76

# 1. Einleitung

Die systemische Sklerose (SSc) ist eine seltene Autoimmunkrankheit des Bindegewebes und der kleinen Gefäße [6]. Sie wird dem Formenkreis der Kollagenosen zugeordnet.

## 1.1 Einteilung und Klassifikation

Zur Klassifikation der systemischen Sklerose werden die Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) und der European League Against Rheumatism (EULAR) von 2013 herangezogen [1]. Einzig hinreichendes Kriterium ist das Vorhandensein einer SSc-typischen Dermatosklerose proximal der Metacarpophalangeal (MCP) -Gelenke beidseits. Die weiteren Kriterien (Verdickung der Fingerhaut, digitale Ulzera, Teleangiektasien, Raynaud-Symptomatik, veränderte Nagelfalzkapillaren, Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) oder intestinale Lungenerkrankung, SSc-Antikörper) werden, sofern sie vorhanden sind, nach einem Score zusammengerechnet. Ist die Summe größer oder gleich neun kann die Erkrankung als systemische Sklerose klassifiziert werden (siehe Abb. 1).

Die systemische Sklerose wird nach LeRoy et al. in zwei Untergruppen klassifiziert [7]. Die limitiert kutane Form (lcSSc) ist charakterisiert durch einen ausschließlichen Hautbefall der Finger, Hände und Unterarme bzw. Zehen, Füße, Unterschenkel und dem Gesicht. Sie geht per definitionem nicht über das Ellenbogen- bzw. Kniegelenk hinaus. Häufig haben die Patienten eine langjährige Vorgeschichte einer Raynaud-Symptomatik bevor erste Organmanifestationen auftreten. Zusätzlich ist häufig der Nachweis eines Anti-Centromer-Antikörpers. Ein späteres Auftreten von Teleangiektasien, Kalzifikationen der Akren und einer Lungenbeteiligung ist mit der limitiert kutanen SSc assoziiert [7].

Bei der diffus kutanen Unterform (dcSSc) liegen Beginn der Raynaud-Symptomatik und Auftreten der Hautbeteiligung deutlich näher zusammen. Kennzeichnend ist eine Hautverdickung, die den gesamten Körper betreffen kann, eine frühere Lungenbeteiligung im Sinne einer Alveolitis mit konsekutiver

Fibrose und häufig das Vorliegen von Anti-Topoisomerase-Antikörpern (Anti-Scl-70-Antikörper) [7].

1. These criteria are applicable to any patient considered for inclusion in a SSc study.
2. These criteria are **not applicable** to patients having a systemic sclerosis-like disorder better explaining their manifestations, such as: nephrogenic sclerosing fibrosis, scleredema diabeticorum, scleromyxedema, erythromyalgia, porphyria, lichen sclerosis, graft versus host disease, and diabetic chierarthropathy. Patients with '**Skin thickening sparing the fingers**' also are not classified as having SSc.

Items	Sub-items	Weight / Score
Skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the metacarpophalangeal joints		9
Skin thickening of the fingers (only count the highest score)	Puffy fingers	2
	Whole Finger, distal to MCP	4
Finger tip lesions (only count the highest score)	Digital Tip Ulcers	2
	Pitting Scars	3
Telangiectasia		2
Abnormal nailfold capillaries		2
Pulmonary arterial hypertension and/or Interstitial lung Disease		2
Raynaud's phenomenon		3
Scleroderma related antibodies (any of anti-centromere, anti-topoisomerasel [anti-Scl 70], anti-RNA polymerase III)		3
<b>TOTAL SCORE^:</b>		
Patients having a total score of <b>9 or more</b> are being classified as having definite systemic sclerosis. ^ Add the maximum weight (score) in each category to calculate the total score.		

**Abb. 1 ACR/EULAR Klassifikationskriterien für die Systemische Sklerose [1]**

Im Jahr 2001 schlugen LeRoy et al. die Klassifizierung einer „limitierten systemischen Sklerose“ (lSSc) vor [8]. Patienten mit einer Raynaud-Symptomatik mit zusätzlich auffälligen Kapillaren im Sinne von Megakapillaren in der Kapillarmikroskopie oder einem erhöhten Titer von SSc-spezifischen Antikörpern ohne weitere Symptome werden in dieser Gruppe zusammengefasst. Die Autoren vermuten, dass diese Patienten unter einer Frühform der SSc leiden, die sich später in eine lcSSc oder dcSSc entwickeln kann.

Neben diesen Hauptformen existieren eine Reihe Sonderformen:

Als CREST-Syndrom wird ein Symptomkomplex aus Kalzifikationen (C), Raynaud-Symptomatik (R), ösophagealer Hypomotilität (E), Sklerodaktylie (S) und charakteristischen Teleangiektasien (T) bezeichnet, welches bei der limitiert kutanen SSc als Bild auftreten kann [9]. Die Trennschärfe dieser Unterform ist nicht sehr hoch, da das Raynaud-Syndrom, die ösophageale Mitbeteiligung und die Teleangiektasien auch häufig bei der dcSSc zu finden sind [10].

Beim Überlappungssyndrom (Overlap-Syndrom) finden sich neben der typischen Klinik der SSc noch weitere Symptome und Laborveränderungen, die sich anderen rheumatologischen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, dem systemischen Lupus erythematoses oder der Polymyositis zuordnen lassen [11]. Charakteristisch sind erhöhte Antikörper-Titer gegen U1-RNP und PmScl [12]. Davon abzugrenzen ist das Sharp-Syndrom, auch „Mixed connective tissue disease“ bzw. Mischkollagenose genannt. Neben einem Raynaud-Syndrom, einer ösophagealen und pulmonalen Beteiligung und ödematösen Fingern, zählen auch Entzündungen der Gelenke und Muskeln und ein positiver Rheumafaktor und anti-U1-RNP-Antikörper zu den charakterisierenden Krankheitsmerkmalen [13, 14].

Ein spezielles Patientenkollektiv weist eine Kombination aus Raynaud-Symptomatik, PAH und SSc-artigen pulmonalen, kardialen und gastrointestinalen Beteiligungen auf, allerdings ohne die charakteristische Sklerose der Haut. Dies wird als Systemische Sklerose sine Scleroderma bezeichnet [15]. Patienten dieser Unterform unterscheiden sich nicht von denen mit lcSSc im Hinblick auf Organbeteiligungen (abgesehen von der Haut). Laborparameter, Antikörperstatus oder Überlebensrate sind hierbei gleich. Die lcSSc-Patienten leiden jedoch signifikant häufiger an digitalen Rhagaden und Ulzerationen, Teleangiektasien und Kalzifikationen. Auch Fingergelenkskontrakturen treten hier häufiger auf [16].

Im Deutschen Netzwerk für systemische Sklerose (DNSS) wurden von den 1483 registrierten SSc-Patienten im Jahr 2008 45,5% der limitiert kutanen und 32,7% der diffus kutanen systemischen Sklerose zugeordnet. Weitere 10,9%

wurden als Overlap-Syndrom, 8,8% als undifferenzierte SSc und 1,5% als SSc sine Sklerose klassifiziert [12].

## 1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der systemischen Sklerose ist regionsabhängig teilweise sehr unterschiedlich. Zusätzlich ist die Klassifizierung der SSc und damit die Einschluss- und Ausschlusskriterien studienabhängig nicht einheitlich.

In Nordamerika variierte die Prävalenz abhängig vom Gebiet. Im Jahr 1991 lag sie in Michigan, USA bei 27,6 pro 100.000 und die Inzidenz bei 2 von 100.000 im Jahr [17]. Die Prävalenz für Quebec, Kanada im Jahr 2003 wurde dagegen auf 44,3 pro 100.000 Einwohnern errechnet [18]. Wobei sich die Prävalenz bei Männern mit 13,3 von 100.000 stark von der der Frauen mit 74,4 von 100.000 unterscheidet [18].

In Südamerika gibt es derzeit nur eine geringe Anzahl an Studien zur Epidemiologie. In Campo-Grande, Brasilien lag die Prävalenz für das Jahr 2014 bei 10,5 von 100.000 und die Inzidenz bei 1,1 pro 100.000 Einwohnern [19]. Eine zweite Studie mit 98,642 Personen in Buenos-Aires, Argentinien ergab für die Jahre 1999 bis 2004 eine Prävalenz von 29,6 pro 100.000 Einwohnern [20].

Die Prävalenz in Australien betrug im Jahr 1999 bei 23,3 pro 100.000 Einwohnern und die Inzidenz bei 2,23 pro 100.000 [21].

Für den asiatischen Kontinent liegen derzeit nur einzelne Studien zur Prävalenz vor. Zusätzlich sind teilweise die Klassifikationskriterien für SSc nicht eindeutig in den Studien beschrieben. In Taiwan wurde die Prävalenz in den Jahren 2002 bis 2007 auf 5,6 pro 100.000 Einwohnern und die Inzidenz auf 1 pro 100.000 berechnet [22]. In Tokio, Japan wurde die Prävalenz für das Jahr 1988 auf 2,1 bis 5,3 pro 100.000 errechnet [23].

In Europa lag die Prävalenz im Jahr 2000 in England bei 8,8 von 100.000 Einwohnern [24], in Frankreich 2001 bei 15,8 von 100.000 [25] und in Spanien bei 27,7 von 100.000 [26].

Die Rate an Neuerkrankungen liegt in Deutschland ungefähr bei 1 pro 100.000 Einwohnern. Die Häufigkeit wird auf 5 von 100.000 Einwohnern geschätzt [27]. Laut DNSS-Register waren zum Stand 2008 1483 Menschen in Deutschland registriert, die erkrankt sind [12].

Die meisten der genannten Studien sind vor 2013 entstanden und nutzen alte Klassifikationen, unter anderem die des American College of Rheumatology (ACR) von 1980 [28] oder die nach LeRoy und nicht die überarbeiteten ACR/EULAR-Kriterien von 2013. Die Klassifikation der ACR von 1980 schließt frühe Formen und insbesondere einen Teil an limitiert kutanen SSc-Formen nicht mit ein. Dieser Anteil beträgt bis zu 66% der limitierten SSc-Form [29]. Es ist also davon auszugehen, dass die wahre Prävalenz und Inzidenz höher liegt als bisher angenommen, wenn man die ACR-Klassifikationen von 2013 anwendet.

### 1.3 Risikofaktoren

Es wurden einige Faktoren gefunden, die das Risiko an der SSc zu erkranken geringfügig erhöhen können. Eine positive Familienanamnese für SSc erhöht das Risiko auch selber zu erkranken. Im Vergleich zu den anderen bekannten Faktoren hat es den größten Einfluss und erhöht das Risiko von 0,026% in der Allgemeinbevölkerung auf 1,6% bei positiver Familienanamnese [30].

Neben diesem intrinsischen Einfluss wurden eine Reihe Umweltfaktoren gefunden, die das Auftreten und die Schwere der SSc beeinflussen können. Eine langjährige Exposition gegenüber kristallisiertem Siliciumdioxid (OR 9.68, 95 % CI 2.14–59.43) [31], aromatischen oder chlorhaltigen Lösemitteln (95 % CI 1.7–3.4) [32], Trichlorethylen (OR 4.4, 95 % CI 1.3–15) [33], Ketonen (OR 8.78, 95 % CI 1.82–42.38) [34] oder den chemischen Stoffen in Lackbenzin (OR 3.46, 95 % CI 1.48–8.11) [34] erhöhen das Risiko für die SSc und für einen schwereren Verlauf [35]. Diese Stoffe spielen in verschiedenen industriellen Bereichen wie dem Bergbau, der Metall- und Automobilindustrie oder auch allgemein Berufen mit Bezug zu Chemikalien eine Rolle.

## 1.4 Ätiologie

Die Pathogenese der systemischen Sklerose ist nicht abschließend geklärt. Vermutlich resultiert die Autoimmunerkrankung aus einem komplexen Zusammenspiel von genetischen und epigenetischen Faktoren.

### 1.4.1 Genetik

Mittlerweile gibt es eine größere Anzahl an genomweiten Assoziationsstudien für die SSc. Diese zeigen, dass insbesondere das Vor- oder Abhandensein spezifischer HLA-Genesequenzen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und die Organbeteiligung haben könnten. So fand man zum Beispiel bei Patienten mit einer SSc mit den HLA-Genabschnitten DRB1\*0802 oder DQA1\*0501 eine erhöhte Sterblichkeit [36]. HLA-B\*62 and HLA-Cw\*0602 waren assoziiert mit einer Lungenfibrose und HLA-B\*13 and HLA-B\*65 mit einer PAH [37, 38].

Auch Einzelnukleotid-Polymorphismen (single nucleotide polymorphism, SNP) wurden entdeckt, die mit der SSc assoziiert sind. Es wurden einige SNPs aus Studien in Europa [39-41], den USA [42, 43] und Asien [44] und in gemischten Kohorten [45-47] gefunden. So wurde zum Beispiel ein Zusammenhang zwischen den HLA-DPB1 und HLA-DPB2 SNPs rs7763822/rs7764491 und rs3117230/rs3128965 und dem Vorhandensein von Anti-Centromeren-Antikörpern (ACA) und Anti- Topoisomerase-I-Antikörpern nachgewiesen [44]. Ein anderer SNP im Genabschnitt für das TNFAIP3 (Tumor necrosis factor alpha-induced protein-3), welches für das Protein A20 codiert und Teil des Ubiquitin-Zyklus ist, liegt signifikant häufiger bei Patienten mit einer diffusen SSc und einer Lungenbeteiligung (PAH und Lungenfibrose) vor [48]. Andere SNPs beeinflussen Zytokine aus der Interferon- und Interleukin-Familie. Auch SNPs in Genen für den T-Zell-Signalweg wurden entdeckt [49].

Neben den SNPs wurden auch spezifische Veränderungen der MicroRNA (MiRNA) im Hautgewebe von SSc-Patienten festgestellt [50]. Als MicroRNA werden kurze RNA-Abschnitte bezeichnet, die nicht kodieren. Sie können die Gen-Expression beeinflussen, indem sie an mRNA binden und so eine Translation verhindern. Die bei SSc-Patienten entdeckte miRNA weist eine Assoziation mit TGF- $\beta$  und auch mit Kollagenüberproduktion auf [38]. Ein

Beispiel ist die miR-30b. Man fand im Serum von SSc-Patienten signifikant erniedrigte Spiegel dieser miRNA und gleichzeitig eine negative Korrelation mit dem Score für die Hautfibrosierung (modifizierter Rodnan-Skin-Score) [51].

Trotz der großen Zahl an bereits entdeckten assoziierten miRNA und SNPs ist der direkte genetische Einfluss auf die Krankheitsentstehung vermutlich nur gering. In einer Zwillingsstudie lag die Konkordanz bei homozygoten Zwillingen nur bei 4,3% [52]. Daher geht man davon aus, dass epigenetische Faktoren einen größeren Einfluss auf die Entstehung der SSc haben.

### 1.4.2 Pathogenese

Die komplexe Pathogenese der SSc ist noch nicht in ihrer Gesamtheit verstanden. Vermutlich spielen sowohl Anteile des angeborenen wie auch des erworbenen Immunsystems eine Rolle.

Zusammenfassend liegt der SSc zum einen eine Fibrose durch eine multifaktoriell-bedingte Aktivierung der Fibroblasten mit konsekutiver Synthese von Extrazellulärmatrix zu Grunde. Zum anderen führen charakteristische Gefäßveränderungen im Sinne einer Vaskulopathie zu chronischen Organschäden.

#### 1.4.2.1 Fibrose

Es wird vermutet, dass die Krankheit initial durch eine Schädigung und Aktivierung der Endothelzellen durch Viren (Humanes Zytomegalievirus [53], Epstein-Barr-Virus [54], Parvovirus B19 [55]) Antikörper, chemische Substanzen und/oder oxidativen Stress getriggert wird [56-58] (siehe Abb. 2).

Daraufhin bilden die aktivierten Endothelzellen Endothelin-1 und den Bindegewebswachstumsfaktor (CTGF). Dadurch stimulieren sie die Proliferation der glatten Gefäßmuskulatur und der Extrazellulärmatrix [59, 60]. Die zunehmende Dicke der Gefäßwände führt über eine Verschmälerung des Gefäßlumens zum Verschluss kleiner Gefäße und einer Hypoxie im Gewebe [56]. Dies könnte das Entstehen des Raynaud-Syndroms als die häufig erste Manifestation erklären.

Neben dieser Proliferationsstimulation des Bindegewebes reagieren die Endothelzellen auch auf einem zweiten Weg. Sie schütten vermehrt Chemokine aus um Zellen des Immunsystems anzulocken. Zu den Chemokinen gehören der CC-Chemokinligand 2 (CCL2) sowie die inflammatorischen Makrophagenproteine 1 $\alpha$  und 1 $\beta$  [5]. Außerdem werden Adhäsionsproteine gebildet. Diese sollen eine bessere Anhaftung zirkulierender Immunzellen an das lokale Endothel gewährleisten. Hier stehen besonders das vaskuläre Zelladhäsionsprotein 1 (VCAM-1), die interzelluläre Adhäsionsmoleküle (ICAMs) sowie das Endothel-Selektin (E-Selektin) im Vordergrund [61].

Zu den angelockten und aktivierten Immunzellen gehören die Makrophagen. Sie bestimmen zusammen mit T-Lymphozyten das histologische Bild der frühen SSc [62]. Als Zeichen einer erhöhten Anzahl aktivierter Makrophagen findet man hohe Konzentrationen an löslichem CD163, welches ein Marker für M2 Makrophagen ist, im Blut und Gewebe von Patienten mit einer frühen SSc [63]. Typ 2 Zytokine, wie das Interleukin 13, stimulieren in den Makrophagen die Synthese des transformierenden Wachstumsfaktor-beta (TGF- $\beta$ ) [64]. Es wird angenommen, dass TGF- $\beta$  eine wichtige Rolle in der Ätiopathogenese der Fibrose der SSc einnimmt. Der Wachstumsfaktor fördert den Aufbau des Kollagennetzes sowie die Sekretion wichtiger Proteine der Extrazellulärmatrix wie Fibronectin [65]. Darüber hinaus werden von Makrophagen Interferon-alpha, Interleukin 1 und 13 und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) sezerniert. Auch diese Signalstoffe regen eine Aktivierung der Fibroblasten an [5].

Die T-Lymphozyten liegen ebenfalls in großer Anzahl im erkrankten Gewebe vor. Einerseits sezernieren insbesondere die CD8+ T-Zellen das Interleukin 13 und induzieren neben der oben beschriebenen Stimulation von Makrophagen auch direkte profibrotische Prozesse in den Fibroblasten [66]. Andererseits können sie die Antikörperproduktion durch B-Zellen bzw. in Plasmazellen anregen [67].

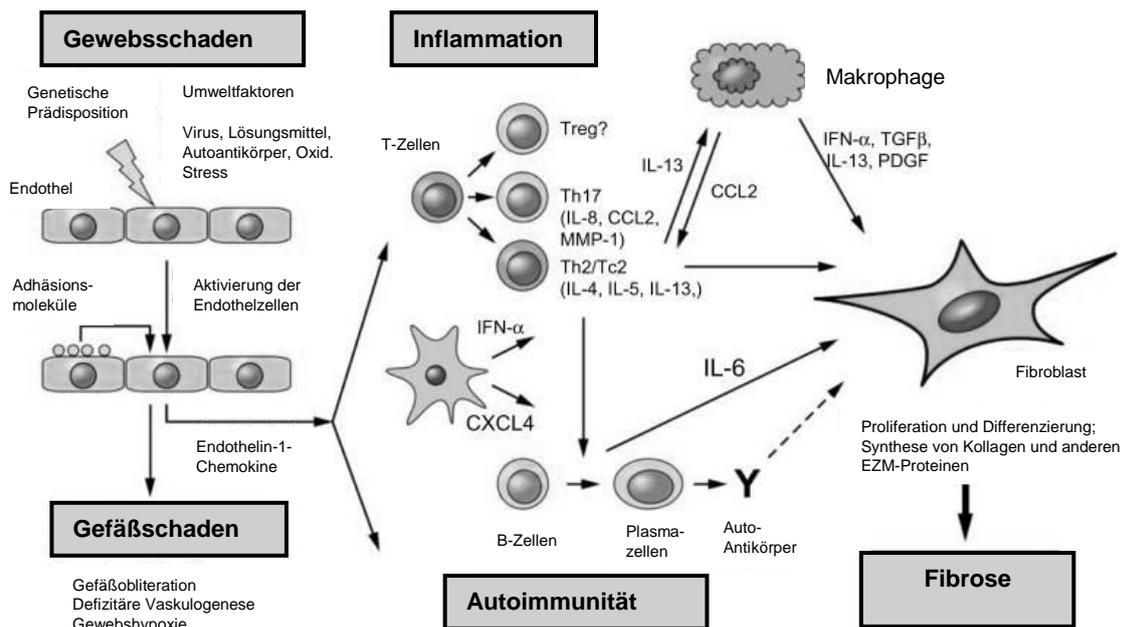
Studien konnten anhand spezifischer Marker nachweisen, dass auch die Anzahl, Aktivität und Antikörperproduktion von B-Zellen in erkrankten Hautabschnitten gesteigert ist. Zu den erhöhten Aktivitätsmarkern zählen CD80

und CD86 als ko-stimulative Proteine, aber auch Zelloberflächenmoleküle wie CD21 und CD19 [68]. CD19 kann in seiner Funktion eine Antikörperproduktion in den B-Zellen einleiten sowie direkt fibrotisch wirken [69] [70]. Die so produzierten Antikörper richten sich zum Beispiel gegen den PDGF-Rezeptor. In Myofibroblasten leiten die Autoantikörper gegen den PDGF-Rezeptor auf diese Weise eine Differenzierung und eine Produktion von Kollagen Typ 1 ein [71]. Weitere bekannte Autoantikörper bei Patienten mit einer SSc richten sich gegen den Angiotensinrezeptor 2 und den Endothelinrezeptor sowie gegen Fibroblasten, Fibrillin und Matrix-Metalloproteasen [72-75]. Man geht davon aus, dass auch diese Antikörper profibrotische Prozesse im erkrankten Gewebe vorantreiben. Neben der Antikörperproduktion induzieren die B-Zellen vermutlich auch direkt über den B-Zell-Aktivierungsfaktor eine verstärkte Kollagenproduktion durch die Fibroblasten [76].

Neben den oben beschriebenen zellulären Bestandteilen des Immunsystems spielen auch lösliche Anteile wie die Zytokine eine Rolle in der Pathogenese der SSc. Hierbei gehört das Interleukin 6 zu den am besten untersuchtesten. Es wird vornehmlich durch B-Zellen [77], aber auch durch Endothelzellen und Fibroblasten produziert und sezerniert [78]. Es wird angenommen, dass das IL-6 zusammen mit weiteren Zytokinen profibrotische Prozesse bei der SSc verstärkt [79].

Auch das angeborene Immunsystem ist in die komplexe Pathologie der SSc involviert. Verhältnismäßig gut untersucht sind die Toll-like-rezeptors (TLR). Sie sind nicht antigenspezifisch, sondern binden an verschiedenen molekularen Strukturen bestimmter Pathogene, endogener Zellbestandteile und synthetisierten Proteinen einer Wirtszelle [80]. In Studien konnte gezeigt werden, dass insbesondere die TLRs 2-4 und 7-9 einen Einfluss auf den Krankheitsprozess der SSc haben können. Beispielsweise ist ein Polymorphismus des TLR2 (Pro<sup>631</sup> His) assoziiert mit positiven ANAs und einer erhöhten IL-6 Synthese in dendritischen Zellen, sobald passende Liganden binden. Zu den Liganden gehören unter anderem bakterielle Peptidoglycane und Lipoproteine [80, 81]. In der Haut und der Lunge von SSc-Patienten konnten erhöhte Konzentrationen an TLR4 nachgewiesen werden. Die

Aktivierung von TLR4 durch unter anderem Fibronectin, Hyaluronan, dem heat-shock protein (HSP) 70 und 9, high-mobility group box-1 (HMGB-1) und den S100A Proteinen kann zusammen mit TGF- $\beta$  die Syntheseleistung der Fibroblasten erhöhen [80, 82-86]. HSP70, HMGB-1 und auch Hyaluronan sind wiederum erhöht im Serum von SSc-Patienten nachweisbar [87-89]. Interessanterweise korreliert das HMGB-1 bei Patienten mit einer SSc positiv mit einer Organbeteiligung, aber negativ mit einer Lungenbeteiligung[87].



**Abb. 2 Pathogenese der Systemischen Sklerose**, modifiziert nach Fuschiotti [5]. Begünstigt durch eine genetische Prädisposition und Umweltfaktoren entsteht eine Schädigung des Endothels. Dies resultiert in einer Gefäßproliferation verbunden mit einer defizitären Vaskulogenese und Gewebshypoxie. Zusätzlich aktivieren vom Endothel ausgeschüttete Chemokine Zellen des Immunsystems. Dazu gehören T-Zellen, B-Zellen und Makrophagen, die sich wechselseitig stimulieren und die Fibroblastenaktivität erhöhen. Konsekutiv werden profibrotische Prozesse eingeleitet.

### 1.4.2.2 Vaskulopathie

Zur Vaskulopathie tragen diverse Faktoren bei. Dazu gehören eine endotheliale Zellschädigung, eine defizitäre Angiogenese sowie Vaskulogenese, eine erhöhte Transformation von Endothel- zu Mesenchymzellen, die vermehrte Zirkulation Vaskulopathie-fördernder Mediatoren, eine Koagulopathie und Veränderungen der Thrombozyten.

Die oben beschriebene Schädigung der Endothelzellen durch unter anderem Viren (Humanes Zytomegalievirus [53], Epstein-Barr-Virus [54], Parvovirus B19 [55]) Antikörper, chemische Substanzen und/oder oxidativen Stress [56-58] steht vermutlich auch am Anfang der vaskulopathischen Veränderungen. Die so geschädigten Zellen werden vermehrt durch Apoptose abgebaut. Dies schließt sich aus der Erhöhung typischer Marker der Apoptose im Serum von SSc-Patienten. Zu den Markern gehören u.a. die Anti-Endothelzellantikörper (über die Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität) [90-94], die Caspase 3 [95] und die Anti-Caspase-3-Antikörper [96]. Auf den so ausgelösten Untergang von Kapillaren folgt konsekutiv eine Hypoxie des umliegenden Gewebes.

Bei der SSc sind die Angiogenese, also die Aussprossung neuer Kapillar-Gefäßzellen aus bereits vorhandenen Kapillaren, und die Vaskulogenese, die Bildung neuer Gefäßzellen aus Vorläuferzellen (Angioblasten), gestört. Dies lässt sich durch die nachweisliche Veränderung spezifischer Moleküle, die in die beiden Prozesse eingebunden sind, schlussfolgern. Dazu gehören der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) [97-111], die Vascular Endothelial Growth Factor Receptors (VEGFR) 1, 2 und 3 [103, 107, 112], einige Wachstumsfaktoren wie der Platelet Derived Growth Factor (PDGF) [113, 114], der Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) [113, 115-117], der Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF) [113, 115, 118], der plazentäre Wachstumsfaktor (PIGF) [98, 106, 119, 120], lösliche Tyrosinkinase [98, 121, 122], Angiopoietin 1 [123] und 2 [97, 98, 123], Endostatin [98, 103, 106, 110, 111, 116, 124] sowie einige Weitere [125].

Im Hinblick auf die Vaskulogenese sind besonders die endothelialen Vorläuferzellen (EPC) wichtig, die aus dem Knochenmark stammen und sich im Gewebe weiter zu Endothelzellen differenzieren. Die EPCs von SSc-Patienten ließen sich in Studien deutlich schlechter als bei gesunden Probanden durch VEGF und andere Faktoren stimulieren [126]. Auch einige weitere Studien konnten nachweisen, dass die EPCs in der Systemischen Sklerose verändert sind [108, 127-133].

Neben einer gestörten Angiogenese und Vaskulogenese könnte auch eine erhöhte epithelial-mesenchymale Transition eine Rolle in der Pathogenese der Vaskulopathie der SSc spielen. Dies konnte in einigen Studien anhand eines Austausches der endothelialen Moleküle wie CD31/PECAM-1, dem Von-Willebrand-Faktor oder dem vaskulär-endothelialen Cadherin durch mesenchymalen Zellmarker wie dem  $\alpha$ -SMA, Vimentin oder dem Kollagen Typ I gezeigt werden [134-136].

Abschließend fand man in der Haut, der Lunge und im Plasma von SSc-Patienten erhöhte Konzentrationen an Endothelin-1 [137-144]. Das Peptidhormon kann über seinen ET<sub>A</sub>-Rezeptor an den glatten Gefäßmuskelzellen sowohl eine starke Vasokonstriktion als auch über den ET<sub>B</sub>-Rezeptor eine Vasodilatation induzieren [145, 146]. Dies könnte ein Hinweis auf eine allgemeine Dysregulation der Vasokonstriktion und -dilatation durch die glatte Muskulatur der Blutgefäße in der SSc sein. Außerdem wurde eine Koagulopathie mit Veränderung der Thrombozyten und ihrer Aktivierung sowie einiger Gerinnungsfaktoren wie dem Von-Willebrand-Faktor, dem Faktor VIII, dem Fibrinogen und einigen weiteren beschrieben [138, 147-152].

## 1.5 Klinik

Die klinischen Manifestationen der SSc sind in ihrem Auftreten und ihrem Schweregrad sehr variabel. Grundsätzlich geht die limitierte Form mit einer mildereren und späteren Haut- und Organbeteiligung einher, während die diffuse Form häufiger durch frühe und schwerere Organmanifestationen gekennzeichnet ist [7].

### 1.5.1 Manifestationen der Haut

Die häufig ersten Veränderungen an der Haut, die von Patienten bemerkt wird, sind Verfärbungen der Akren bei Kälte. Dieses Phänomen wird als „Raynaud-Syndrom“ bezeichnet und kann anderen Organmanifestationen teilweise Jahrzehnte vorausgehen [7]. Dem Syndrom liegt allerdings primär keine Veränderung der Haut, sondern der kleinen Gefäße zu Grunde. Kälte kann zu einer Vasokonstriktion der kleinen, peripheren Gefäße führen. Der Blutfluss der Akren wird durch den Kapillaren vorgeschaltete, spezialisierte arteriovenöse

Anastomosen geleitet. Daraus resultiert eine kritisch erniedrigte Perfusion der Finger und/oder Zehen [153]. Besonders charakteristisch im Rahmen des Raynaud-Syndrom ist eine trikolore Farbabfolge der Akren. Initial kommt es durch den Vasospasmus zu einer Blässe (weiß). Der Sauerstoffmangel verursacht zyanotisches Gewebe (blau). Sobald die Gefäße wieder geöffnet sind, kommt es zu einer Hyperämie (rot). Pathophysiologisch liegt dem ein komplexes Zusammenspiel aus vaskulären Faktoren zu Grunde (Siehe Vaskulopathie) [154]. Durch die Kapillarmikroskopie können Veränderungen der Fingerkapillaren bereits frühzeitig sichtbar gemacht werden (Siehe Kapillarmikroskopie).

Die „echte“ Hautmanifestation ist geprägt durch fibrotische Umbauprozesse unterschiedlicher Körperregionen im Sinne einer Dermatosklerose. Die Haut wird zunehmend straffer und dicker. An den Finger kann man in einem frühen Krankheitsstadium unter Umständen angeschwollene, ödematöse Akren finden. Dies wird als „puffy fingers“ bezeichnet. Im Verlauf der SSc kann es zu Kalzifikationen und Kontraktionen der Finger kommen. Auch eine deutliche Verschmälerung der Finger durch den fibrotischen Umbau der Haut sind charakteristisch und wird „Madonnenfinger“ bzw. „Sklerodaktylie“ bezeichnet. Im Gesicht kann die SSc zu einer Rückentwicklung von Falten und einer zunehmenden Einschränkung der Mundöffnung kommen. Typischerweise ist die Haut um den Mund radiär gefaltet („Tabaksbeutelmund“). Weiterhin kann das Zungenbändchen im Rahmen der Grunderkrankung sklerosieren.

Fast die Hälfte aller SSc-Patienten leidet im Laufe der Erkrankung ein- oder mehrmalig an Ulzerationen besonders im Bereich der Finger [155]. Diese Wunden sind für die Patienten oft sehr schmerzhaft und langwierig. Sie können die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen [156]. Eine kritische Perfusion der Finger erschwert den Heilungsprozess. Zu den gefürchtetsten Komplikationen zählen die Entwicklung einer Osteomyelitis, eines Gangrängs bis hin zur Sepsis [157]. Auch zu einer Auto-Amputation eines oder mehrerer Finger/Zehen kann es kommen, obgleich dies heutzutage aufgrund besserer Therapieoptionen seltener geworden ist [156].

### 1.5.2 Manifestationen des Gastrointestinaltrakts

Die Manifestation der SSc am gastrointestinalen Trakt ist insbesondere durch Hypomotilität und Läsionen der Mukosa gekennzeichnet und kann in allen Regionen von oral bis anal auftreten.

Eine Beteiligung der Speiseröhre im Rahmen der Grunderkrankung ist sehr häufig und betrifft bis zu 90% der Patienten. Zu den typischen Symptomen gehören Dysphagie und ösophagealer Reflux mit Sodbrennen. Als pathophysiologisches Korrelat findet man häufig eine stark erniedrigte kontraktile Aktivität der Speiseröhre. Die vermehrt aufsteigende Säure des Magensaftes verändert die Schleimhaut des Ösophagus und kann schließlich zu einem Barrett-Syndrom führen[158].

Eine Hypomotilität kann auch im Magen sowie Dünn- und Dickdarm auftreten. Damit verbunden sind Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen und ein Durchfall- und Malabsorption-bedingter Gewichtsverlust [159]. Auch eine anorektale Inkontinenz mit unwillkürlichem Stuhlabgang kann im Rahmen der SSc auftreten und die Lebensqualität des Patienten sehr belasten[160].

### 1.5.3 Manifestation der Lunge

Eine pulmonale Beteiligung im Rahmen der SSc ist im Verlauf der Krankheit häufig und stellt den größten Faktor für Morbidität und Mortalität dar [161]. Meist bemerken die Patienten als erstes Symptom eine zunehmende Belastungsdyspnoe. Insgesamt sind vier unterschiedliche Formen der Lungenbeteiligung beschrieben. Die häufigsten sind die Lungenfibrose und die PAH. Infolge des erhöhten Refluxes kann es außerdem zu einer Aspirationspneumonie kommen [162]. Auch die Rate an Bronchialkarzinomen ist bei SSc-Patienten erhöht. Das Risiko steigt um das Zwei- bis Fünffache im Vergleich zur Normalbevölkerung insbesondere bei Patienten mit Anti-Scl 70-Antikörper und einer Lungenbeteiligung [163].

Die Lungenfibrose lässt sich als eine restriktive Ventilationsstörung im Rahmen einer Lungenfunktionsuntersuchung bei etwa 34 % (lcSSc) bis 53 % (dcSSc) Patienten nachweisen [164]. Autopsie-Studien zeigen dies sogar bei bis zu 90

% der Patienten [165]. Insgesamt ist die diffuse Form der SSc häufiger assoziiert mit einer Lungenfibrose [164]. Ätiopathogenetisch liegt ein fibrotischer Umbau des Bindegewebes in der Lunge zugrunde, der die pulmonale Dehnbarkeit (Compliance) herabsetzt. Zu den weiteren Risikofaktoren gehören das weibliche Geschlecht und ein Vorliegen des SCL-70- Antikörpers [166, 167]. Hingegen ist bei Vorliegen des Anti-Centromer-Antikörpers die Entwicklung einer Lungenfibrose unwahrscheinlicher [166].

Die PAH verursacht ungefähr 15 % der Tode bei SSc-Patienten [168]. Ätiologisch spielen eine Endothelin-1 induzierte Vasokonstriktion, eine Proliferation der Endothelzellen sowie eine Hypertrophie der glatten Gefäßmuskulatur eine Rolle und reduzieren so das Gefäßlumen [169]. Der klinische Verlauf ist meistens initial asymptomatisch. Im weiteren Verlauf kann es über Belastungsluftnot und Müdigkeit bis hin zu einer progredienten Rechtsherzinsuffizienz mit Rückstau und Hepatomegalie, Beinödemen und Aszites kommen [170]. Im Gegensatz zur Lungenfibrose fand sich die PAH in der europäischen Kohorte insgesamt mit 12,4% eher bei der limitiert-kutan verlaufenden Form im Vergleich zur diffus-kutan verlaufenden mit 7,5% [171].

#### 1.5.4 Manifestation der Niere

Eine renale Beteiligung kann sich zum einen als eine akute bzw. subakute renale Krise und zum anderen in einer chronischen, meist subklinischen Verschlechterung der Nierenfunktion manifestieren [172].

Die renale Krise (SRC) im Rahmen der SSc ist eine schwerwiegende Komplikation. Die Häufigkeit wird mit Werten zwischen 3 bis 10 % angegeben [173, 174]. Pathophysiologisch führt die Fibrosierung der Gefäße zu einer Abnahme des Gefäßlumens und folgend zu einer verminderten renalen Perfusion. Auf dieses Signal hin kommt es zu einer Hyperplasie des juxtaglomerulären Apparates und einer erhöhten Synthese von Renin. Über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wird der Blutdruck erhöht über eine Vasokonstriktion. Dies vermindert die kritische Perfusion der Niere noch weiter. Ultimativ kann dieser Circulus vitiosus in eine maligne Hypertonie münden [175]. Vor der Einführung der ACE-Hemmer lag die Mortalität der SRC bei bis

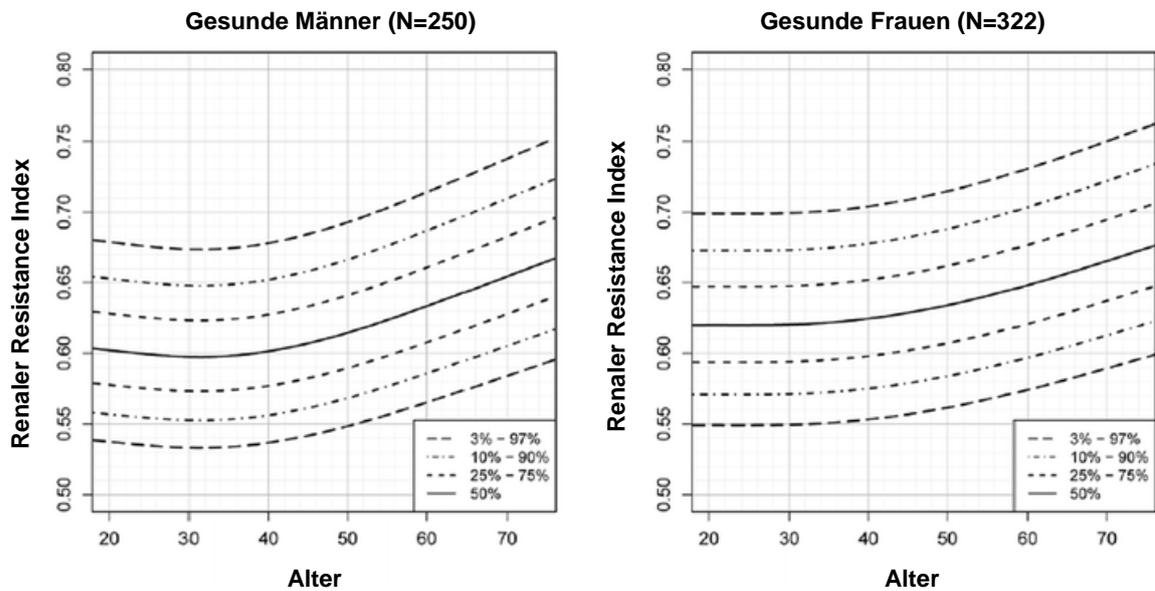
zu 76%. Nach wie vor versterben etwa 40-50 % der Patient mit einer SRC trotz Dialyse in den ersten 5 Jahren an den Folgen der Komplikation [176]. Zu den Risikofaktoren gehören eine schnell progrediente Fibrosierung der Haut, die Einnahme von Kortikosteroiden (>15mg Prednisolon) [177] und Cyclosporin und das Vorhandensein von Antikörpern gegen die RNA III Polymerase. Klinisch kann sich die renale Krise durch eine maligne Hypertonie mit progressiver Nierenfunktionseinschränkung mit dem Bild einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) manifestieren. Bei einigen Patienten führt dies zu einer terminalen Niereninsuffizienz, die dialysepflichtig werden kann. [174]

Im Gegensatz zur SRC, die akut verläuft und seltener geworden ist, entwickelt sich bei 60 - 80 % der SSc-Patienten im Laufe ihres Lebens eine chronisch progrediente Nierenfunktionseinschränkung [178-180]. Und auch bei Patienten mit vermeintlich normaler Nierenfunktion kann eine eingeschränkte funktionelle Reserve (nach Aminosäurebelastung) sowie einen reduzierten Plasmafluss vorliegen[181, 182].

Der Prozess verläuft meist asymptomatisch und für die Patienten lange unbemerkt. Bei der Hälfte der Patienten lassen sich jedoch klinische Parameter wie einen erhöhten Blutdruck, eine Proteinurie und/oder erhöhte Kreatininwerte im Blut feststellen [172]. Diese chronische Form der Nierenbeteiligung ist unter anderem assoziiert mit einer dreifach erhöhten Mortalität bei einer gleichzeitig vorliegenden PAH [183].

### 1.5.5 Manifestation des Herzens

Auch das Herz kann von einer SSc betroffen sein. Dies tritt in beiden Unterformen gleichermaßen auf. Insgesamt betrifft es schätzungsweise mindestens 50% der Patienten im Laufe ihres Lebens. Pathomorphologisch findet man sowohl Myokard- und Endokardfibrose als auch eosinophile Nekrosen ohne Koronarsklerose. Symptomatisch wird die Herzbeteiligung manifest durch eine diastolische Relaxationsstörung (bei 40% der Patienten), Herzrhythmusstörungen und/oder Einschränkungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion [4].



**Abb. 3 Verlauf der renalen Resistance Indices abhängig vom Alter und dem Geschlecht bei gesunden Probanden, modifiziert nach Ponte et al. [3]**

## 1.6 Diagnostik

Aufgrund der multiplen Organbeteiligungen, die bei einer SSc vorliegen können, sind sowohl umfangreiche initiale Basisuntersuchungen sowie regelmäßige Nachuntersuchungen nötig, um beginnende Organmanifestationen der Erkrankung früh zu detektieren und angemessen zu therapieren. Denn in der Regel laufen die Beteiligungen der inneren Organe (Lunge, Herz, Niere, Gastrointestinaltrakt) in ihren Anfangsstadien asymptomatisch und für den Patienten unbemerkt ab.

Initial sollte bei gastroenterologischen Symptomen eine Gastroduodenoskopie mit Ausschluss einer *Helicobacter pylori*-Besiedlung durchgeführt werden. Darüber hinaus kann eine Motilitätsstörung des Ösophagus durch eine Ösophagusmanometrie, Ösophagusbreischluck oder Ösophagusszintigraphie ausgeschlossen werden. Auch eine Koloskopie, ggf. Anorektomanometrie kann in einigen Fällen sinnvoll sein.

Die pulmonale Initialdiagnostik besteht aus einer Lungenfunktion mit Ermittlung der TLC, FVC, DLCO und einem Thorax-Röntgenbild. Bei pathologischer Lungenfunktion sollte ergänzend eine hochauflösende Computertomographie

zum Ausschluss einer Alveolitis und/oder Fibrose erfolgen. Die Lungenfunktionsdiagnostik sollte anschließend mindestens einmal jährlich wiederholt werden [4].

Zum Ausschluss einer renalen Manifestation sollte eine regelmäßige Blutdruckmessung, eine Sonographie der Nieren, die Bestimmung des Serumkreatinins und der daraus geschätzten GFR (eGFR), des Urin-Gesamteiweißes und Urin-Albumins sowie einmalig Urin-Teststreifen und -Sediments durchgeführt werden. Es wird empfohlen, die Urinproteinausscheidung halbjährlich zu kontrollieren [4].

Zur kardialen Diagnostik gehören ein EKG und eine 24-Stunden-Blutdruckmessung. Des Weiteren sollte einmal jährlich eine Echokardiographie mit der Frage nach PAH, diastolischer Dysfunktion und ventrikulärer Ejektionsfraktion und eine (Spiro-)Ergometrie durchgeführt werden [4].

Zusätzlich sollte regelmäßig der mRSS-Score und eine Kapillarmikroskopie erhoben werden, um die Entwicklung von Hautfibrosierung und digitaler Ulzerationen frühzeitig zu detektieren. [4]

## 1.7 Therapie

Im Wesentlichen besteht die Therapie der SSc und ihrer Komplikationen in einer kausalen (Immunsuppression) sowie in einer symptomatischen Therapie (Vasodilatative Substanzen, Prokinetika, Säureblocker, ACE-Hemmer).

Zur Behandlung des Raynaud-Phänomen eignen sich vorrangig Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ. Auch der Einsatz von PDE-5 Hemmern ist möglich. Bei schweren Formen des Raynaud wird die intravenöse Gabe von Iloprost empfohlen [184]. Auch die Gabe von Fluoxetin kann laut den aktualisierten Empfehlungen der EULAR-Gruppe erwogen werden [184].

Treten bei den Patienten digitale Ulzerationen auf, sollte neben einer Therapie mit PDE-5 Hemmern und/oder intravenösem Iloprost auch eine Behandlung mit dem Endothelinrezeptorantagonisten Bosentan in Erwägung gezogen werden [184].

Bei Vorliegen einer PAH können neben Bosentan auch andere Endothelinrezeptorantagonisten wie Ambrisentan und Macitentan eingesetzt werden. Darüber hinaus wird auch die Gabe von PDE-5 Hemmern und von Riociguat empfohlen. Bei schweren Formen der PAH ist die Behandlung mit intravenösem Epoprostenol, einem Prostacyclin-Analogen, indiziert. Eine progressive intestinale Lungenfibrose kann mit Cyclophosphamid behandelt werden [184].

Zur Therapie einer progredienten Hautbeteiligung wird Methotrexat im frühen Stadium der diffus kutan verlaufenden SSc empfohlen [184].

Es wird geraten zur Behandlung einer renalen Krise im Rahmen der SSc ACE-Hemmer anzusetzen [184]. Bei einer Gabe von Glukokortikoiden im Rahmen der Grunderkrankung sollte besonderes Augenmerk auf den Blutdruck und die Nierenfunktion gelegt werden. Jedes Milligramm an Prednisolon, das täglich gegeben wird, erhöht das Risiko für die Entwicklung einer renalen Krise um etwa 1,5% [185].

Bei vorliegenden gastrointestinalen Symptomen kann die Gabe von Protonenpumpeninhibitoren und prokinetischen Medikamenten sinnvoll sein [184]. Bei einer symptomatischen Fehlbesiedlung des Dünndarms wird mit einem schwachen Empfehlungsgrad zu einer Verordnung von intermittierenden bzw. rotierenden Antibiotika geraten [184].

Eine hämatopoetische Stammzelltransplantation kann bei Patienten mit progressiver SSc und Gefahr eines Organversagens erwogen werden [184].

## 1.8 Prognose

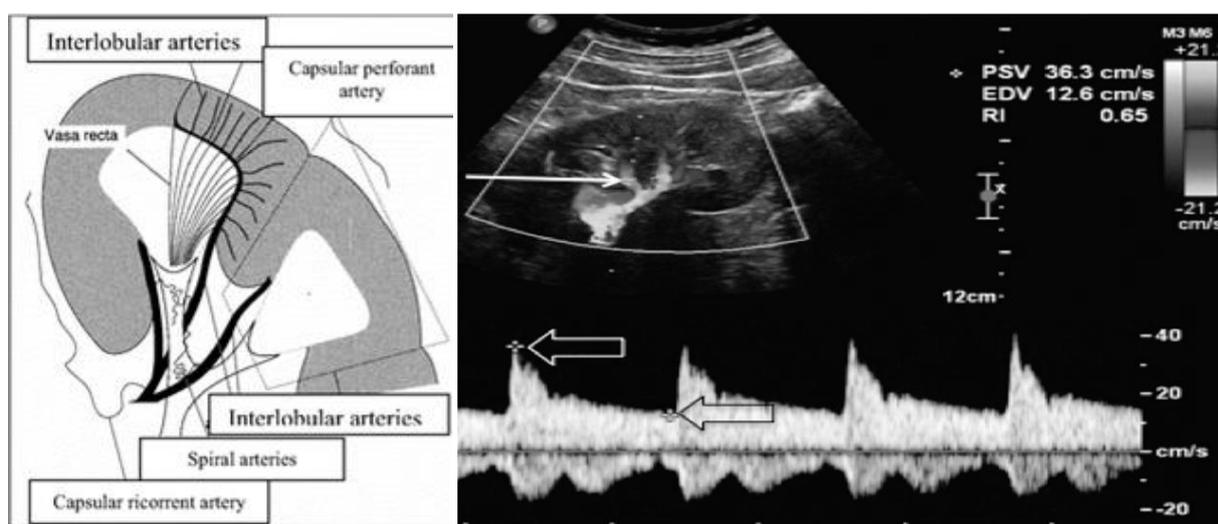
Die Lebenserwartung von SSc-Patienten ist vor allem durch kardiale, pulmonale, pulmonal-arterielle und renale Komplikationen verkürzt im Vergleich zu gleichaltrigen Menschen des gleichen Geschlechts [168]. Die standardisierte Mortalitätsrate liegt insgesamt etwa bei 2,72 im Vergleich zur Normalbevölkerung [186]. Man geht von einer durchschnittlichen Lebenszeitverkürzung von 16-34 Jahren aus [187]. Tendenziell nähert sich die

Lebenserwartung jedoch durch die frühere Erkennung von Organbeteiligungen und bessere Therapie immer weiter der der Normalbevölkerung an [168].

## 1.9 Exkurs: Sonographische Bestimmung des renalen Resistance Index

Der renale Resistance Index (RI) kann in einer doppler-sonographischen Untersuchung der Nieren bestimmt werden. Hierfür wird sonographisch die Flußgeschwindigkeit der interlobulären Arterien bestimmt (Siehe Abb. 4). Die maximale systolische Strömungsgeschwindigkeit (peak systolic velocity, PSV) abzüglich der enddiastolischen Strömungsgeschwindigkeit (end-diastolic velocity, EDV) wird durch die maximale systolische Strömungsgeschwindigkeit (PSV) geteilt [2].

Im klinischen Alltag kann diese Untersuchung zur prognostischen Verlaufsbeobachtung nach einer Nierentransplantation genutzt werden [188-190]. Darüber hinaus kann der RI auch im Rahmen der Diagnostik bei primären Hypertonien und chronischen Nierenerkrankungen eingesetzt werden [191-194]. Es konnte gezeigt werden, dass der RI abhängig vom Lebensalter und vom Geschlecht ausfällt (siehe Abb. 3).



**Abb. 4 Duplexsonographische Bestimmung der renalen RIs aus den interlobären Arterien,** modifiziert nach Boddi et al. [2] Die Niere wird im Längsschnitt dargestellt. Anschließend wird per virtueller Messsonde duplexsonographisch aus einer interlobären Arterie (weißer Pfeil) die maximale systolische Strömungsgeschwindigkeit (peak systolic velocity, PSV) und die enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit (end diastolic velocity, EDV) ausgerechnet. Anhand der Formel  $(PSV-EDV)/PSV$  wird dann elektronisch der Resistance Index (RI) errechnet.

Auch bei Patienten mit SSc wurde der RI im Rahmen der Forschung erhoben. Einige Studien wiesen eine starke Korrelation zwischen erhöhten RIs und der Krankheitsdauer nach, wobei jedoch die RIs interessanterweise nicht mit der Kreatinin- Clearance korrelierten. Die Kreatinin- Clearance wird bisher üblicherweise zur Einschätzung der Nierenfunktion bei Patienten mit SSc genutzt [183, 195].

### 1.10 Ziel der Arbeit

Die systemische Sklerose ist gekennzeichnet durch fibrotische und vaskulopathische Veränderungen an Haut und inneren Organen. Anhand von Autopsie- und Biopsiestudien wissen wir, dass 60-80% der SSc-Patienten subklinische, mikroangiopathische Veränderungen der Nieren aufweisen [178-180]. Und auch bei Patienten mit vermeintlich normaler Nierenfunktion kann eine eingeschränkte funktionelle Reserve (nach Aminosäurebelastung) sowie einen reduzierten Plasmafluss vorliegen [181, 182].

Primäres Ziel dieser Arbeit ist es den Wert der Kapillarmikroskopie für die Einschätzung der Nierenbeteiligung zu erforschen. Können anhand charakteristischer, mikroangiopathischer Veränderungen der Fingerkapillaren Risikogruppen für renale Beeinträchtigung determiniert werden?

Sekundäre Fragestellungen waren die Assoziation unserer zwei Hauptparameter (die mikroangiopathischen Veränderungen der Fingerkapillaren und die renale Beteiligung) mit weiteren Organbeteiligungen, i.e. einer pulmonalen, kardialen, gastro-intestinalen und dermalen Beteiligung.

## 2. Patienten und Methoden

Diese Studie ist eine prospektive, unverblindete Kohortenstudie. Sie wurde durch die Ethikkommission Hamburg genehmigt (PV5624). Die Studiendauer betrug insgesamt 12 Monate.

Ausgeschlossen wurden Patienten unter 18 Jahren, nicht-einwilligungsfähige Patienten. Außerdem noch Patienten mit einer Nierenfunktionseinschränkung anderer Genese z.B. diabetische oder hypertensive Nephropathie, Glomerulonephritis, interstitielle Nephritis oder genetische Nierenerkrankungen und Patienten mit einer renalen Krise im Rahmen der SSc in der Vorgeschichte. Alle Patienten erhielten vor der Untersuchung für mindestens 4 Wochen keine intravenöse vasodilatative Therapie. Zusätzlich schlossen wir sämtliche Patienten mit einem Diabetes mellitus aus und zur Auswertung der Zusammenhänge mit dem Cystatin C noch alle Patienten, die aktuell Prednisolon annahmen.

### 2.1 Klinische Chemie

Laborchemisch wurde im Rahmen der Routineblutuntersuchung aus dem Patientenblut das Kreatinin sowie die sich aus der MDRD- sowie der CKD-EPI-Formel ergebende glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bestimmt. Für die weitere Analyse verwendeten wir die CKD-EPI-Formel, da diese zuverlässiger ist als die MDRD-Formel [196]. Aufgrund der geringen Verlässlichkeit der Kreatinin-basierten GFR zur Bestimmung der tatsächlichen Nierenfunktion bei SSc-Patienten wurde das Cystatin C und die sich daraus ergebende GFR ermittelt, als einen möglicherweise besser assoziierenden Parameter zur wahren Nierenfunktion bei SSc-Patienten [197, 198]

Zur Analyse einer Proteinurie wurde der Albumin-Kreatinin-Quotient aus dem Spontanurin bestimmt. Eine Konzentration bis zu 20 mg/g Krea wurde als normal gewertet. Bei einer Mikroalbuminurie liegt die Konzentration zwischen 20 - 299 mg/g Krea. Alle Konzentrationen darüber hinaus bezeichneten wir als Makroalbuminurie. Der zweite, bestimmte Proteinurie-Parameter ist der  $\alpha$ 1-Mikroglobulin-Kreatinin-Quotient im Urin (Grenzwert 14 mg/g Krea).

Als kardialer Marker wurde das BNP bestimmt und für den Antikörperstatus das ANA-Muster und die SCL70-Antikörper analysiert.

## 2.2 Kapillarmikroskopie

Zur Untersuchung wurden das USB-Videokapillarmikroskop Di-Li® 2003-K genutzt. Das Kapillarmikroskop war über eine USB-Verbindung mit einem Windows Computer verbunden, sodass die Vergrößerung mit Hilfe der Software ISCapture® am Bildschirm betrachtet, ausgewertet und abgespeichert werden konnte. Zur Ausmessung der Kapillardichte und des Kapillardurchmessers wurde ISCapture® auf einer Vergrößerung von 200 kalibriert. Vor der Untersuchung saß der Proband 15-20 Minuten in einem Bereich mit einer Temperatur von 20-24°C. Zur Untersuchung saß der Patient aufrecht auf einem Stuhl am Tisch mit dem Kapillarmikroskop. Zur besseren Betrachtung wurde auf den jeweils zu untersuchenden Finger mit einer Pipette etwas Olivenöl auf den Nagelfalz appliziert. In Übereinstimmung mit Empfehlungen zur Kapillarmikroskopie wurden alle Finger mit Ausnahme der Daumen beidseits untersucht [199].

Erst wurde der Nagelfalz des zu untersuchenden Fingers in der Übersicht mit einem Vergrößerungsfaktor von 80 zur Beurteilung der Kapillardichte, Einblutungen und großkalibriger Kapillaren betrachtet und ein repräsentatives Bild gemacht. Dann wurde in einer 200-fachen Vergrößerung die Kapillardichte repräsentativ auf einem Millimeter bestimmt und der Durchmesser von auffälligen Kapillaren gemessen.

Eine Dichte von weniger als 10 Kapillaren pro Millimeter auf der distalen Kapillarreihe wurde als pathologische Verminderung betrachtet. Als Ektasie wurde eine Kapillare bezeichnet, wenn der Durchmesser um den Faktor 2 im Scheitel oder eines Schenkels erhöht war. Ein Kapillardurchmesser von mehr als 50 µm wurde als Megakapillare klassifiziert.

Für alle Patienten wurde das Kapillarmuster (*pattern*) nach Cutolo et al. ermittelt [200]. Das frühe Kapillarmuster (*early pattern*) ist gekennzeichnet durch eine normale Kapillardichte, einzelne Ektasien, Megakapillaren und Einblutungen. Als aktives Kapillarmuster (*active pattern*) wurde das Vorhandensein von vielen

Ektasien, Megakapillaren und Einblutungen und eine leicht reduzierte Kapillardichte bezeichnet. Im späten Kapillarmuster (*late pattern*) gibt es nur wenig Einblutungen, eine stark verminderte Kapillardichte und eine gestörte Kapillararchitektur.

Zusätzlich zu den Kapillarmustern wurde das Stadium nach Carpentier et al. ermittelt [201]. Hier ist das erste Stadium durch einzelne Ektasien und normale Dichte und das zweite Stadium durch viele Ektasien, einzelne Megakapillaren und leicht reduzierter Dichte gekennzeichnet. Demgegenüber findet man im dritten Stadium viele Megakapillaren und eine reduzierte Dichte. Im vierten und letzten Stadium dominieren avaskuläre Areale, viel Ödem und eine stark reduzierte Kapillardichte das Geschehen.

Neben diesen zwei qualitativen Einteilungen haben wir zur quantitativen Auswertung den *capillaroscopic skin ulcer risk index* (CSURI) nach Sebastiani bestimmt. Konzipiert wurde der Score ursprünglich zur Abschätzung der Auftretenswahrscheinlichkeit von digitalen Ulzera [202]. Dafür wurde für jeden untersuchten Finger ein repräsentatives Bild in 200-facher Vergrößerung gemacht. Dann wurde das Bild mit der niedrigsten Anzahl an Kapillaren auf 1 mm ermittelt. Hierfür wurden sämtliche Kapillaren der distalen Reihe gezählt unabhängig davon, ob sie auf einem Level lokalisiert waren. Bei gleichniedriger Anzahl an Kapillaren wurde dann das Bild mit den meisten Megakapillaren ausgewählt. Dann wurde der größte Durchmesser der Megakapillaren ausgemessen. Aus dem Bild wurde der CSURI mit der Formel  $([\text{Maximaler Durchmesser der größten Megakapillare}] \times [\text{Anzahl der Megakapillaren}]) / [\text{Anzahl der Kapillaren}]^2$  berechnet. Ist der CSURI höher als 2,96, so ist das Risiko signifikant gesteigert digitale Ulzera im Verlauf zu entwickeln.

### 2.3 Farbkodierte Duplexsonographie der Nieren

Der Ultraschall basiert auf zurückgeworfenen Echoimpulsen. Unterschiedliche Gewebearten reflektieren das Echosignal des Ultraschallkopfes jeweils anders. Aus dieser Differenz entsteht das Ultraschallbild. Bei der Duplex-Sonographie wird der Doppler-Effekt genutzt. Der Blutfluss innerhalb eines Gefäßes verändert seine Frequenz im Ultraschall, wenn es auf den Ultraschallkopf zu-

bzw. davon weg- fließt. Aus dieser Frequenzveränderung wird die Flussgeschwindigkeit errechnet und farblich codiert dargestellt [203].

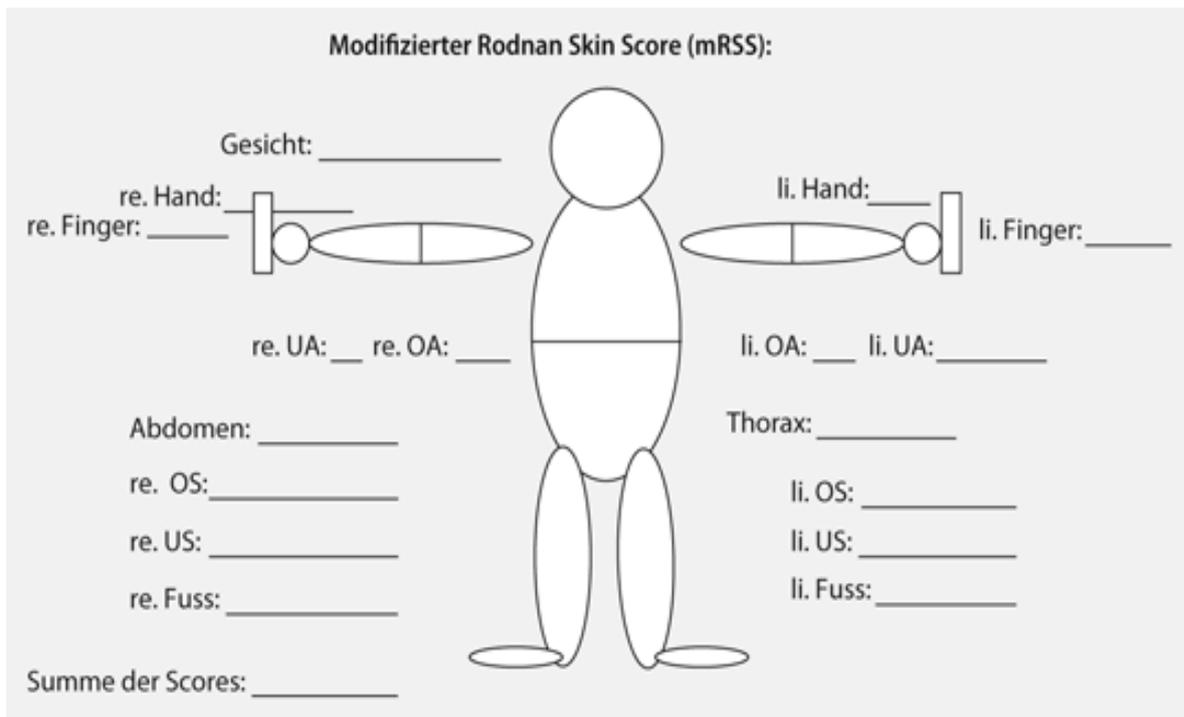
Die SSc Patienten lagen vor der Untersuchung mindestens 10 Minuten auf dem Rücken auf der Untersuchungs- liege. Das Untersuchungs- gerät war ein Philips Ultraschall- gerät des Modells iE33 ausgerüstet mit einem 7 MHz Konvexschallkopf.

Die renale Blutstromgeschwindigkeit in den interlobären Arterien wurde durch Platzierung der Doppler- gestützten virtuellen Messsonde in jeweils drei verschiedenen Gefäßen aus drei unterschiedlichen Orten (mesorenal, am superioren sowie inferioren Nierenpol) in beiden Nieren gemessen. Der RI wurde mittels der Formel  $(PSV-EDV) / PSV$  durch das Ultraschallgerät berechnet. Aus den sich ergebenden neun Werten pro Niere berechneten wir das arithmetische Mittel.

Als pathologisch betrachteten wir einen RI über 0,70 auf mindestens einer Seite [204, 205].

#### 2.4 Modifizierter Rodnan Skin Score (mRSS)

Der modifizierte Rodnan Skin Score wurde zur Validierung der Hautbeteiligung durchgeführt [206, 207]. Für die Untersuchung lag der Proband auf einer Liege. Der Untersucher palpierter die Haut an insgesamt 17 Körperregionen des Probanden (Finger, Hände, Unterarme, Oberarme, Füße, Unterschenkel, Oberschenkel, Abdomen, Thorax und Gesicht). Die Verdickung der Haut wurde auf einer Skala von 0-3 für jede Körperpartie bestimmt. Somit ergibt sich ein minimaler Score von 0 und ein maximaler Score von 51 (bei dcSSc) (siehe Abb. 5).



**Abb. 5 Kriterien des Modifizierten Rodnan Skin Score (mRSS).** Die Haut des Patienten wird an 17 Körperareale palpirt. Die Hautdicke wird von 0 (normal) bis 3 (schwere Hautbeteiligung) bewertet. Es ergibt sich ein maximaler Hautscore von 51, aus Hunzelmann et al. [4]

## 2.5 Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung wurde die Software SPSS Version 23 genutzt. Zur Prüfung der Normalverteilung nutzten wir den Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest. Normalverteilt waren die Variablen Alter, Cystatin-C-basierte GFR und dem linken RI. Für die übrigen Variablen konnte eine Normalverteilung nicht nachgewiesen werden.

Für die Bewertung der Signifikanzen führten wir abhängig vom Skalenniveau und der Normalverteilung der Variablen einen Chi-Quadrat-Test oder exakten Fisher-Test für den Zusammenhang kategorialer Variablen, einen Mann-Whitney-U-Test oder eine einfaktorische Varianzanalyse (ANOVA) für kategoriale und metrische Daten und Korrelationsmaße nach Spearman und Pearson für metrische Parameter durch. Das Signifikanzniveau wurde für unsere Fragestellung von einem unabhängigen Statistiker auf 0,025 errechnet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patientendaten

Wir schlossen insgesamt 95 Patienten (68 Frauen und 27 Männer) ein. Das mediane Lebensalter zum Zeitpunkt der Untersuchung lag bei 59 Jahre [19-82 Jahre], die mediane Zeitdauer seit Auftreten des Raynaud-Syndroms bei 10 Jahre [6 Monate -60 Jahre] und die mediane Zeitdauer seit der Erstdiagnose der SSc bei 5 Jahren [2 Monate - 42 Jahre].

72 Patienten hatten eine limitiert kutane SSc, 15 Patienten eine diffus kutane SSc, 5 Patienten eine SSc sine Skleroderma und 3 Patienten ein Overlap-Syndrom. Alle eingeschlossenen Patienten mit einer diffusen, limitierten SSc oder einem Overlap-Syndrom erfüllten die Klassifikationskriterien der ACR/EULAR für die Systemische Sklerose [1].

16,8 % der Patienten nahmen ein Statin regelmäßig ein und 40 % einen ACE-Hemmer. Immunsuppressiv wurden 21,1 % mit Prednisolon und 28,4 % mit Methotrexat (MTX) behandelt. Eine mehrtägige Ilomedin-Gabe in der Vergangenheit fanden wir bei 74,7 % der eingeschlossenen Patienten.

In der Subgruppenanalyse bezogen auf die SSc-Unterformen fanden wir ein signifikant höheres Alter und niedrigeren BMI bei Patienten mit einer limitiert-kutanen SSc (siehe Tabelle 1). Darüber hinaus fanden wir erwartungsgemäß bei Patienten mit einer diffus-kutanen SSc eine signifikant kürzere Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Untersuchung. Die dcSSc war mit dem Scl70-Antikörper und die lcSSc mit dem centromeren Antikörpermuster der ANAs assoziiert.

**Tabelle 1 Subgruppenanalyse der limitiert-kutanen (lcSSc) und der diffus-kutanen (dcSSc) SSc-Form in Bezug auf demographische sowie klinische Parameter. (S.D. = Standardabweichung, PAH = Pulmonal arterielle Hypertonie, BMI = Body-Maß-Index, mRSS = modifizierter Rodnan Skin Score, ANA = Antinukleärer Antikörper, SARC-F = Sarkopenie - Fragebogen)**

Parameter	Alle Patienten (N=95)	Diffus (N=15)	Limitiert (N=72)	p-Wert (dcSSc vs. lcSSc)
<b>Demographie</b>				
Mittleres Alter (S.D.)	59,3 (15,0)	50,8 (12,0)	61,4 (14,5)	<b>0,008</b>
Geschlecht (% weiblich)	71,6	46,7	75,0	0,034
Mittlerer BMI (S.D.)	24,0 (3,9)	26,5 (4,6)	23,5 (3,6)	<b>0,007</b>
Mittlerer SARC-F (S.D.)	2,2 (2,4)	1,8 (2,0)	2,2 (2,6)	0,48
<b>Klinik</b>				
Zeit seit Erstmanifestation (S.D.)	14,4 (13,3)	5,6 (4,6)	16,8 (13,8)	<b>0,008</b>
Zeit seit Erstdiagnose (S.D.)	7,6 (7,8)	4,7 (2,9)	8,6 (8,5)	0,10
<b>Antikörper</b>				
Scl70 (% positiv)	28,3	71,4	20,8	<b>&lt;0,001</b>
ANAs mit centromeren Muster (% positiv)	43,0	0,0	52,8	<b>&lt;0,001</b>
<b>Haut</b>				
Mittlerer mRSS (S.D.)	6,2 (5,8)	9,8 (5,8)	6,0 (5,2)	0,20
Digitale Ulzera (% positiv)	17,9	13,3	19,4	0,45
<b>GI-Beteiligung</b> (% positiv)	58,9	53,3	61,1	0,39
<b>Lunge</b>				
Lungenfibrose (% positiv)	51,2	71,4	42,9	0,05
PAH (% positiv)	13,7	20,0	12,5	0,34
<b>Niere – Mittlere GFR in ml/min nach:</b>				
- <b>Kreatinin (S.D.)</b>	85,1 (21,2)	101,5 (11,3)	81,6 (21,7)	<b>0,009</b>
- <b>Cystatin C (S.D.)</b>	73,3 (21,7)	82,1 (23,8)	71,1 (21,3)	0,34

Unsere primären Zielparameter waren die Kapillarmikroskopie und die renale Beteiligung im Rahmen der SSc sowie der Zusammenhang zwischen diesen beiden Faktoren.

## 3.2 Zusammenhänge mit der Kapillarmikroskopie

### 3.2.1 Zusammenhang zwischen der Kapillarmikroskopie und der Nierenbeteiligung

Zur Abschätzung einer Nierenbeteiligung im Rahmen der SSc verwendeten wir drei unterschiedliche Parameter:

#### **GFR und Kapillarmikroskopie: Gesamtkohorte**

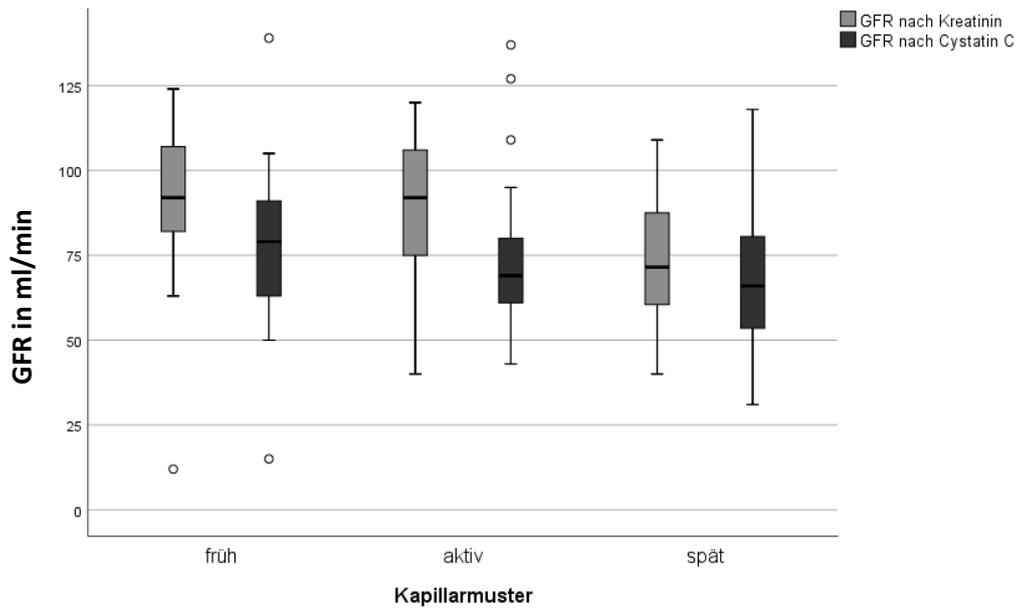
Die mittlere Kreatininkonzentration im Patientenblut lag bei 0,86 mg/dl (Median 0,8 mg/dl, 0,6-3,6 mg/dl) und die mittlere Kreatinin-basierte GFR nach der CKD-EPI-Formel lag bei 85 ml/min (Median 88 ml/min, 12-124 ml/min). Wir fanden eine mittlere Cystatin-C-Konzentration von 1,17 mg/l (Median 1,12 mg/l, 0,66-3,68 mg/l). Die mittlere, berechnete Cystatin-GFR war bei 73 ml/min (Median 72 ml/min, 15-139 ml/min). Die berechnete GFR nach Kreatinin lag somit insgesamt höher als jene nach Cystatin-C.

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang der Kapillarmuster mit der Kreatinin-GFR ( $p=0,009$ ) (Siehe Tabelle 2) Überraschenderweise konnten wir hingegen für die Kapillarmuster und der nach Cystatin-C berechneten GFR keinen signifikanten Zusammenhang finden ( $p=0,24$ ). Es lässt sich jedoch ebenfalls deskriptiv eine Reduktion der GFR nach Cystatin C mit Voranschreiten der Kapillarmuster wie bei der GFR nach Kreatinin feststellen (Siehe Abb. 6 und Abb. 7).

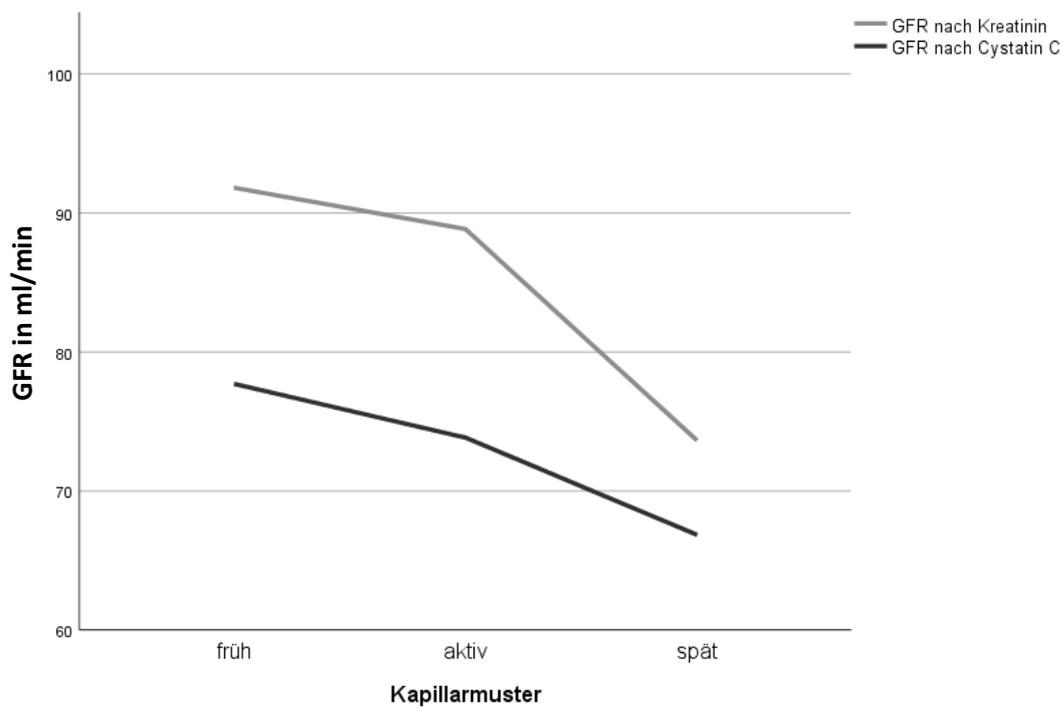
Bei der Auswertung der Stadien nach Carpentier mit der Kreatinin-GFR ergab sich ein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,016$ ). Wie auch bei den Kapillarmuster hingen die Stadien nicht signifikant zusammen mit der Cystatin-GFR ( $p=0,20$ ) (siehe Tabelle 2).

Der CSURI korrelierte nicht mit der GFR (siehe Tabelle 2).

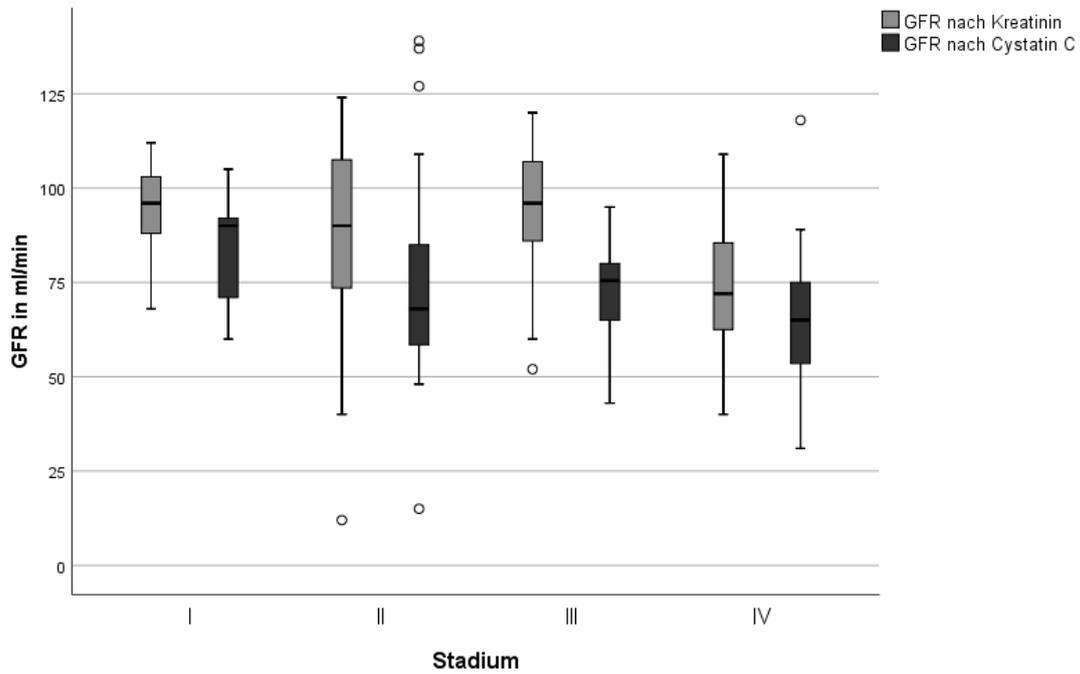
<b>Tabelle 2 Zusammenhand der kapillarmikroskopischen Parameter mit der Kreatinin-GFR nach CKD-EPI und der Cystatin-C basierten GFR. (S.D. = Standardabweichung)</b>		
<b>Kapillarmikroskopie</b>	Mittlere Cystatin C-GFR (S.D.)	Mittlere Kreatinin-GFR (S.D.)
<b>Muster n. Cutolo (p-Wert)</b>	0,24	<b>0,009</b>
Early	78,2 (23,3)	90,1 (21,4)
Active	73,8 (21,8)	87,8 (20,6)
Late	66,6 (20,5)	73,6 (19,3)
<b>Stadien n. Carpentier (p-Wert)</b>	0,20	<b>0,016</b>
I	86,5 (15,2)	91,8 (14,0)
II	75,2 (26,9)	85,6 (23,5)
III	72,3 (14,4)	92,7 (18,2)
IV	66,6 (20,5)	73,8 (19,4)
	0,85	0,84



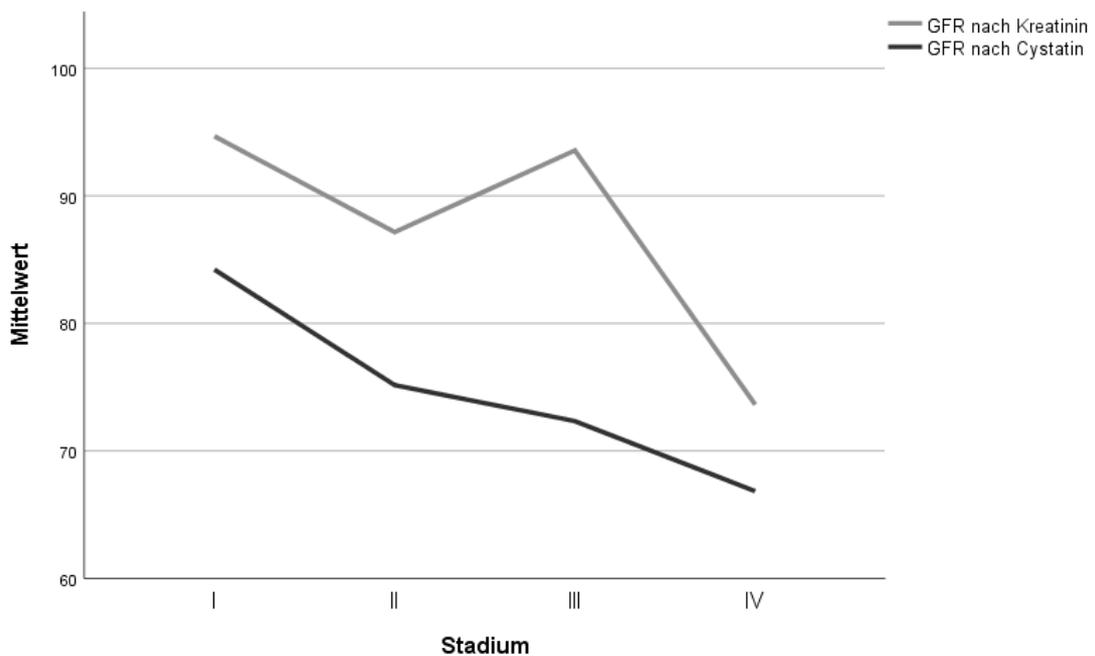
**Abb. 6 Gruppierter Boxplot zum Zusammenhang der Kapillarmuster nach Cutolo mit der Kreatinin-basierten GFR nach CKD-EPI-Formel**



**Abb. 7 Liniendiagramm zum Zusammenhang der Kapillarmuster nach Cutolo mit der mittleren Kreatinin-basierten GFR nach CKD-EPI-Formel (hellgrau) bzw. der mittleren Cystatin-C-basierten GFR (dunkelgrau).**



**Abb. 8** Gruppiertes Boxplot zum Zusammenhang der kapillarmikroskopischen Stadien nach Carpentier mit der Kreatinin-basierten GFR nach CKD-EPI-Formel (hellgrau) bzw. der Cystatin-C-basierten GFR (dunkelgrau).



**Abb. 9** Liniendiagramm zum Zusammenhang der kapillarmikroskopischen Stadien nach Carpentier mit der mittleren Kreatinin-basierten GFR nach CKD-EPI-Formel (hellgrau) bzw. der mittleren Cystatin-C-basierten GFR (dunkelgrau).

### GFR und Kapillarmikroskopie Subgruppenanalyse: DcSSc vs LcSSc

Die berechnete mittlere Kreatinin-basierte GFR bei der lcSSc lag bei 81,6 ml/min und bei der dcSSc bei 101,5 ml/min. Hier ergab sich ein signifikanter Unterschied ( $p=0,001$ ). Für die Cystatin-basierte GFR errechnete sich ein Mittelwert von 71,1 ml/min bei lcSSc-Patienten und ein Mittelwert von 83,8 ml/min bei dcSSc-Patienten ( $p=0,09$ )

Bei Aufteilung nach Unterform der SSc konnten wir insgesamt keine eindeutig signifikanten Zusammenhänge zwischen den kapillarmikroskopischen Variablen (Kapillarmuster nach Cutolo, Stadium nach Carpentier und CSURI) mit der GFR nach Cystatin C und nach Kreatinin innerhalb der Subgruppe lcSSc oder dcSSc finden (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3 Subgruppenanalyse der SSc-Unterformen (lcSSc vs. dcSSc) zum Zusammenhang der kapillarmikroskopischen Parameter mit der Cystatin C bzw. Kreatinin basierten GFR (S.D. = Standardabweichung, CSURI = capillaroscopic skin ulcer risk index).**

Kapillarmikroskopie	Limitiert-kutan (N=70)		Diffus-kutan (N=14)	
	Mittlere Cystatin C-GFR (S.D.)	Mittlere Kreatinin-GFR (S.D.)	Mittlere Cystatin C-GFR (S.D.)	Mittlere Kreatinin-GFR (S.D.)
<b>Muster n. Cutolo (p-Wert)</b>	<i>0,23</i>	<i>0,049</i>	<i>0,69</i>	<i>0,55</i>
Early	72,4 (21,7)	83,2 (23,1)	86,3 (27,2)	105,4 (9,0)
Active	75,1 (23,4)	86,8 (21,1)	75,0 (8,9)	100,0 (15,9)
Late	63,5 (17,0)	71,8 (21,8)	91,5 (27,5)	97,0 (2,8)
<b>Stadien n. Carpentier (p-Wert)</b>	<i>0,27</i>	<i>0,050</i>	<i>0,91</i>	<i>0,61</i>
I	84,5 (19,1)	85,5 (15,4)	80,5 (13,4)	99,5 (5,0)
II	72,0 (27,0)	80,9 (24,6)	85,3 (27,5)	102,6 (13,1)
III	74,6 (14,2)	91,8 (17,2)	73,5 (9,2)	111,5 (3,5)
IV	63,5 (17,0)	71,9 (19,7)	91,5 (37,5)	97,0 (2,8)
<b>CSURI (p-Wert)</b>	<i>0,21</i>	<i>0,42</i>	<i>0,39</i>	<i>0,82</i>

## GFR und Kapillarmikroskopie Subgruppenanalyse: Scl70-Antikörper vs. Centromeres ANA-Muster

Bei Aufteilung nach Antikörpern ergab sich lediglich bei Scl70-AK positiven Patienten eine Signifikanz zwischen den Kapillarmustern nach Cutolo mit der Kreatinin-basierten GFR. Alle übrigen Zusammenhänge waren nicht signifikant (siehe Tabelle 4).

<b>Tabelle 4 Subgruppenanalyse des Antikörperstatus zum Zusammenhang der kapillarmikroskopischen Parameter mit der Cystatin C bzw. Kreatinin basierten GFR (S.D. = Standardabweichung, CSURI = capillaroscopic skin ulcer risk index)</b>				
<b>Kapillarmikroskopie</b>	<b>Scl70-Antikörper (N=26)</b>		<b>Centromeres ANA-Muster (N=39)</b>	
	Mittlere Cystatin C- GFR (S.D.)	Mittlere Kreatinin- GFR (S.D.)	Mittlere Cystatin C- GFR (S.D.)	Mittlere Kreatinin- GFR (S.D.)
<b>Muster n. Cutolo (p-Wert)</b>	<i>0,52</i>	<b><i>0,019</i></b>	<i>0,28</i>	<i>0,24</i>
Early	82,6 (23,2)	98,3 (14,4)	81,0 (14,9)	91,3 (17,6)
Active	83,8 (26,6)	97,4 (15,1)	70,1 (22,1)	79,5 (22,9)
Late	67,6 (33,4)	72,0 (25,1)	67,5 (14,4)	75,9 (19,3)
<b>Stadien n. Carpentier (p-Wert)</b>	<i>0,67</i>	<i>0,026</i>	<i>0,40</i>	<i>0,18</i>
I	81,0 [N=1]	84,5 (0,71)	91,5 (0,71)	109,5 (3,5)
II	84,4 (25,9)	98,9 (14,6)	74,2 (22,2)	78,0 (20,4)
III	73,5 (9,2)	103,0 (15,6)	70,0 (18,8)	83,8 (21,7)
IV	67,6 (33,4)	72,0 (25,1)	67,5 (14,4)	76,4 (19,9)
<b>CSURI (p-Wert)</b>	<i>0,35</i>	<i>0,55</i>	<i>0,78</i>	<i>0,96</i>

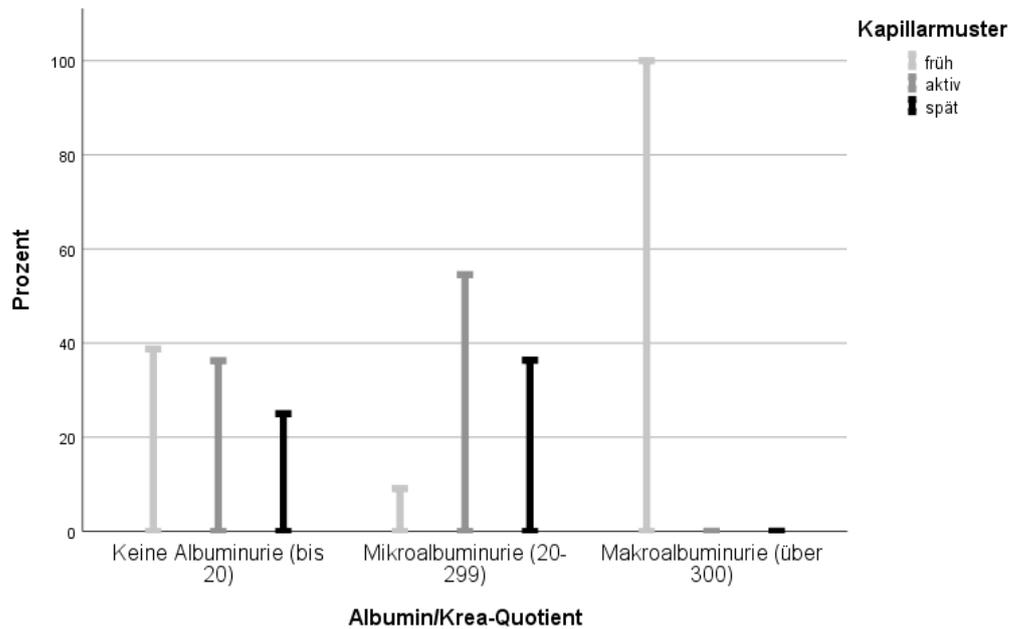
## Proteinurie und Kapillarmikroskopie Gesamtkohorte

Insgesamt fanden wir bei elf Patienten eine Mikroalbuminurie und bei einem Patienten eine Makroalbuminurie (Siehe Tabelle 5 und Abb. 11). Unterteilt in die Kapillarmuster nach Cutolo und Stadien nach Carpentier ergab sich keine

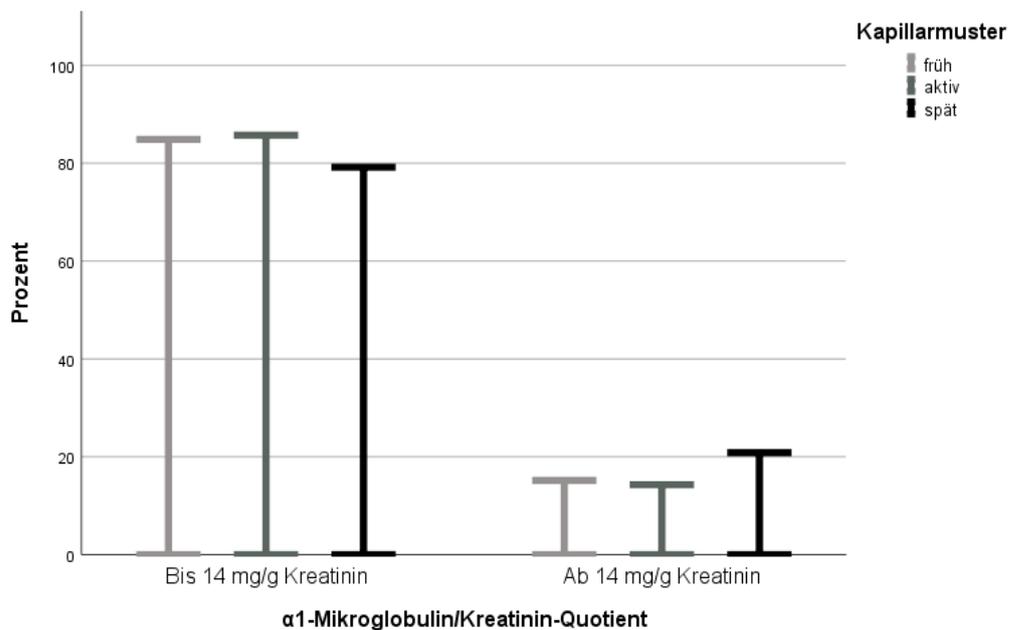
eindeutige Signifikanz im Zusammenhang mit der Albuminurie ( $p=0,24$  bzw.  $0,50$ ). Auch der mittlere CSURI unterschied sich bei Aufteilung anhand Albuminurie nicht signifikant ( $p=0,46$ ). In Anbetracht der sehr kleinen Subgruppen erscheinen die statistischen Ergebnisse nicht sehr aussagekräftig.

Tabelle 5 Zusammenhang der kapillarmikroskopischen Parameter mit der Proteinurie. (S.D. = Standardabweichung, CSURI = capillaroscopic skin ulcer risk index)						
Kapillarmikroskopie	Albumin-Kreatinin-Quotient			$\alpha$ 1-Mikroglobulin-Kreatinin-Quotienten		
	Keine Albuminurie	Mikro-albuminurie	Makro-albuminurie	Normal (<14 mg/g Krea)	Pathologisch (>14 mg/g Krea)	
<b>Muster n. Cutolo (N)</b>						
Early	31	1	1	28	5	
Active	29	6	0	30	5	
Late	20	4	0	19	5	
<b>Stadien n. Carpentier (N)</b>						
I	11	0	0	11	0	
II	24	3	1	31	7	
III	16	4	0	17	3	
IV	19	4	0	18	5	
<b>Mittlerer CSURI (S.D.)</b>	6,26 (5,65)	8,09 (5,07)	1,12 (N=1)	6,45 (5,75)	6,18 (4,98)	

Bei insgesamt 15 Patienten konnten wir einen über den Grenzwert erhöhten  $\alpha$ 1-Mikroglobulin-Kreatinin-Quotienten finden (siehe Tabelle 5 und Abb. 10). Es ergab sich kein relevanter oder signifikanter Unterschied in der Verteilung der Kapillarmuster nach Cutolo oder der Stadien nach Carpentier bei Unterteilung nach  $\alpha$ 1-Mikroglobulin/Krea-Quotienten ( $p=0,78$  bzw.  $0,43$ ). Der Zusammenhang zum CSURI fiel ebenfalls nicht signifikant aus ( $p=0,88$ ).



**Abb. 11** Gruppiertes Balkendiagramm mit prozentualer Darstellung der Albuminurie aufgeteilt in die Kapillarmuster nach Cutolo.



**Abb. 10** Gruppiertes Balkendiagramm mit prozentualer Darstellung des  $\alpha$ 1-Mikroglobulin-Kreatinin-Quotienten aufgeteilt in die Kapillarmuster nach Cutolo.

## Proteinurie und Kapillarmikroskopie Subgruppenanalyse

Auch innerhalb der dcSSc- und lcSSc-Subgruppen ließen sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den kapillarmikroskopischen und den Proteinurie-Parametern nachweisen.

Bei der Subgruppenanalyse mit Aufteilung gemäß dem Scl70-Antikörper bzw. dem centromeren ANA-Muster ergab sich ebenfalls innerhalb dieser Untergruppen keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Kapillarmikroskopie und der Proteinurie.

## Resistance Index und Kapillarmikroskopie: Gesamtkohorte

Als dritter Nierenparameter wurde duplex-sonographisch der RI bestimmt. Insgesamt fanden wir eine Zunahme des mittleren RIs mit Fortschreiten des Kapillarmusters (siehe

Abb. 12 und Abb. 13).

Es ergab sich sowohl mit den Kapillarmustern nach Cutolo als auch mit den Stadien nach Carpentier ein signifikanter Zusammenhang mit

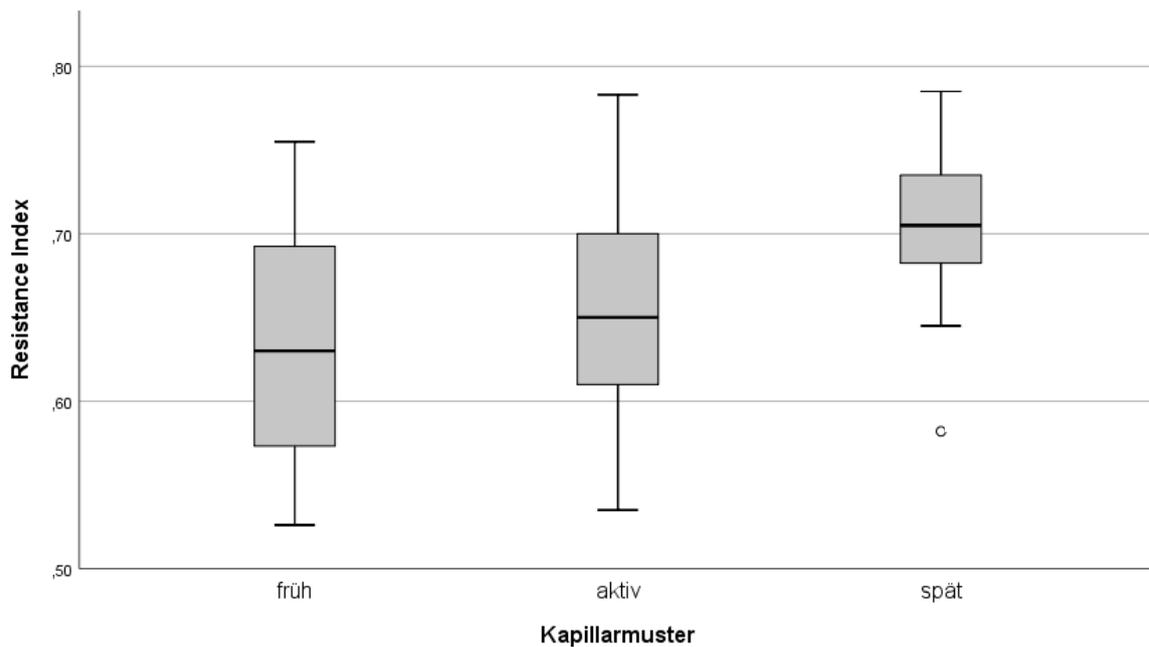
jeweils einem p-Wert von unter 0,001 (siehe Tabelle 6). Für den Zusammenhang mit der dritten

kapillarmikroskopischen Variable, dem CSURI-Score, und den renalen RIs ergab sich keine

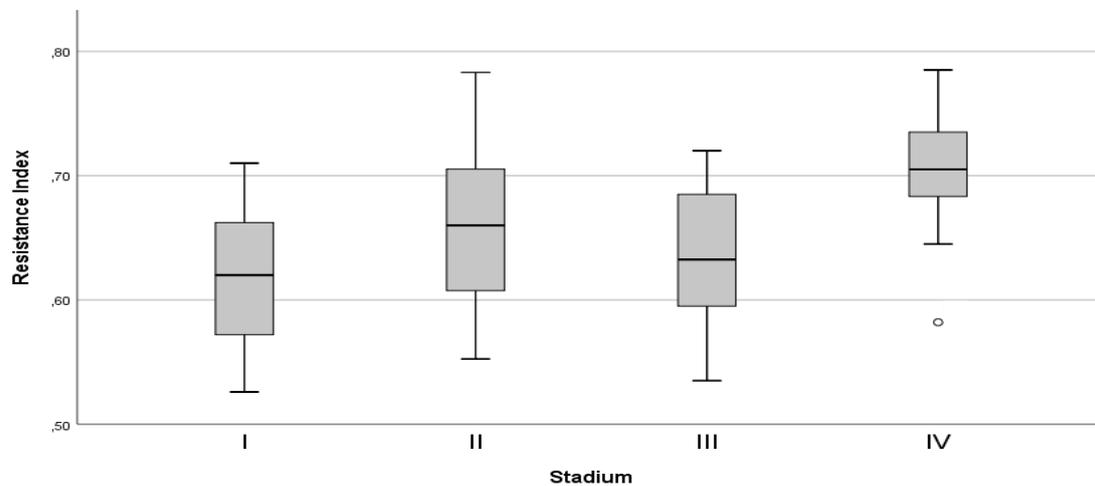
signifikante Korrelation im Spearman-Test ( $p=0,72$ ).

**Tabelle 6 Zusammenhang der kapillarmikroskopischen Parameter mit dem Resistance Index. (S.D. = Standardabweichung, CSURI = capillaroscopic skin ulcer risk index)**

<b>Kapillarmikroskopie</b>	<b>Mittlerer Resistance Index (S.D.)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Muster n. Cutolo</b>		<b>&lt;0,001</b>
Early	0,63 (0,06)	
Active	0,65 (0,06)	
Late	0,70 (0,04)	
<b>Stadien n. Carpentier</b>		<b>&lt;0,001</b>
I	0,61 (0,06)	
II	0,66 (0,06)	
III	0,63 (0,05)	
IV	0,71 (0,04)	
<b>Mittlerer CSURI</b>		<b>0,72</b>



**Abb. 12 Einfacher Boxplot zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen den Kapillarmustern nach Cutolo und den renalen RIs**



**Abb. 13 Einfacher Boxplot zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen den kapillarmikroskopischen Stadien nach Carpentier und den renalen RIs.**

## **Resistance Index und Kapillarmikroskopie: Subgruppenanalyse**

Bei Patienten mit einer dcSSc lag der mittlere RI bei 0,65 ( $\pm 0,06$ ) und bei Patienten mit einer lcSSc bei 0,66 ( $\pm 0,06$ ). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die Daten der weiteren Subgruppenanalyse sind in Tabelle 7 dargestellt. Es fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen RIs und kapillarmikroskopischen Kapillarmustern bzw. Stadien innerhalb der Gruppe der lcSSc-Patienten und bei Patienten mit einem vorhandenen centromeren ANA-Muster. Im Gegensatz dazu ergab sich bei dcSSc-Patienten und bei Patienten mit einem Scl70-Antikörper kein derartiger Zusammenhang. Die kleine Patientenzahl insbesondere in der Gruppe der dcSSc-Patienten limitiert jedoch die statistische Aussagekraft. Auch in den Subgruppen konnten wir keine relevanten Beziehungen CSURIs mit den RIs entdecken.

Eine multiple Regressionsanalyse wurde zur Vorhersage des Resistance Index aus dem Patientenalter, dem Kapillarmuster nach Cutolo und der Kreatinin-basierten GFR durchgeführt. Diese Parameter konnten den RI statistisch signifikant voraussagen,  $F(3, 83) = 18,122$ ,  $p < 0,001$ . Das Modell hat mit einem  $R^2 = 0,396$ . (korrigiertes  $R^2 = 0,374$ ) eine hohe Anpassungsgüte [208]. Sowohl das Lebensalter als auch die Kapillarmuster waren signifikante unabhängige Prädiktoren.

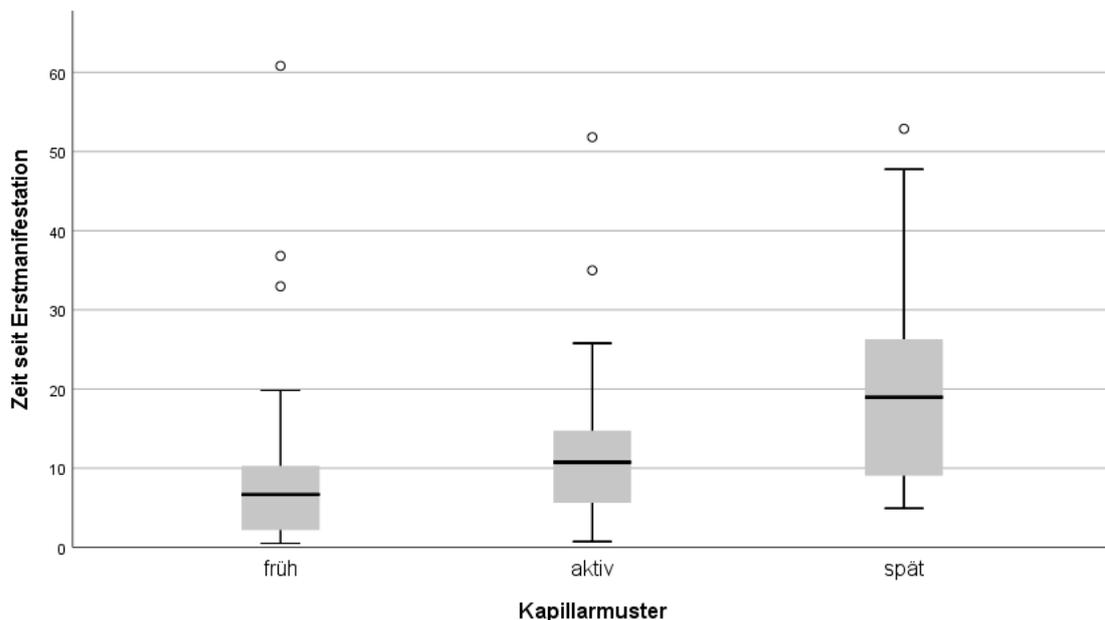
Zusammenfassend konnten wir also einige signifikante Zusammenhänge zwischen dem mikroskopischen Befund der Fingerkapillaren und den renalen Parametern finden. Sowohl die Kapillarmuster nach Cutolo als auch die Stadien nach Carpentier hingen zusammen mit der Kreatinin-basierten GFR und den duplex-sonographisch ermittelten renalen Resistance Indices. Bemerkenswerterweise ergab sich kein signifikanter Zusammenhang mit einer Proteinurie oder der Cystatin-basierten GFR. Darüber hinaus ließ sich auch für den einzig quantitativen kapillarmikroskopischen Parameter, dem CSURI-Score, keine relevanten Korrelationen mit den renalen Parametern nachweisen.

**Tabelle 7 Subgruppenanalyse der SSc-Unterformen (lcSSc vs. dcSSc) sowie des Antikörperstatus zum Zusammenhang der kapillarmikroskopischen Parameter mit dem Resistance Index (S.D. = Standardabweichung, CSURI = capillaroscopic skin ulcer risk index, ANA = Antinukleäre Antikörper)**

Kapillarmikroskopie	Mittlerer Resistance Index (S.D.)			
	LcSSc (N=66)	DcSSc (N=14)	Sci70- Antikörper (N=26)	Centromeres ANA- Muster (N=37)
<b>Muster n. Cutolo</b>				
Early	0,64	0,63 (0,05)	0,63 (0,05)	0,61 (0,07)
Active	(0,07)	0,70 (0,08)	0,66 (0,07)	0,65 (0,05)
Late	0,64	0,62 (0,06)	0,67 (0,07)	0,71 (0,03)
	(0,05)			
	0,71			
	(0,03)			
P-Wert	<b>&lt;0,001</b>	0,11	0,30	<b>&lt;0,001</b>
<b>Stadien n. Carpentier</b>				
I	0,62	0,63 (0,09)	0,65 (0,03)	0,56 (0,04)
II	(0,06)	0,66 (0,07)	0,64 (0,06)	0,65 (0,06)
III	0,66	0,66 (0,08)	0,64 (0,06)	0,63 (0,05)
IV	(0,06)	0,62 (0,06)	0,67 (0,07)	0,72 (0,03)
	0,62			
	(0,05)			
	0,71			
	(0,03)			
P-Wert	<b>&lt;0,001</b>	0,90	0,86	<b>&lt;0,001</b>
<b>CSURI (p-Wert)</b>	0,62	0,49	0,057	0,39

### 3.2.2 Epidemiologische Analyse in Bezug auf die Kapillarmikroskopie

Die mittlere Dauer seit Beginn der ersten Symptome waren 14,38 Jahre [Median 10,63 Jahre, Bereich 0,51 – 60,81 Jahre]. Der Zusammenhang zwischen dem Kapillarmuster und der Zeit seit Erstmanifestation war in der ANOVA-Analyse signifikant mit einem p-Wert von 0,01 (siehe Abb. 14). Die mittlere Zeit seit Erstdiagnose lag bei 7,59 Jahren [Median 5,62 Jahre, Bereich 0,27 – 42,77 Jahre]. Die statistische Auswertung mit den Kapillarmustern nach Cutolo ergab einen signifikanten Zusammenhang ( $p= 0,002$ ) (siehe Tabelle 8). Für die kapillarmikroskopischen Stadien fanden wir weder mit der Zeit seit Erstdiagnose noch mit der Zeit seit Erstmanifestation signifikante Zusammenhänge (siehe Tabelle 8).

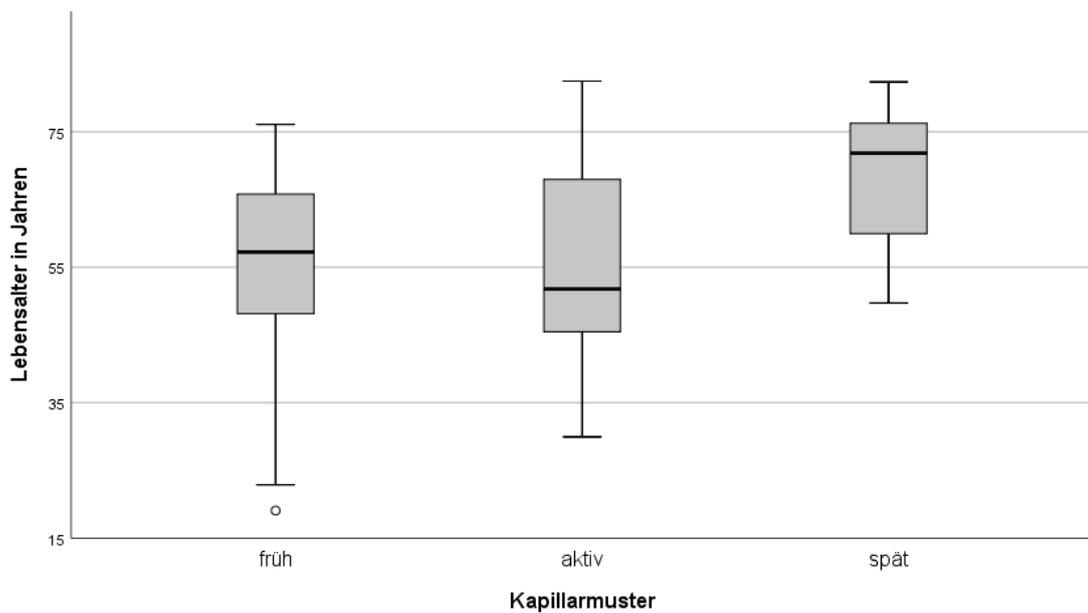


**Abb. 14** Boxplot zum Zusammenhang zwischen den Kapillarmustern nach Cutolo und der Zeit seit Erstmanifestation der SSc in Jahren.

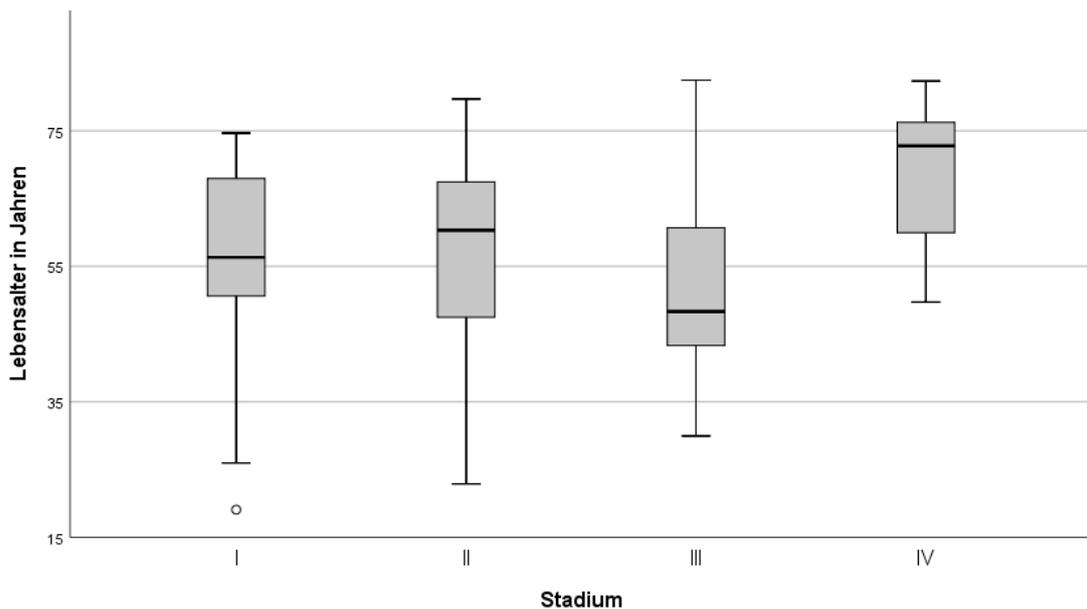
Im Vergleich untersuchten wir parallel den Zusammenhang zwischen der Kapillarmikroskopie und dem Lebensalter am Tag der Untersuchung (siehe Abb. 15 und Abb. 16). Der Zusammenhänge zwischen Kapillarmuster und

Lebensalter sowie zwischen den kapillarmikroskopischen Stadien und dem Lebensalter waren in der ANOVA signifikant ( $p= 0,002$  bzw.  $0,005$ ) (siehe Tabelle 8).

Für den CSURI-Score konnten wir weder bei der Zeit seit Erstmanifestation noch der Zeit seit Erstdiagnose oder dem Lebensalter relevante, signifikante Korrelationen finden (siehe Tabelle 8).



**Abb. 15** Boxplot zum Zusammenhang zwischen den Kapillarmuster nach Cutolo und dem Lebensalter in Jahren.



**Abb. 16** Boxplot zum Zusammenhang zwischen den kapillarmikroskopischen Stadien nach Carpentier und dem Lebensalter in Jahren.

<b>Tabelle 8 Epidemiologische Daten im Zusammenhang mit der Kapillarmikroskopie (S.D. = Standardabweichung, CSURI = capillaroscopic skin ulcer risk index, ED = Erstdiagnose. EM = Erstmanifestation)</b>			
<b>Kapillarmikroskopie</b>	<b>Mittleres Alter (S.D.)</b>	<b>Mittlere Zeit seit ED (S.D.)</b>	<b>Mittlere Zeit seit EM (S.D.)</b>
<b>Muster n. Cutolo</b>			
Early	55,0 (15,7)	4,8 (5,2)	10,3 (13,6)
Active	56,7 (14,9)	7,2 (5,7)	13,0 (10,8)
Late	68,0 (10,0)	12,2 (10,9)	21,1 (14,2)
P-Wert	<b>0,002</b>	<b>0,002</b>	<b>0,01</b>
<b>Stadien n. Carpentier</b>			
I	54,4 (18,0)	4,3 (7,2)	9,8 (18,6)
II	57,5 (14,1)	6,3 (4,8)	12,4 (11,4)
III	53,9 (15,7)	7,9 (7,3)	12,5 (9,5)
IV	68,2 (10,8)	11,5 (10,7)	20,8 (14,5)
P-Wert	<b>0,005</b>	0,036	0,056
<b>CSURI (p-Wert)</b>	0,35	0,06	0,30

Das Stadium nach Carpentier sowie die Kapillarmuster nach Cutolo hingen nicht signifikant mit der Geschlechtsausprägung zusammen ( $p= 0,71$  bzw.  $0,72$ ) (siehe Tabelle 9)

Unterteilt in lcSSc und dcSSc fanden wir anhand der Chi-Quadrat-Analyse keinen signifikanten Zusammenhang mit den Kapillarmustern ( $p= 0,14$ ). Auch die Verteilung in die Stadien nach Carpentier unterschied sich in den Unterformen der SSc nicht signifikant ( $p= 0,47$ ) (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9 Analyse der kapillarmikroskopischen Parameter in Bezug auf das Geschlecht und die SSc-Unterform. (W = Weiblich, M = Männlich, CSURI = capillaroscopic skin ulcer risk index)				
Kapillarmikroskopie	Geschlecht		Unterform	
	W	M	Limitiert	Diffus
<b>Muster n. Cutolo</b>				
Early	22	11	21	8
Active	26	9	28	4
Late	18	6	21	2
<b>Stadien n. Carpentier</b>				
I	8	3	6	2
II	25	13	28	8
III	16	4	16	2
IV	17	6	20	2
<b>Mittlerer CSURI</b>	6,36	6,53	6,68	5,54

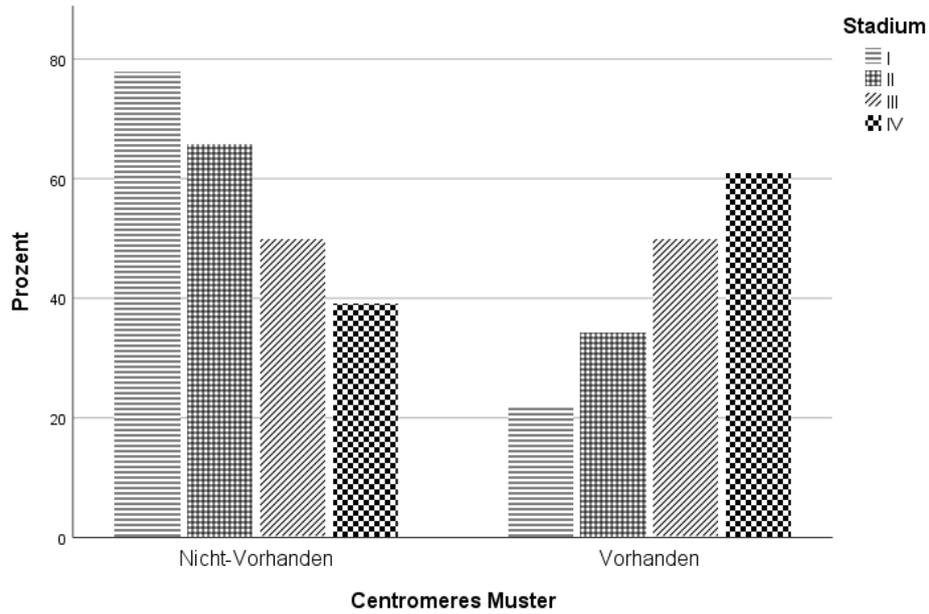
### 3.2.3 Zusammenhang zwischen der Kapillarmikroskopie und dem Antikörperstatus

Wir untersuchten den Zusammenhang der Kapillarmuster nach Cutolo und den kapillarmikroskopischen Stadien nach Carpentier mit den bei dem Patienten gefundenen Antikörper-Status (Antikörper gegen die Topoisomerase I, gegen die RNA-Polymerase sowie einem centromeren Muster der Antinukleären Antikörper (ANAs) (Siehe Tabelle 10). Bei 26 Patienten fanden wir Topoisomerase I-Antikörper. Wir konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Kapillarmuster nach Cutolo oder der Stadien n Carpentier mit diesem Antikörperstatus ermitteln ( $p=0,15$  bzw.  $0,037$ ).

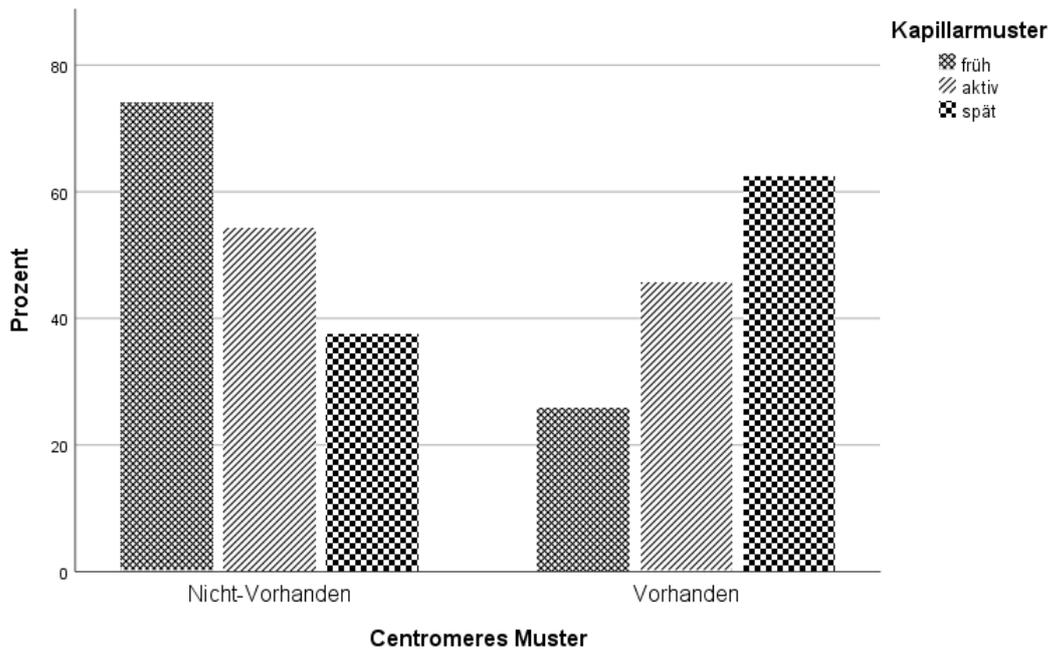
Unter den Patienten mit einem frühen Kapillarmuster konnten wir nur bei einer Minderheit (ca. 26 %) das centromere ANA-Muster nachweisen. Demgegenüber fanden wir bei ca. 63 % der Patienten mit spätem Kapillarmuster das centromere ANA-Muster. Je fortgeschrittener das kapilläre Muster ist, desto wahrscheinlicher liegt ein centromeres ANA-Muster vor (siehe

Abb. 17). Die p-Wert des Zusammenhangs zwischen den centromeren ANA-Muster und den Kapillarmustern nach Cutolo lag nach dem Chi-Quadratstest bei 0,023 und war somit signifikant. Dieselbe Aufteilung fanden wir auch bei den Stadien nach Carpentier. Mit Fortschreiten vom ersten zum vierten Stadium nahm die Rate an Patienten mit centromeren ANA-Muster zu (siehe Abb. 18). Hier ließ sich jedoch statistisch keine Signifikanz zeigen (p=0,10). Bei nur drei Patienten Antikörper gegen die RNA-Polymerase. Eine statistische Analyse und ihre Aussagekraft sind bei einer derart kleinen Anzahl nicht sinnvoll.

<b>Tabelle 10 Auswertung der Kapillarmikroskopie mit dem Antikörperstatus. (NV = Nicht vorhanden, V = Vorhanden, CSURI = capillaroscopic skin ulcer risk index, ANA = Antinukleäre Antikörper)</b>				
<b>Kapillarmikroskopie</b>	<b>Sci70-Antikörper</b>		<b>Centromeres ANA-Muster</b>	
	<b>NV</b>	<b>V</b>	<b>NV</b>	<b>V</b>
<b>Muster n. Cutolo</b>				
Early (N)	18	13	23	8
Active (N)	26	8	19	16
Late (N)	19	5	9	15
P-Wert	0,15		<b>0,023</b>	
<b>Stadien n. Carpentier</b>				
I (N)	7	2	7	2
II (N)	21	17	25	13
III (N)	17	2	10	10
IV (N)	18	5	9	14
P-Wert	0,037		0,10	
<b>Mittlerer CSURI</b>	6,76	5,20	5,89	7,00



**Abb. 18** Gruppiertes Balkendiagramm zum Zusammenhang zwischen den kapillarmikroskopischen Stadien nach Carpentier und dem Auftreten des centromeren Musters der ANAs (N=90).



**Abb. 17** Gruppiertes Balkendiagramm zum Zusammenhang zwischen dem Kapillarmuster nach Cutolo und dem Auftreten des centromeren Musters der ANAs (N=90).

### 3.2.4 Zusammenhänge zwischen der Kapillarmikroskopie und weiteren Organbeteiligungen

Darüber hinaus analysierten wir die kapillarmikroskopischen Parameter auch im Zusammenhang mit einer Organbeteiligung (Siehe Tabelle 11 und Tabelle 12).

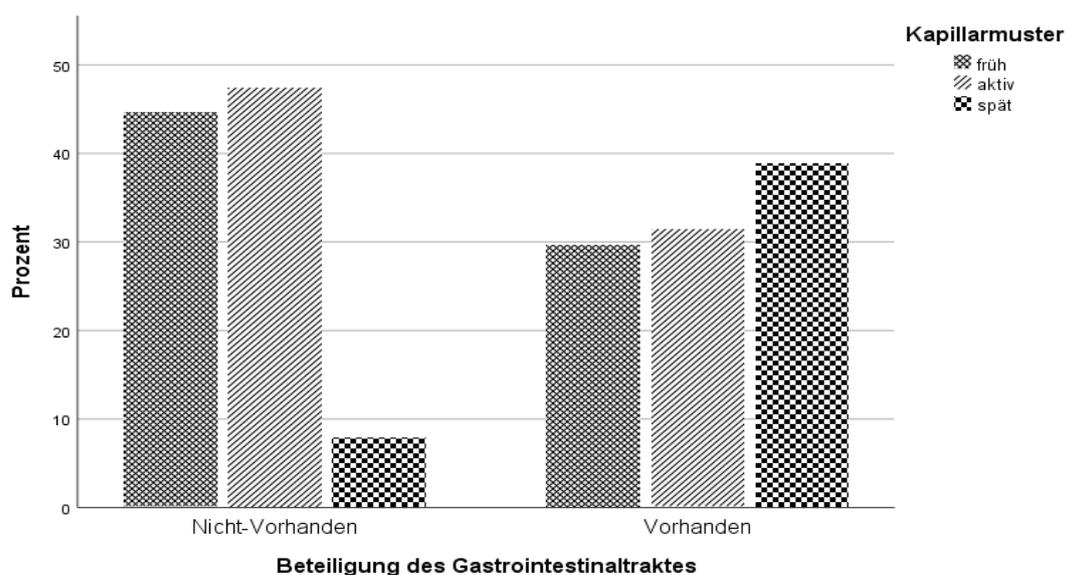
Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen computertomografisch gesicherter Lungenfibrose mit den Kapillarmustern oder Stadien ( $p=0,86$  bzw.  $0,74$ ) und auch nicht mit dem CSURI-Score ( $p=0,07$ ).

Eine PAH fanden wir bei 13 Patienten (13,7%). Auch hier stellte sich kein signifikanter Zusammenhang mit den Kapillarmustern nach Cutolo oder den Stadien nach Carpentier heraus ( $p=0,55$  bzw.  $0,48$ ). Der CSURI-Score war ebenfalls nicht signifikant zusammenhängend ( $p=0,35$ ).

Von den insgesamt 95 Patienten gaben 56 Patienten (58,9%) an, unter typischen gastrointestinalen Symptomen wie einer Schluckstörung oder einer Reflux-Symptomatik zu leiden. Unter den Patienten ohne Symptome des Gastrointestinaltraktes fanden wir am häufigsten ein frühes Kapillarmuster und als zweithäufigstes ein aktives Muster (Vgl. Abb. 19). Nur 7,9% wiesen ein spätes Kapillarmuster auf. Demgegenüber war bei Patienten mit vorhandenen gastrointestinalen Symptomen am häufigsten das späte Kapillarmuster zu beobachten. Dieser Zusammenhang ist signifikant mit einem p-Wert von 0,004. Auch bei Aufteilung der Vergleichsgruppen nach den Stadien nach Carpentier konnten wir eine ähnliche Verteilung mit deutlichem Zuwachs des vierten Stadiums bei Patienten mit GI-Symptomen finden und einen signifikanten Zusammenhang herausstellen ( $p=0,002$ ). Es ergab sich keine relevante Beziehung zwischen dem CSURI-Score und der GI-Beteiligung ( $p=0,11$ ).

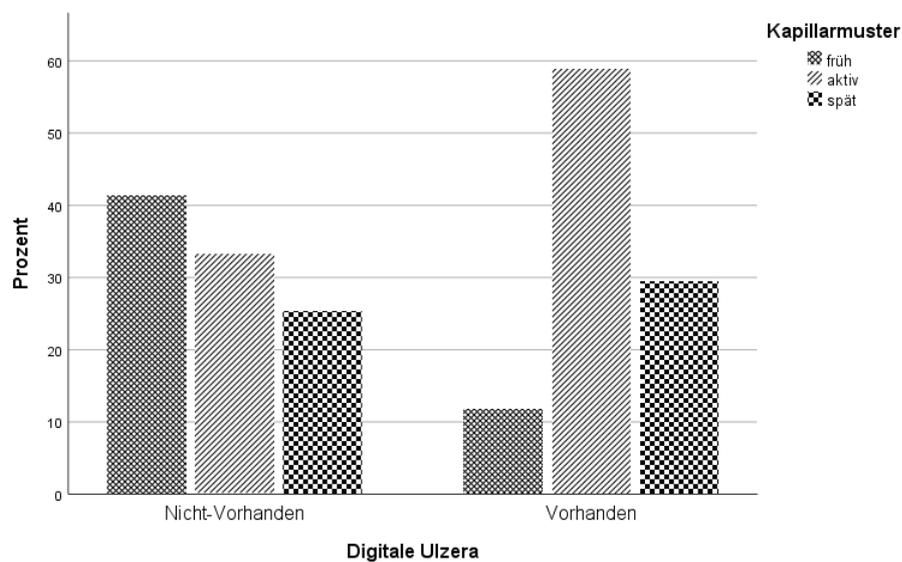
**Tabelle 11 Zusammenhang der kapillarmikroskopischen Parameter mit der pulmonalen sowie gastrointestinalen Organbeteiligung (PAH = Pulmonal arterielle Hypertonie, CSURI = capillaroscopic skin ulcer risk index, GI = Gastrointestinal)**

Kapillarmikroskopie	Lungenbeteiligung		GI-Beteiligung (N= 54)
	Lungenfibrose (N=43)	PAH (N=13)	
<b>Muster n. Cutolo</b>			
Early (%)	37,2	30,8	29,6
Active (%)	34,9	30,8	31,5
Late (%)	27,9	38,5	38,9
P-Wert	0,86	0,55	<b>0,004</b>
<b>Stadien n. Carpentier</b>			
I (%)	14,0	15,4	7,4
II (%)	41,9	23,1	42,6
III (%)	16,3	23,1	13,0
IV (%)	27,9	38,5	37,0
P-Wert	0,74	0,48	<b>0,002</b>
<b>Mittlerer CSURI</b>	4,83	4,69	5,36
P-Wert	0,07	0,35	0,11



**Abb. 19 Gruppieretes Balkendiagramm zum Zusammenhang zwischen dem Kapillarmuster nach Cutolo und gastrointestinalen Beteiligung.**

Als Parameter für den aktuellen Ausprägungsgrad der Hautbeteiligung untersuchten wir zum einen die Finger der Patienten auf Ulzerationen und zum anderen erhoben wir bei allen Patienten am Untersuchungstag einen mRSS-Score (Siehe Tabelle 12). Digitale Ulzerationen fanden wir zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 17 Patienten. Bei Patienten mit digitalen Ulzera überwog ein aktivem Kapillarmuster gefolgt vom späten Kapillarmuster. Bei Patienten ohne digitale Ulzera war das early das häufigste und das späte das seltenste Muster ( $p=0,054$ ) (siehe Abb. 20).



**Abb. 20** Gruppierendes Balkendiagramm zum Zusammenhang zwischen dem Kapillarmuster nach Cutolo und digitalen Ulzerationen.

Ein weiteres klinisches Korrelat zu der Hautbeteiligung ist der mRSS-Score. Der Zusammenhang zwischen mRSS und den Kapillarmustern nach Cutolo sowie der Stadien nach Carpentier war in der Gesamtkohorte signifikant ( $p= 0,002$  bzw.  $0,01$ ) (siehe Tabelle 12). Es ließ sich keine relevante Korrelation zwischen dem mRSS-Score und dem kapillarmikroskopischen CSURI feststellen ( $p=0,31$ ).

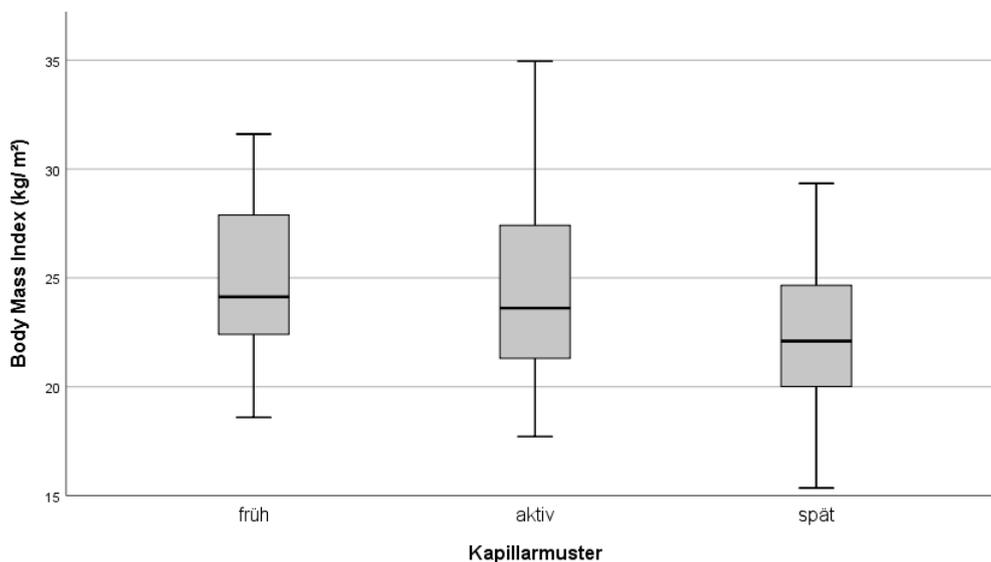
Zur Abschätzung einer kardialen Beteiligung in Form einer Herzinsuffizienz wurde das BNP im Rahmen der Routinediagnostik mitbestimmt (Tabelle 12). Insgesamt konnten wir besonders bei Patienten mit spätem Kapillarmuster im

Vergleich Patienten mit frühen oder aktiven Kapillarmuster eine Erhöhung des BNP's herausstellen. In der einfaktoriellen Varianzanalyse fanden wir keinen Zusammenhang zwischen dem kapillarmikroskopischen Muster und einer Herzbeteiligung i.S. einer BNP-Erhöhung (p=0,09). Auch bei der Auswertung der Stadien nach Carpentier und des CSURI-Scores ergab sich keine Signifikanz (p=0,14 bzw.0,46).

<b>Tabelle 12 Zusammenhang der kapillarmikroskopischen Parameter mit der Beteiligung der Haut und des Herzens im Rahmen der SSc. (S.D. = Standardabweichung, CSURI = capillaroscopic skin ulcer risk index, BNP = brain natriuretic peptide, mRSS = modifizierter Rodnan Skin Score)</b>			
<b>Kapillarmikroskopie</b>	<b>Hautbeteiligung</b>		<b>Mittleres BNP (S.D.)</b>
	<b>Digitale Ulzera, (N=17) %</b>	<b>Mittlerer mRSS (S.D.)</b>	
<b>Muster n. Cutolo</b>			
Early	11,8	3,6 (3,2)	84,6 (134,6)
Active	58,8	6,7 (6,2)	71,6 (80,9)
Late	29,4	8,8 (6,5)	148,0 (172,3)
P-Wert	0,54	<b>0,002</b>	0,09
<b>Stadien n. Carpentier</b>			
I	5,9	3,0 (3,8)	119,1 (119,1)
II	23,5	4,8 (3,3)	68,1 (68,1)
III	41,2	7,2 (7,7)	80,1 (80,1)
IV	29,4	8,8 (6,6)	149,6 (149,6)
P-Wert	0,11	<b>0,01</b>	0,14
<b>Mittlerer CSURI</b>	7,21		
P-Wert	0,55	0,31	0,46

Wir untersuchten ebenfalls den Zusammenhang der Körpermasse anhand des Body-Maß-Index (BMI) mit den kapillarmikroskopischen Befunden. Der mittlere

BMI bei unseren Patienten lag bei  $23,9 \text{ kg/m}^2$  [Median  $23,42 \text{ kg/m}^2$ , Bereich  $15,4 - 34,9 \text{ kg/m}^2$ ]. Damit liegt er leicht unter dem durchschnittlichen BMI in Hamburg, welcher bei  $25 \text{ kg/m}^2$  liegt [209]. Wir konnten einen niedrigeren BMI bei Patienten mit einem späten Kapillarmuster im Vergleich zu solchen mit einem frühen oder aktiven ausmachen (siehe Abb. 21). Die statistische Analyse ergab für diesen Zusammenhang keine Signifikanz ( $p=0,031$ ). Bei den Stadien nach Carpentier lag der p-Wert bei  $0,047$ . Zwischen dem CSURI-Score und dem BMI ließ sich keine Korrelation ermitteln ( $p=0,97$ ).



**Abb. 21** Boxplot zum Zusammenhang zwischen den Kapillarmustern nach Cutolo und dem Body-Mass-Index ( $\text{kg/ m}^2$ ).

### Organbeteiligung und Kapillarmikroskopie: Subgruppenanalyse

Wir führten eine Subgruppenanalyse nach SSc-Unterform und nach Antikörperstatus durch:

In der Kohorte der lcSSc ergab sich wie auch in der Gesamtkohorte ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Kapillarmustern nach Cutolo bzw. den Stadien nach Carpentier mit der gastrointestinalen Beteiligung ( $p=0,003$  bzw.  $0,002$ ). Ebenfalls wie in der Gesamtkohorte hing der mRSS mit den

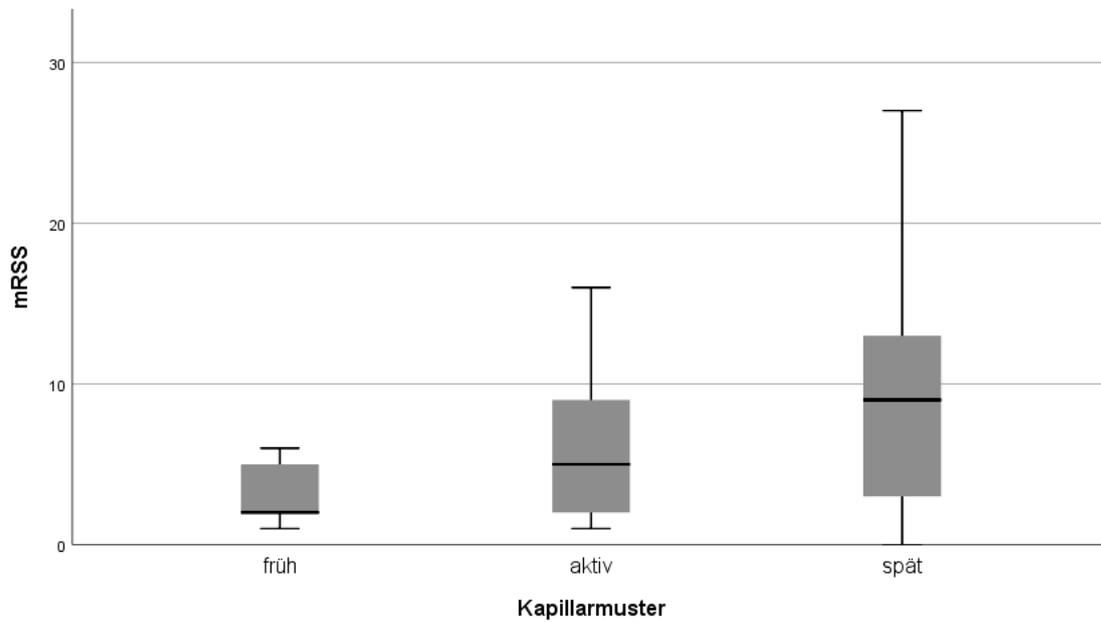
kapillarmikroskopischen Mustern bzw. Stadien zusammen (Siehe Abb. 20 und Abb. 21).

Darüber hinaus fanden wir in der Gruppe keine weiteren relevanten Zusammenhänge der kapillarmikroskopischen Parametern mit der Organbeteiligung (Siehe Tabelle 13 und Tabelle 14)

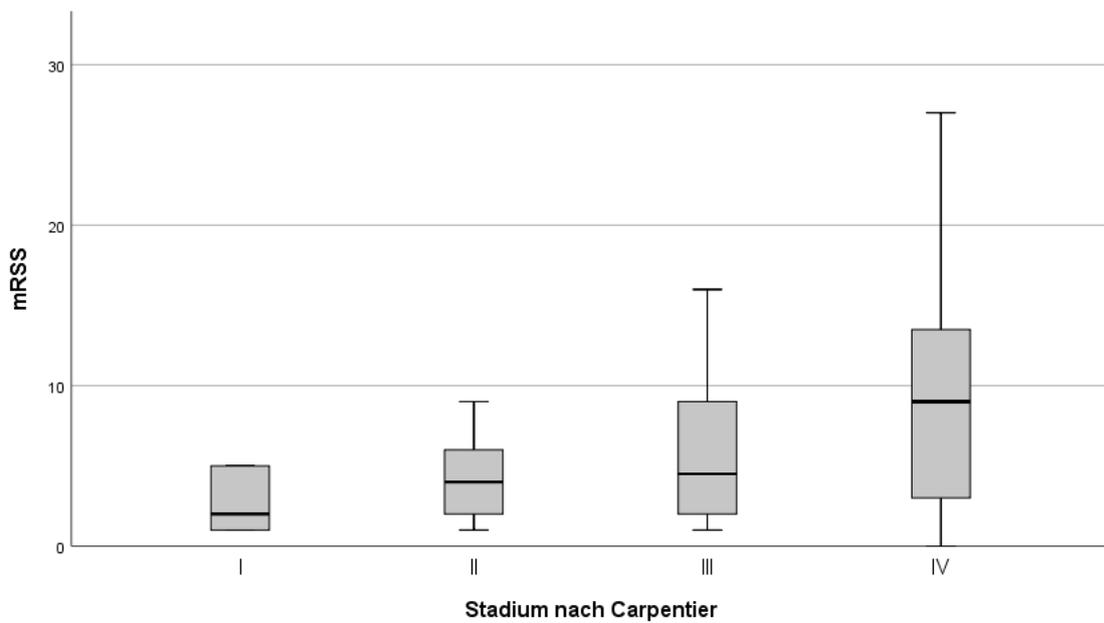
<b>Tabelle 13 Zusammenhang der Kapillarmikroskopie mit der pulmonalen und gastrointestinalen Beteiligung bei lcSSc-Patienten. (PAH = Pulmonal-arterielle Hypertone, GI = Gastrointestinal, CSURI = capillaroscopic skin ulcer risk index)</b>			
<b>Kapillarmikroskopie</b>	<b>Lungenbeteiligung</b>		<b>GI-Beteiligung (N= 42)</b>
	<b>Lungenfibrose (N=27)</b>	<b>PAH (N=9)</b>	
<b>Muster n. Cutolo</b>			
Early (%)	29,6	22,2	23,8
Active (%)	37,0	22,2	31,0
Late (%)	33,3	55,6	45,2
P-Wert	0,99	0,20	<b>0,003</b>
<b>Stadien n. Carpentier</b>			
I (%)	7,4	11,1	4,8
II (%)	44,4	11,1	40,5
III (%)	14,8	22,2	11,9
IV (%)	33,3	55,6	42,9
P-Wert	0,82	0,18	<b>0,002</b>
<b>Mittlerer CSURI</b>	4,83	4,69	5,36
P-Wert	0,13	0,95	0,08

**Tabelle 14 Zusammenhang der Kapillarmikroskopie mit der Haut- und Herzbeteiligung bei lcSSc-Patienten. (S.D. = Standardabweichung, CSURI = capillaroscopic skin ulcer risk index, BNP = brain natriuretic peptide, mRSS = modifizierter Rodnan Skin Score)**

Kapillarmikroskopie	Hautbeteiligung		Mittleres BNP (S.D.)
	Digitale Ulzera, (N=14) %	Mittlerer mRSS (S.D.)	
<b>Muster n. Cutolo</b>			
Early	14,3	2,9 (1,7)	97,6 (158,1)
Active	57,1	5,9 (4,2)	67,6 (84,5)
Late	28,6	9,1 (6,8)	139,6 (160,5)
P-Wert	0,25	<b>&lt;0,001</b>	0,22
<b>Stadien n. Carpentier</b>			
I	7,1	2,7 (1,9)	122,8 (180,8)
II	28,6	4,4 (2,5)	75,0 (118,2)
III	35,7	6,1 (5,3)	76,2 (101,7)
IV	28,6	9,1 (7,0)	141,0 (149,6)
P-Wert	0,60	<b>0,005</b>	0,39
<b>Mittlerer CSURI</b>	7,21		
P-Wert	0,92	0,10	0,73



**Abb. 22** Boxplot zum Zusammenhang zwischen dem Kapillarmustern nach Cutolo und dem modifizierten Rodnan Skin-Score (mRSS) bei Patienten mit einer IcSSc.



**Abb. 23** Boxplot zum Zusammenhang zwischen den kapillarmikroskopischen Stadien nach Carpentier und dem mRSS-Score bei Patienten mit einer IcSSc.

Bei den dcSSc-Patientin fanden wir hinsichtlich der Kapillarmikroskopie keinerlei relevante Zusammenhänge mit der Organbeteiligung (Siehe Tabelle 15 und Tabelle 16).

<b>Tabelle 15 Zusammenhang der Kapillarmikroskopie mit der pulmonalen und gastrointestinalen Beteiligung bei dcSSc-Patienten. (PAH= Pulmonal-arterielle Hypertone, GI=Gastrointestinal, CSURI = capillaroscopic skin ulcer risk index)</b>			
<b>Kapillarmikroskopie</b>	<b>Lungenbeteiligung</b>		<b>GI-Beteiligung (N=8)</b>
	<b>Lungenfibrose (N=10)</b>	<b>PAH (N=3)</b>	
<b>Muster n. Cutolo</b>			
Early (%)	50,0	66,7	62,5
Active (%)	30,0	33,3	25,0
Late (%)	20,0	0	12,5
P-Wert	0,70	0,73	0,90
<b>Stadien n. Carpentier</b>			
I (%)	20,0	33,3	12,5
II (%)	50,0	66,7	62,5
III (%)	10,0	0	12,5
IV (%)	200	0	12,5
P-Wert	0,55	0,55	0,98
<b>Mittlerer CSURI</b>	4,83	4,69	5,36
P-Wert	0,33	0,34	0,98

Tabelle 16 Zusammenhang der Kapillarmikroskopie mit der Haut- und Herzbeteiligung bei dcSSc-Patienten. (S.D. = Standardabweichung, BNP = brain natriuretic peptide, mRSS = modifizierter Rodnan Skin Score, CSURI = capillaroscopic skin ulcer risk index)			
Kapillarmikroskopie	Hautbeteiligung		Mittleres BNP (S.D.)
	Digitale Ulzera, (N=2) %	Mittlerer mRSS (S.D.)	
<b>Muster n. Cutolo</b>			
Early	0	3,6 (3,2)	84,6 (134,6)
Active	50,0	6,7 (6,2)	71,6 (80,9)
Late	50,0	8,8 (6,5)	148,0 (172,3)
P-Wert	0,15	<b>0,002</b>	0,09
<b>Stadien n. Carpentier</b>			
I	0	3,0 (3,8)	119,1 (119,1)
II	0	4,8 (3,3)	68,1 (68,1)
III	50,0	7,2 (7,7)	80,1 (80,1)
IV	50,0	8,8 (6,6)	149,6 (149,6)
P-Wert	0,12	<b>0,01</b>	0,14
<b>Mittlerer CSURI</b>	7,21		
P-Wert	0,59	0,27	0,42

Bei Auswertung der Patienten mit einem Scl70-Antikörper fanden wir insgesamt keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Kapillarmikroskopie und Organbeteiligung (Siehe Tabelle 17)

Tabelle 17 P-Werte der Zusammenhänge zwischen der Kapillarmikroskopie und Organbeteiligungen bei Patienten mit einem Scl70-Antikörper. (LF= Lungenfibrose, PAH = Pulmonal-arterielle Hypertonie, GI = Gastrointestinal, DU = Digitale Ulzera, BNP = brain natriuretic peptide, mRSS = modifizierter Rodnan Skin Score, CSURI = capillaroscopic skin ulcer risk index)						
Kapillar- mikroskopie (p-Wert)	Lunge		GI-Trakt	Haut		Herz (BNP)
	LF	PAH		DU	mRSS	
<b>Muster</b>	0,20	0,94	0,52	0,26	0,41	0,08
<b>Stadien</b>	0,14	0,48	0,28	0,30	0,69	0,18
<b>CSURI</b>	0,52	0,46	0,16	0,91	0,35	0,27

Wie auch in der Gesamtkohorte ergab sich unter den Patienten mit einem centromeren ANA-Muster signifikante Zusammenhänge mit der gastrointestinalen Beteiligung sowie mit dem mRSS (Siehe Tabelle 18).

Tabelle 18 P-Werte der Zusammenhänge zwischen der Kapillarmikroskopie und Organbeteiligungen bei Patienten mit einem centromeren ANA-Muster. (LF= Lungenfibrose, PAH = Pulmonal-arterielle Hypertonie, GI = Gastrointestinal, DU = Digitale Ulzera, BNP = brain natriuretic peptide, mRSS = modifizierter Rodnan Skin Score, CSURI = capillaroscopic skin ulcer risk index)						
Kapillar- mikroskopie (p-Wert)	Lunge		GI-Trakt	Haut		Herz (BNP)
	LF	PAH		DU	mRSS	
<b>Muster</b>	0,15	0,22	<b>0,004</b>	0,55	<b>0,004</b>	0,77
<b>Stadien</b>	0,61	0,19	<b>0,005</b>	0,67	0,19	0,12
<b>CSURI</b>	0,34	0,84	0,94	0,41	0,75	0,17

### 3.3 Zusammenhänge mit der Nierenbeteiligung

Neben der Kapillarmikroskopie war unser zweiter Hauptzielparameter die renale Beteiligung im Rahmen der SSc. Entsprechend führten wir eine detaillierte Analyse möglicher zusammenhängender Faktoren durch.

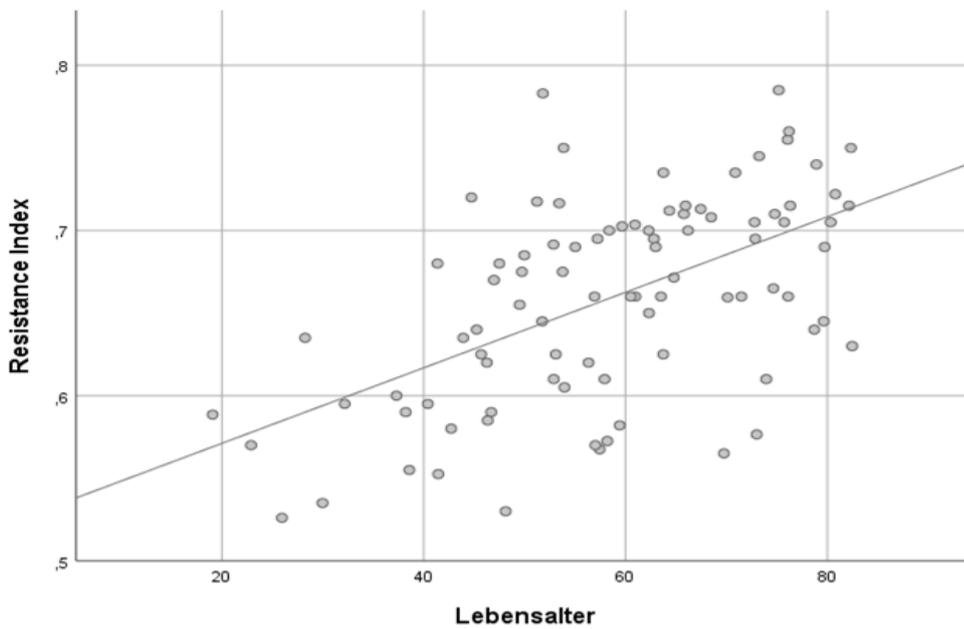
#### 3.3.1 Epidemiologische Analyse in Bezug auf die renale Beteiligung

Wir fanden eine signifikante, hohe Korrelation der Krea-GFR mit dem Lebensalter ( $p = <0,001$ ,  $r_{sp} = 0,76$ ). Auch die Cystatin-C-GFR korrelierte signifikant mit dem Lebensalter ( $p = <0,001$ ,  $r_{sp} = 0,38$ ) (Siehe Abb. 25). Die Differenz zwischen Kreatinin- und Cystatin-GFR korrelierte negativ mit dem Lebensalter ( $p = 0,005$ ,  $r_{sp} = 0,33$ ) sowie der Erkrankungsdauer ( $p = 0,02$ ,  $r_{sp} = 0,29$ ) (siehe Abb. 26).

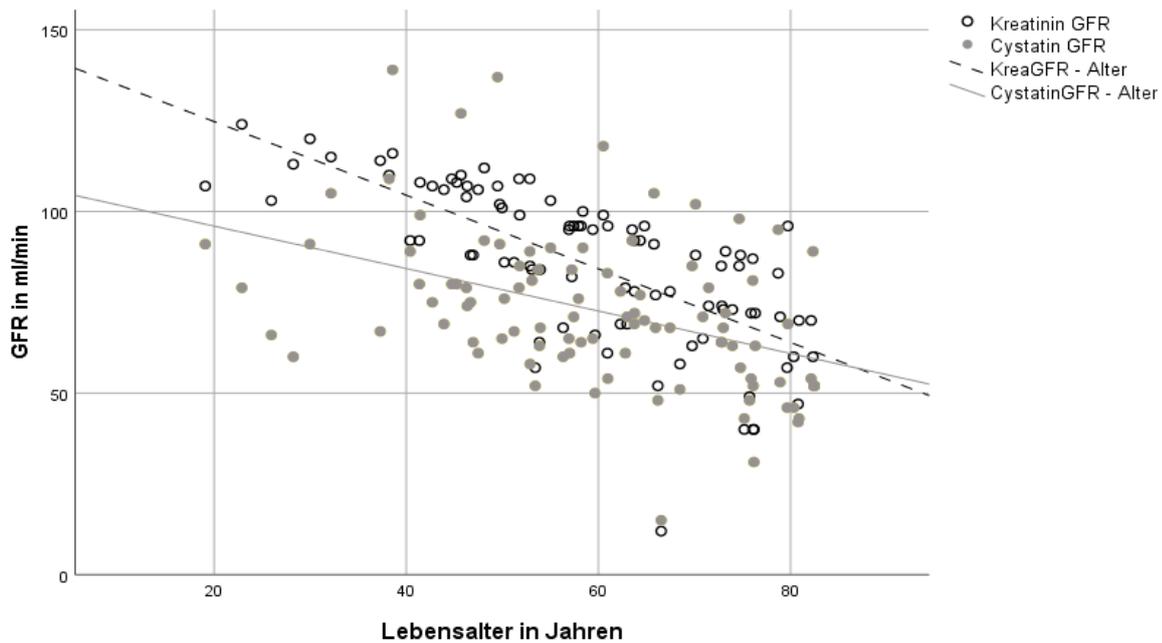
Bei der Analyse der RIs fanden wir erwartungsgemäß eine mittlere Korrelation mit dem Lebensalter ( $p = <0,001$ ,  $r_{sp} = 0,53$ ) (siehe Abb. 24). Die Proteinurie-Parameter (Albumin/Kreatinin-Quotient und  $\alpha 1$ -Mikroglobulin/Kreatinin-Quotient) hingen nicht signifikant mit dem Lebensalter zusammen ( $p = 0,14$  bzw.  $0,13$ ) (siehe Tabelle 19).

In Bezug auf die Zeit seit der Erstmanifestation der SSc fanden wir signifikante Korrelationen mit den RIs ( $p = <0,001$ ,  $r_{sp} = 0,40$ ), der Kreatinin-basierten GFR nach CKD-EPI-Formel ( $p = <0,001$ ,  $r_{sp} = 0,38$ ). Interessanterweise korrelierte die Cystatin-basierte GFR im Gegensatz zur Kreatinin-basierten GFR nicht mit der Zeit seit Erstmanifestation ( $p = 0,23$ ). Auch für die Proteinurie-Parameter Albumin/Kreatinin-Quotient und  $\alpha 1$ -Mikroglobulin/Kreatinin-Quotient ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge ( $p = 0,94$  bzw.  $0,33$ ). Bei der Analyse der Zeitdauer seit der Erstdiagnose fanden wir keine statistisch relevanten Korrelationen (siehe Tabelle 19).

Die Geschlechtsausprägung hing erwartungsgemäß signifikant mit der Kreatinin-basierten GFR zusammen ( $p = 0,02$ ). Unabhängig waren die Cystatin-GFR ( $p = 0,32$ ) sowie die renalen RIs ( $p = 0,72$ ).



**Abb. 24 Streuungsdiagramm mit Anpassungslinie zum Zusammenhang zwischen dem Resistance Index und dem Lebensalter in Jahren.**



**Abb. 25 Gruppiertes Streuungsdiagramm mit Anpassungslinien zum Zusammenhang zwischen dem Lebensalter in Jahren und der Kreatinin (ungefüllt)- sowie der Cystatin-C-basierten (gefüllt) GFR in ml/min.**

Tabelle 19 Epidemiologische Zusammenhänge mit den renalen Parametern ( ED = Erstdiagnose, EM = Erstmanifestation, A/K-Quotient = Albumin-Kreatinin-Quotient, M/K-Quotient = $\alpha$ 1-Mikroglobulin-Kreatinin-Quotienten, $r_{sp}$ = Korrelation nach Spearman)			
Renale Parameter	Alter	Zeit seit ED	Zeit seit EM
<b>GFR</b>			
- Kreatinin	$r_{sp}= 0,76$ <b>p= &lt;0,001</b>	$r_{sp}= 0,15$ p= 0,16	$r_{sp}= 0,38$ <b>p= &lt;0,001</b>
- Cystatin C	$r_{sp}= 0,51$ <b>p= &lt;0,001</b>	$r_{sp}= 0,01$ p= 0,95	$r_{sp}= 0,15$ p= 0,23
<b>Resistance Index</b>	$r_{sp}= 0,53$ <b>p= &lt;0,001</b>	$r_{sp}= 0,23$ p= 0,04	$r_{sp}= 0,40$ <b>p= &lt;0,001</b>
<b>Proteinurie (p-Wert)</b>			
- A/K-Quotient	0,14	0,94	0,94
- M/K-Quotient	0,13	0,80	0,33

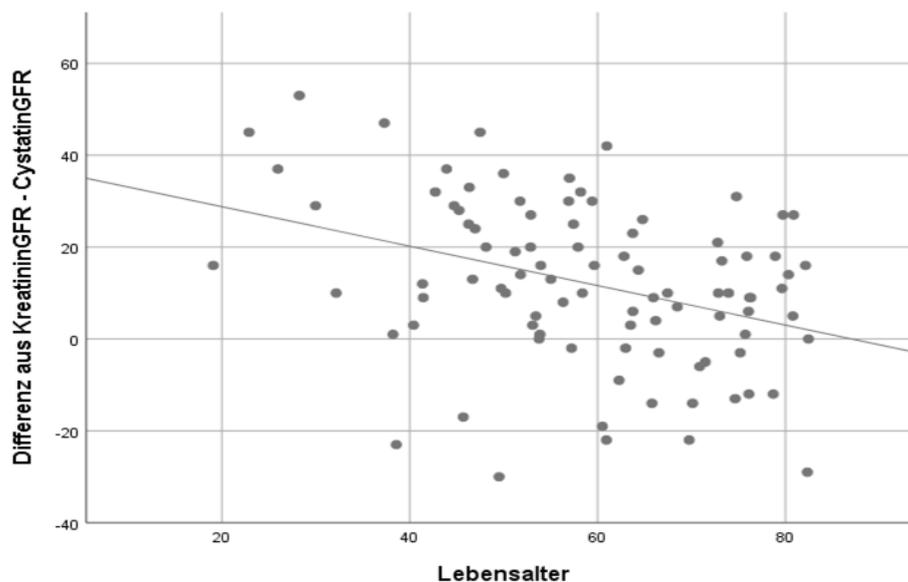


Abb. 26 Streudiagramm mit Anpassungslinie zum Zusammenhang zwischen der Differenz aus Kreatinin-GFR abzüglich der Cystatin-C GFR in ml/min und dem Lebensalter in Jahren.

### 3.3.2 Zusammenhänge des Antikörperstatus mit der renalen Beteiligung

Aufgrund der Zusammenhänge des centromeren ANA-Musters und der SCL70-Antikörper mit bestimmten Unterformen der systemischen Sklerose untersuchten wir auch mögliche Zusammenhänge der Antikörper mit den RIs. Insgesamt konnten wir keinerlei signifikante Zusammenhänge zwischen den renalen Parametern und dem Antikörperstatus feststellen.

Unterteilt in die Unterformen der SSc fanden wir eine signifikant niedrigere Kreatinin-basierte GFR bei Patienten mit einer lcSSc im Vergleich zu der dcSSc (siehe Tabelle 20). Die Cystatin-basierte GFR und die RIs unterschieden sich in diesen Gruppen nicht signifikant. Auch die Proteinurie Parameter hingen nicht signifikant mit den Unterformen zusammen (siehe Tabelle 20).

<b>Tabelle 20 Subgruppenanalyse der SSc- Unterformen in Bezug auf die renalen Parameter (S.D. = Standardabweichung, A/K-Quotient = Albumin-Kreatinin-Quotient, M/K-Quotient = <math>\alpha</math>1-Mikroglobulin-Kreatinin-Quotienten, lcSSc = Limitiert-kutane Systemische Sklerose, dcSSc = Diffus-kutane Systemische Sklerose)</b>			
<b>Renale Parameter</b>	<b>LcSSc</b>	<b>DcSSc</b>	<b>P-Wert (lcSSc vs. dcSSc)</b>
<b>Mittlere GFR</b>			
- Kreatinin (S.D.)	81,6 (21,7)	101,5 (11,3)	<b>0,001</b>
- Cystatin C (S.D.)	71,1 (21,3)	82,1 (23,8)	0,09
<b>Mittlerer RI (S.D.)</b>	0,66 (0,06)	0,65 (0,06)	0,27
<b>Proteinurie</b>			
- A/K-Quotient			0,48
- M/K-Quotient			0,55

### 3.3.3 Zusammenhänge der renalen Beteiligung mit weiteren Organbeteiligungen

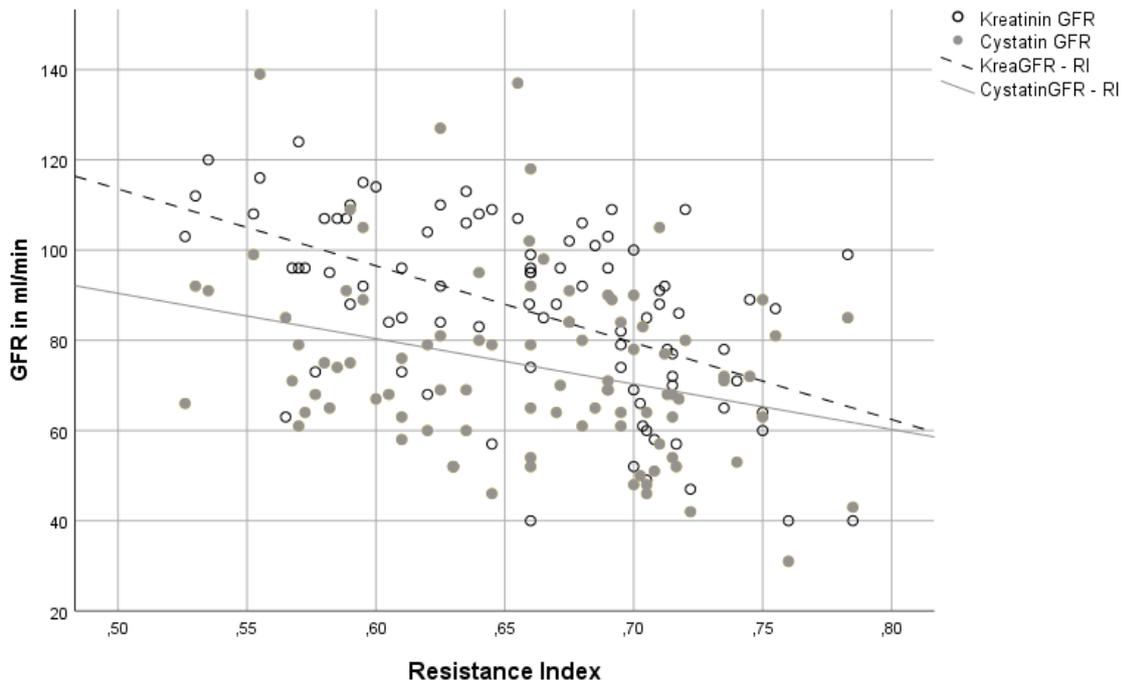
Die Resistance Indices korrelierten wie erwartet signifikant negativ mit der Kreatinin- sowie Cystatin-basierten GFR ( $p = <0,001$  bzw.  $0,006$ ,  $r_{sp} = 0,52$  bzw.  $0,33$ ) (siehe Abb. 27). Hingegen konnten wir keinen statistisch relevanten Zusammenhang zwischen den RIs und den Parametern der Proteinurie finden (für den Albumin/Kreatinin-Quotienten lag der p-Wert bei  $0,14$  und für den  $\alpha 1$ -Mikroglobulin/Kreatinin-Quotienten bei  $0,18$ ). Zwischen der GFR und der Proteinurie ergaben sich wiederum signifikante Zusammenhänge (siehe Tabelle 21).

<b>Tabelle 21 Zusammenhang der Proteinurie-Parameter mit der GFR.</b>		
<i>Einfaktorielle Varianzanalyse</i>	Kreatinin-basierte GFR (p-Wert)	Cystatin-basierte GFR (p-Wert)
Albumin/Kreatinin-Quotient	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Mikroglobulin/Kreatinin-Quotient	<b>0,009</b>	<b>&lt;0,001</b>

Wir untersuchten die renale Beteiligung auf weitere relevante Zusammenhänge mit anderen Organbeteiligungen (siehe Tabelle 22). Insbesondere zwei Parameter stachen in der Analyse heraus. Das BNP als Herzparameter korrelierte mit allen renalen Parametern.

Der Resistance Index hing im Gegensatz zu den beiden anderen renalen Parametern signifikant mit allen Parametern der Organbeteiligungen (PAH, GI-Trakt, Haut, Herz) zusammen (siehe Tabelle 22).

Die Proteinurie-Parameter hingen signifikant mit dem BNP zusammen. Alle übrigen Zusammenhänge mit Organbeteiligungen, i.e. PAH, Lungenfibrose, GI-Trakt, mRSS, digitale Ulzera, BMI waren nicht signifikant unterschiedlich.



**Abb. 27** Gruppiertes Streudiagramm mit Anpassungslinien zum Zusammenhang zwischen dem Resistance Index und der Kreatinin (ungefüllt)- sowie der Cystatin-C-basierten (gefüllt) GFR in ml/min.

Insgesamt scheint die GFR mittels Cystatin-C-Bestimmung unabhängiger zu sein als die Kreatinin-basierte GFR. Im Gegensatz zum Kreatinin hing das Cystatin C nicht mit der Erkrankungsdauer, dem Geschlecht oder der SSc-Unterform zusammen. Signifikant zusammenhängend war das Cystatin C wie auch das Kreatinin mit dem Lebensalter und dem Resistance Index. Zusätzlich fanden wir noch eine signifikant niedrigere Cystatin-C-basierte GFR bei Patienten mit gastrointestinalen Symptomen im Rahmen der SSc.

**Tabelle 22 Statistische Analyse der Zusammenhänge zwischen den renalen Parametern (Resistance Index, Kreatinin- und Cystatin-C-basierte GFR) mit der pulmonalen (PAH: Pulmonal-arterielle Hypertonie), gastrointestinalen, kardialen und dermalen Beteiligung sowie des Body-Maß-Index (BMI) (mRSS = modifizierter Rodnan Skin Score, BNP = brain natriuretic peptide).**

Organbeteiligung	Resistance Index (Mittelwert)	GFR	
		Kreatinin (Mittelwert in ml/min)	Cystatin C (Mittelwert in ml/min)
<b>Lunge</b>			
- <b>PAH</b>			
Vorhanden	0,70 (0,05)	82,0 (26,1)	69,7 (21,0)
Nicht-Vorhanden	0,65 (0,06)	85,6 (20,4)	73,8 (21,9)
p-Wert (N)	<b>0,005 (90)</b>	0,57 (95)	0,56 (80)
- <b>Lungenfibrose</b>			
Vorhanden	0,67 (0,06)	81,9 (19,2)	68,1 (18,7)
Nicht-Vorhanden	0,66 (0,07)	85,1 (23,0)	72,9 (22,6)
p-Wert (N)	0,30 (79)	0,49 (84)	0,34 (70)
<b>GI-Trakt</b>			
Vorhanden	0,68 (0,06)	82,3 (20,3)	69,1 (19,2)
Nicht-Vorhanden	0,63 (0,06)	89,2 (22,0)	78,4 (23,7)
p-Wert (N)	<b>&lt;0,001 (90)</b>	0,12 (95)	0,056 (80)
<b>Herz (BNP)</b>	$r_{sp} = 0,36$	$r_{sp} = - 0,40$	$r_{sp} = - 0,28$
p-Wert (N)	<b>0,001 (80)</b>	<b>&lt;0,001 (84)</b>	<b>0,016 (73)</b>
<b>Haut</b>			
- <b>mRSS</b>	$r_{sp} = 0,26$		
p-Wert (N)	<b>0,01 (88)</b>	0,83 (93)	0,66 (79)
- <b>Digitale Ulzera</b>			
Vorhanden	0,64 (0,07)	93,9 (24,0)	73,3 (18,2)
Nicht-Vorhanden	0,66 (0,06)	83,2 (20,1)	73,2 (22,6)
p-Wert (N)	0,19 (90)	0,06 (95)	0,99 (80)
<b>BMI, p-Wert (N)</b>	0,78 (89)	0,80 (93)	0,24 (80)

### **Subgruppenanalyse Nierenparameter und weitere Organbeteiligungen: SSc Untergruppen**

In der Kohorte der Patienten mit einer lcSSc fielen signifikante Zusammenhänge der RIs mit der gastrointestinalen Beteiligung, dem BNP und dem mRSS auf. Die Kreatinin-basierte GFR korrelierte mit dem BNP und digitalen Ulzera (siehe Tabelle 23).

In der Analyse der dcSSc-Patienten fanden wir eine signifikante Korrelation der Kreatinin-basierten GFR mit dem BNP sowie der Cystatin-C-basierten GFR mit dem mRSS. Darüber hinaus ergaben sich in dieser Kohorte keine relevanten Zusammenhänge (siehe Tabelle 24).

### **Subgruppenanalyse Nierenparameter und weitere Organbeteiligungen: Antikörperstatus**

Bei Patienten mit einem Scl70-Antikörper hing zum einen der RI mit der Lungenbeteiligung in Form der PAH zusammen und zum anderen die Kreatinin-basierte GFR mit dem BNP. Ansonsten ließen sich keine relevanten Zusammenhänge feststellen (siehe Tabelle 25).

In der Gruppe der Patienten mit einem centromeren ANA-Muster fanden wir relevante Zusammenhänge der RIs mit der gastrointestinalen Beteiligung und dem BNP. Außerdem korrelierte die Kreatinin-basierte GFR mit dem BNP (siehe Tabelle 26).

**Tabelle 23 Zusammenhänge zwischen den renalen Parametern (Resistance Index, Kreatinin- und Cystatin-C-basierte GFR) mit der pulmonalen (PAH: Pulmonal-arterielle Hypertonie), gastrointestinalen, kardialen und dermalen Beteiligung sowie des Body-Maß-Index (BMI) bei Patienten mit einer lcSSc (limitiert-kutane Systemische Sklerose) (BNP = brain natriuretic peptide, mRSS = modifizierter Rodnan Skin Score).**

Organbeteiligung	Resistance Index (Mittelwert)	GFR	
		Kreatinin (Mittelwert in ml/min)	Cystatin C (Mittelwert in ml/min)
<b>Lunge</b>			
- <b>PAH</b>			
Vorhanden	0,70 (0,05)	72,7 (26,4)	64,0 (24,0)
Nicht-Vorhanden	0,66 (0,06)	82,9 (20,9)	72,0 (21,0)
p-Wert (N)	0,03 (68)	0,19 (72)	0,35 (58)
- <b>Lungenfibrose</b>			
Vorhanden	0,69 (0,04)	75,4 (18,8)	62,8 (17,6)
Nicht-Vorhanden	0,66 (0,07)	82,8 (23,1)	71,3 (20,1)
p-Wert (N)	0,14 (59)	0,18 (63)	0,13 (50)
<b>GI-Trakt</b>			
Vorhanden	0,68 (0,05)	77,7 (19,3)	66,2 (17,2)
Nicht-Vorhanden	0,63 (0,06)	87,8 (24,0)	77,4 (24,7)
p-Wert (N)	<b>&lt;0,001</b> (68)	0,12 (72)	0,056 (58)
<b>Herz (BNP)</b>	$r_{sp} = 0,43$	$r_{sp} = -0,42$	$r_{sp} = -0,29$
p-Wert (N)	<b>0,001</b> (60)	<b>0,001</b> (64)	0,04 (53)
<b>Haut</b>			
- <b>mRSS</b>	$r_{sp} = 0,34$		
p-Wert (N)	<b>0,005</b> (66)	0,43 (70)	0,79 (57)
- <b>Digitale Ulzera</b>			
Vorhanden	0,64 (0,07)	94,9 (24,3)	76,8 (18,2)
Nicht-Vorhanden	0,67 (0,06)	78,4 (19,9)	69,6 (22,0)
p-Wert (N)	0,17 (68)	<b>0,01</b> (72)	0,30 (58)
<b>BMI, p-Wert (N)</b>	0,62 (67)	0,97 (71)	0,39 (58)

**Tabelle 24 Zusammenhänge zwischen den renalen Parametern (Resistance Index, Kreatinin- und Cystatin-C-basierte GFR) mit der pulmonalen (PAH: Pulmonal-arterielle Hypertonie), gastrointestinalen, kardialen und dermalen Beteiligung sowie des Body-Maß-Index (BMI) bei Patienten mit einer dcSSc (diffus-kutane Systemische Sklerose) (BNP = brain natriuretic peptide, mRSS = modifizierter Rodnan Skin Score).**

Organbeteiligung	Resistance Index (Mittelwert)	GFR	
		Kreatinin (Mittelwert in ml/min)	Cystatin C (Mittelwert in ml/min)
<b>Lunge</b>			
- <b>PAH</b>			
Vorhanden	0,71 (0,07)	103,7 (5,0)	84,7 (5,5)
Nicht-Vorhanden	0,63 (0,05)	100,9 (12,5)	81,4 (26,7)
p-Wert (N)	0,06 (15)	0,72 (15)	0,84 (15)
- <b>Lungenfibrose</b>			
Vorhanden	0,66 (0,06)	98,4 (9,6)	78,9 (18,2)
Nicht-Vorhanden	0,63 (0,07)	105,8 (14,1)	84,3 (37,8)
p-Wert (N)	0,51 (14)	0,28 (14)	0,72 (14)
<b>GI-Trakt</b>			
Vorhanden	0,66 (0,07)	105,0 (7,9)	81,5 (26,4)
Nicht-Vorhanden	0,63 (0,05)	97,4 (13,7)	82,7 (22,5)
p-Wert (N)	0,39 (15)	0,21 (15)	0,93 (15)
<b>Herz (BNP)</b>		$r_{sp} = -0,64$	
p-Wert (N)	0,57 (15)	<b>0,011</b> (15)	0,41 (15)
<b>Haut</b>			
- <b>mRSS</b>			$r_{sp} = -0,61$
p-Wert (N)	0,88 (15)	0,10 (15)	<b>0,017</b> (15)
- <b>Digitale Ulzera</b>			
Vorhanden	0,59 (0,01)	105,5 (13,4)	66,0 (1,4)
Nicht-Vorhanden	0,65 (0,06)	101,0 (11,5)	84,5 (24,7)
p-Wert (N)	0,21 (15)	0,70 (15)	0,32 (15)
<b>BMI, p-Wert (N)</b>	0,89 (15)	0,27 (15)	0,43 (15)

**Tabelle 25 Zusammenhänge zwischen den renalen Parametern (Resistance Index, Kreatinin- und Cystatin-C-basierte GFR) mit der pulmonalen (PAH: Pulmonal-arterielle Hypertonie), gastrointestinalen, kardialen und dermalen Beteiligung sowie des Body-Maß-Index (BMI) bei Patienten mit Scl70-Antikörpern (BNP = brain natriuretic peptide, mRSS = modifizierter Rodnan Skin Score).**

Organbeteiligung	Resistance Index (Mittelwert)	GFR	
		Kreatinin (Mittelwert in ml/min)	Cystatin C (Mittelwert in ml/min)
<b>Lunge</b>			
- <b>PAH</b>			
Vorhanden	0,71 (0,07)	83,5 (30,5)	65,0 (29,6)
Nicht-Vorhanden	0,64 (0,05)	94,7 (17,1)	82,0 (25,8)
p-Wert (N)	<b>0,011</b> (26)	0,28 (26)	0,30 (26)
- <b>Lungenfibrose</b>			
Vorhanden	0,66 (0,06)	86,6 (19,8)	69,1 (20,3)
Nicht-Vorhanden	0,63 (0,06)	98,2 (13,0)	90,2 (27,4)
p-Wert (N)	0,29 (21)	0,24 (21)	0,08 (20)
<b>GI-Trakt</b>			
Vorhanden	0,65 (0,07)	88,8 (21,7)	73,3 (26,6)
Nicht-Vorhanden	0,65 (0,05)	98,6 (14,6)	89,1 (23,8)
p-Wert (N)	0,92 (26)	0,21 (26)	0,15 (24)
<b>Herz (BNP)</b>		$r_{sp} = -0,55$	
p-Wert (N)	0,63 (24)	<b>0,005</b> (24)	0,08 (23)
<b>Haut</b>			
- <b>mRSS</b>			
p-Wert (N)	0,45 (26)	0,64 (26)	0,39 (24)
- <b>Digitale Ulzera</b>			
Vorhanden	0,61 (0,05)	102,4 (21,4)	79,6 (17,6)
Nicht-Vorhanden	0,66 (0,06)	90,7 (18,7)	80,0 (28,4)
p-Wert (N)	0,08 (26)	0,23 (26)	0,98 (24)
<b>BMI, p-Wert (N)</b>	0,09 (26)	0,71 (26)	0,18 (24)

**Tabelle 26 Zusammenhänge zwischen den renalen Parametern (Resistance Index, Kreatinin- und Cystatin-C-basierte GFR) mit der pulmonalen (PAH: Pulmonal-arterielle Hypertonie), gastrointestinalen, kardialen und dermalen Beteiligung sowie des Body-Maß-Index (BMI) bei Patienten mit einem centromeren ANA-Muster (ANA = Antinukleäre Antikörper, BNP = brain natriuretic peptide, mRSS = modifizierter Rodnan Skin Score).**

Organbeteiligung	Resistance Index (Mittelwert)	GFR	
		Kreatinin (Mittelwert in ml/min)	Cystatin C (Mittelwert in ml/min)
<b>Lunge</b>			
- <b>PAH</b>			
Vorhanden	0,70 (0,06)	77,2 (28,9)	73,4 (20,7)
Nicht-Vorhanden	0,66 (0,06)	81,6 (19,4)	71,7 (18,7)
p-Wert (N)	0,15 (38)	0,64 (40)	0,85 (33)
- <b>Lungenfibrose</b>			
Vorhanden	0,68 (0,04)	73,2 (20,2)	62,0 (15,9)
Nicht-Vorhanden	0,67 (0,07)	83,6 (21,2)	74,1 (19,4)
p-Wert (N)	0,68 (34)	0,18 (36)	0,10 (29)
<b>GI-Trakt</b>			
Vorhanden	0,69 (0,05)	75,1 (18,6)	66,2 (13,0)
Nicht-Vorhanden	0,63 (0,07)	88,0 (21,4)	76,7 (21,6)
p-Wert (N)	<b>0,003</b> (38)	0,05 (40)	0,11 (33)
<b>Herz (BNP)</b>	$r_{sp} = 0,55$	$r_{sp} = -0,40$	
p-Wert (N)	<b>&lt;0,001</b> (36)	<b>0,014</b> (38)	0,05 (31)
<b>Haut</b>			
- <b>mRSS</b>	$r_{sp} = 0,38$		
p-Wert (N)	0,02 (37)	0,23 (39)	0,76 (33)
- <b>Digitale Ulzera</b>			
Vorhanden	0,66 (0,08)	85,6 (27,4)	68,3 (20,5)
Nicht-Vorhanden	0,67 (0,06)	79,6 (18,7)	73,1 (18,4)
p-Wert (N)	0,08 (38)	0,23 (40)	0,98 (33)
<b>BMI, p-Wert (N)</b>	0,87 (37)	0,48 (39)	0,16 (33)

## 4. Diskussion

### 4.1. Kapillarmikroskopie und Nierenbeteiligung

Wir konnten mit unserer Studie zeigen, dass das Fortschreiten der mikroangiopathischen Veränderungen der Fingerkapillaren gemessen anhand der Kapillarmikroskopie signifikant mit einer renalen Beteiligung im Rahmen der SSc assoziiert ist. Rosato et al. fanden diesen Zusammenhang bereits in einer Kohorte mit 30 SSc-Patienten[210]. Wir konnten die Hypothese nun an einem größeren Patientenkollektiv bestätigen. Außerdem schlossen wir Patienten mit einer Nierenfunktionseinschränkung aufgrund der SSc nicht aus und wir berechneten zusätzlich die GFR basierend auf dem Cystatin C.

Die renale Manifestation der SSc betrifft die meisten Patienten im Verlauf ihres Lebens. Die weitaus häufigste Form der Nierenbeteiligung ist die chronisch progrediente, asymptomatische Nierenfunktionseinschränkung [178]. Die Patienten können eine Verschlechterung ihrer Nierenfunktion erst sehr spät im Verlauf bemerken. Der regelmäßig erhobene Kreatininwert ist ungeeignet zur Detektion einer frühen Nierenbeteiligung. Mohamed et al. fanden bei mehr als der Hälfte der Patienten mit einer unauffälligen Kreatininkonzentration im Serum anhand der Gates Methode mit TC99m DTPA eine eingeschränkte Nierenfunktion [211]. Erst ab einer Nierenfunktionseinschränkung von 50 % wird der Wert pathologisch, auch als „Kreatinin-blinder Bereich“ bezeichnet [212].

Folgen einer progredienten Nierenfunktionseinschränkung können langfristig Elektrolytdysbalancen, Hypertonie und deren entsprechende Folgeerscheinungen wie ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko sein. Darüber hinaus müssen einige Medikamente, die bei SSc-Patienten gegebenenfalls verabreicht werden müssen, wie zum Beispiel Methotrexat und Cyclophosphamid, an die Nierenfunktion angepasst werden [213, 214].

Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose liegt bei 50 ( $\pm 14$ ) Jahren mit der Tendenz zu einer heute früheren Diagnosestellung als früher [215]. Bei einer Lebenszeitverkürzung von mindestens ca. 16 Jahren [187] kann die Erkrankung über 20 bis 30 Jahre verlaufen. Eine langsam fortschreitende Nierenfunktionseinschränkung sollte frühzeitig erkannt und behandelt werden, um einer möglichen Dialysepflichtigkeit am Lebensende des Patienten vorzubeugen. Die bestehenden Routineuntersuchungen der Niere sind zu ungenau und zeigen eine Einschränkung zu spät an. Die Messung der Nieren-RIs ist genauer, jedoch in den meisten Fällen zumindest derzeit nicht praktikabel. Ein einfach zu erhebender und zuverlässiger Surrogatmarker für den Verlauf einer Nierenbeteiligung wäre sinnvoll.

Die Beurteilung von Gefäßveränderungen in der Kapillarmikroskopie ist demgegenüber eine einfache, schnelle und kostengünstige Option, die in der Praxis ohnehin einmal im Jahr durchgeführt werden sollte [4]. Es konnte bereits mehrfach gezeigt werden, dass kapillarmikroskopische Veränderungen und insbesondere die Abnahme an Fingerkapillaren mit Organbeteiligungen wie der Hautfibrosierung oder der Lungenbeteiligung assoziiert sind [216, 217].

Unsere Ergebnisse zeigen eine Assoziation der charakteristischen vaskulopathischen Veränderungen, die wir an den digitalen Kapillaren in Form eines strukturellen Umbaus der Kapillararchitektur oder einer Gefäßrarefizierung nachweisen konnten, mit dem RI und der Nierenfunktion. Insbesondere bei Patienten mit einem späten Kapillarmuster (late pattern nach Cutolo) bzw. dem fortgeschrittensten Kapillarstadium nach Carpentier stießen wir signifikant häufiger auf pathologisch erhöhte renale Resistance Indices über 0,70. Der Umbau im Rahmen vaskulopathischer Prozesse könnte das Gefäßlumen verkleinern und so eine erhöhte intravasale Flussgeschwindigkeit in den Nierengefäßen hervorrufen.

Es konnte gezeigt werden, dass es im Rahmen der SSc zu einer Progression der Kapillaren von Megakapillaren hin zu Verminderung der Kapillardichte kommen kann [218]. Allerdings fanden Sulli et al. in einer über sieben Jahre laufenden, longitudinalen Studie heraus, dass nur knapp die Hälfte der

Patienten in dieser Zeit von einem frühen Kapillarmuster in ein aktives oder spätes Kapillarmuster voranschreiten. Sie konnten auch zeigen, dass es eine Subgruppe mit besonders schneller Progredienz vom frühen zum späten Kapillarmuster existiert. Diese Patienten können bereits im Mittel nach acht Monate aus einem frühen Kapillarmuster ein aktives Kapillarmuster entwickeln [219]. Da wir in dieser Studie nur einmalig eine Kapillarmikroskopie durchführten können wir keinen Verlauf darstellen. Es stellt sich die Frage, ob sich die renale Beteiligung in dieser Untergruppe genauso schnell entwickelt wie die kapillarmikroskopischen Veränderungen an den Fingern. Sollte dies nicht der Fall sein könnte es zu einer vorübergehenden Diskrepanz zwischen dem aktivem bzw. spätem Kapillarmuster und der eGFR oder dem RI führen. Eine Follow-Up Studie mit den Patienten mit einem frühen Kapillarmuster wäre zur Klärung dieser Fragestellung geeignet.

In einer großen Studie mit 1962 Patienten konnten Toledo et al. zeigen, dass ein hoher renaler RI ( $\geq 0,70$ ) mit einer höheren Mortalität assoziiert ist [220]. Dies traf insbesondere auf Patienten mit einer hypertensiven chronischen Niereninsuffizienz zu. Eine zukünftige Erforschung der Mortalität in Bezug auf die RIs könnte zeigen, ob auch bei SSc-Patienten diese Assoziation besteht. In einer aktuellen Follow-Up Studie von Rosato et al. fanden die Forscher nach vier Jahren bei insgesamt 121 SSc-Patienten keine signifikante Veränderung der renalen Parameter RI, Pulsatiler Index, Kreatinin im Serum, 24h Proteinurie und Kreatinin-GFR [221]. Unerwarteterweise hatten im Gegensatz zur Studie von Rosato et al. unsere Patienten mit vorhandenen digitalen Ulzerationen eine signifikant bessere Kreatinin-basierten GFR als Patienten ohne digitale Ulzera [221]. Dies widerspricht der These, dass eine kritische akrale Perfusion und die konsekutive Ulzerationsbildung an den Fingern häufig mit einer schlechteren Nierenfunktion vergesellschaftet ist. Die Cystatin-C-basierte GFR wies keinen signifikanten Zusammenhang mit digitalen Ulzera auf. Anders als in einer weiteren Studie von Rosato et al. fanden wir auch keinen signifikant höheren RI bei Patienten mit digitalen Ulzerationen [222].

Therapeutisch könnte die Gabe von Iloprost zur Behandlung eines erhöhten renalen RI und der damit möglicherweise einhergehenden erhöhten Mortalität

sinnvoll sein. Scorza et al. konnte in einer jedoch nur recht kleinen Studie mit 10 Patienten einen positiven Effekt der Infusion auf die RIs nachweisen [223]. Da über 70% unserer Patienten mindestens einmal eine Iloprost-Gabe (über 5 Tage i.v.) im Rahmen der SSc-Therapie erhalten hatten, könnte es sogar sein, dass die unbehandelten RIs unserer Patienten noch höher liegen würden. Iloprost wird heutzutage häufig zur symptomatischen Therapie bei kritischer Minderperfusion der Akren im Rahmen der Raynaud-Symptomatik eingesetzt. Deshalb ist nicht davon auszugehen, dass man aktuell eine ausreichend große Gruppe an Iloprost-naiven SSc-Patienten findet. Zukünftig könnte man mittels einer prospektiven Studie untersuchen, ob die Gabe einer höheren Dosis bzw. einer häufigeren Gabe von Iloprost bei Hoch-Risiko-Patienten mit einem späten Kapillarmuster und erhöhten RIs zu einer Verbesserung der Nierenfunktion und der Mortalität führt.

Bereits in einer früheren Studie unserer Arbeitsgruppe konnten wir zeigen, dass die nach Cystatin-C berechnete GFR bei Patienten mit einer SSc teilweise deutlich unter der Kreatinin-basierten GFR liegen kann [198]. Dies bestätigte sich auch in der aktuellen Kohorte. Cystatin C ist unabhängiger von Muskelmasse und Körperbau als Kreatinin und wird weniger durch Faktoren wie Alter, Rasse oder Geschlecht beeinflusst ([224, 225]). Bei SSc-Patienten kann man aufgrund der Grunderkrankung häufig Veränderungen der Muskelmasse und des Körperbaus feststellen [226]. Eine Limitation dieser Studie ist der fehlende Vergleich mit einer gesunden Kontrollkohorte. Für uns überraschend ergab sich im Gegensatz zur Kreatinin-GFR kein statistisch signifikanter Zusammenhang der Cystatin-C-GFR mit der Kapillarmikroskopie. Dennoch nimmt auch die mittlere Cystatin-C GFR mit Voranschreiten der kapillarmikroskopischen Veränderungen ab. Interessant wäre es die „wahre“ GFR zum Beispiel per Tc-DTPA-Methode zu bestimmen und diesen Zusammenhang mit der Kapillarmikroskopie zu analysieren. So könnte ermittelt werden, ob die Kapillarmikroskopie tatsächlich die Nierenfunktion widerspiegelt.

## 4.2. Zusammenhänge der Nierenbeteiligung mit weiteren Parametern

Im Rahmen der Routinediagnostik der SSc werden laborchemisch die Kreatinin-GFR sowie die Proteinurie-Parameter bestimmt. Wir konnten lediglich eine Korrelation dieser renalen Parameter mit dem kardialen Marker BNP ermitteln, welcher bei fortschreitender Nierenfunktionseinschränkung nicht ausgeschieden wird und deshalb kumuliert [227]. Somit lässt sich anhand des BNPs keine verlässliche Aussage zum Zusammenhang der renalen Parameter und der kardialen Beteiligung treffen.

Im Gegensatz zu den genannten beiden renalen Routine-Parametern fanden wir für die RIs statistisch signifikante Zusammenhänge mit allen untersuchten Organbeteiligungen i.e. der gastrointestinalen, pulmonalen (PAH), renalen sowie dermalen (mRSS) Beteiligung. Somit scheint die Bestimmung der RIs ein besserer Marker zur Abschätzung der Schwere der SSc und des gegenwärtigen Status der Organbeteiligungen zu sein. Limitierend ist zu bemerken, dass wir die gastrointestinale und die pulmonale Beteiligung nur qualitativ in Vorhanden und Nicht-Vorhanden auftrennten. Hier wäre es sinnvoll quantitative, metrische Parameter der Organbeteiligungen zu erheben, um dadurch mögliche Korrelationen mit den RIs zu ermitteln.

## 4.3. Die Problematik der kapillarmikroskopischen Einteilungen

Im Hinblick auf Zusammenhänge mit der Kapillarmikroskopie fiel auf, dass insbesondere zwischen dem frühen/aktiven Kapillarmuster und dem spätem Kapillarmuster bzw. dem I.-III. und dem IV. Stadium relevante Unterschiede bestanden. Hingegen unterschieden sich die Gruppen zwischen frühem und aktivem Kapillarmuster bzw. zwischen I.-III. Stadium nach Carpentier nicht wesentlich. Dies könnte zum einen an der insgesamt schwierigen Abgrenzung des frühen zum aktiven Kapillarmuster bzw. zwischen den ersten drei Stadien nach Carpentier sein. Sie sind definiert durch ein quantitativ häufigeres oder selteneres Auftauchen von Hämorrhagien, Ektasien und Megakapillaren. Hier

existieren keine konkreten Zahlen ab wie vielen Megakapillaren und Einblutungen ein aktives Kapillarmuster oder ein zweites oder drittes Stadium nach Carpentier besteht. Auch das Bild der Kapillaren, welches sich durch das Mikroskop bietet, ist nicht an allen Fingern gleich und so kam es bei einzelnen Patienten vor, dass an einigen Fingern ein frühes Kapillarmuster und an anderen ein aktives Kapillarmuster vorherrschte. Eine gewisse Untersucherabhängigkeit ist speziell bei Grenzfällen nicht zu verhindern. Im Gegensatz dazu ist das späte Kapillarmuster bzw. das vierte Stadium nach Carpentier definiert durch qualitative Veränderungen. Einblutungen und Megakapillaren sind selten. Vorherrschendes Bild ist eine ausgeprägte Gefäßrarefizierung, reichlich Ödem und avaskuläre Areale. Die Abgrenzung des späten Kapillarmusters vom aktiven Kapillarmuster bzw. des vierten vom dritten Stadiums nach Carpentier ist also objektivierbarer und weniger untersucherabhängig.

Außerdem könnte es zum Beispiel abhängig von der erhaltenen Therapie eine gewisse Dynamik beim Übergang vom frühen zum aktiven Kapillarmuster und vom aktiven zurück zum frühen Kapillarmuster geben. Im Gegensatz dazu erscheint der Übergang von einem späten Kapillarmuster in ein aktives Kapillarmuster insgesamt undynamischer, da das Aussprossen von Gefäßen in avaskuläre Areale - sofern dies überhaupt passiert - ein sehr langsamer Vorgang ist. Aufgrund der untersucherabhängigen Abgrenzung des frühen zum aktivem Kapillarmuster und möglicher dynamischer Prozesse zwischen dem frühen und aktiven Kapillarmuster erscheint es deshalb sinnvoll das frühe und das aktive Kapillarmuster zusammenzufassen und dem späten Kapillarmuster in der Analyse relevanter Assoziationen gegenüberzustellen. Insgesamt ist auch unklar, ob der Verlauf der mikroangiopathischen Kapillarveränderungen tatsächlich so linear verläuft wie die Einteilung in früh, aktiv und spät suggeriert. Möglicherweise gibt es zum Beispiel auch spezifische Untergruppen von SSc-Patienten, die direkt von frühem in das späte Kapillarmuster übergehen oder auch solche, die vom aktiven Kapillarmuster im Verlauf wieder zurück in das frühe Kapillarmuster wechseln und nie das späte Kapillarmuster erreichen. Der signifikante Zusammenhang mit der Erkrankungsdauer und dem Fortschreiten

der Kapillarmuster von früh bis spät weist jedoch darauf hin, dass bei den meisten Patienten ein linearer Verlauf der Kapillarmuster von frühem Muster hin zum späten Muster stattfindet. Dieser Zusammenhang wurde auch in anderen Studien gesehen [200, 219].

Avouac et al. zeigten in einer aktuellen Kohortenstudie, dass die Zunahme an Megakapillaren im Verlauf von drei Jahren nicht mit einer Progression anderer Organbeteiligungen korreliert. Im Gegenteil fanden sie sogar ein erniedrigtes Risiko für die Entwicklung von DU. Demgegenüber war eine Verminderung der Kapillardichte ein prognostischer Faktor für weitere Organbeteiligungen wie die Fibrosierung der Haut und die PAH [216]. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen unserer Studie, dass der wesentliche Schritt zur Einschätzung der renalen Beteiligung zwischen dem aktiven und dem späten Kapillarmuster liegt.

#### 4.4. Der CSURI als quantitativer kapillarmikroskopischer Parameter

Der dritte erhobene kapillarmikroskopische Parameter ist der CSURI-Score. Er wurde entwickelt zur Abschätzung des Risikos digitale Ulzerationen zu entwickeln. Der Grenzwert liegt bei einem CSURI über 2,96, ab welchem das Risiko erhöht sei. In unserer Kohorte war weder die quantitative Aufteilung noch die Einteilung in CSURI über/unter 2,96 assoziiert mit einem (Nicht-)Vorhandensein digitaler Ulzera am Untersuchungstag. Einschränkend muss angemerkt werden, dass der CSURI-Score zur Prädiktion kommender digitaler Ulzera innerhalb der nächsten drei Monate konzipiert ist. Somit ist nicht ausgeschlossen, dass Patienten mit einem CSURI größer 2,96 innerhalb der Folgemonate nach dem Untersuchungstag vermehrt digitale Ulzera entwickelten. Eine wesentliche Limitierung des CSURI ist das obligat nötige Vorhandensein von Megakapillaren. Es ließen sich unter den 95 Patienten nur bei 56 von ihnen der CSURI errechnen, da bei den übrigen Patienten keine Megakapillaren vorlagen. Mit Fortschreiten des kapillarmikroskopischen Musters stieg auch die Wahrscheinlichkeit für einen CSURI über 2,96. Dies ergibt sich formelimmant. Auch Walker et al. konnten in einer aktuellen

longitudinalen Multicenter-Studie nur bei 40 % der Patienten einen CSURI erheben aufgrund fehlender Megakapillaren [228].

Insgesamt fanden wir keine signifikanten Zusammenhänge des CSURI-Scores mit unseren übrigen Organparametern. Die Berechnung des CSURI-Scores gelingt mit etwas Routine einfach und zügig. Allerdings kann die zugrundeliegende Auswahl des ein-Millimeter-messenden Bildausschnittes untersucherabhängig unterschiedlich ausfallen. Die Auswahl eines repräsentativen Bildes ist bei teilweise stark unterschiedlichen Anzahlen an Megakapillaren und Kapillardichten nicht immer einfach und teilweise sehr subjektiv. Dies zeigten auch Walker et al. [228]. Wir sehen daher den CSURI-Score als einen nicht geeigneten kapillarmikroskopischen Verlaufsparemeter an. Neben der untersucherabhängigen Bildauswahl werden insbesondere frühe Formen mit frühem Kapillarmuster, in denen sich noch keinen Megakapillaren gebildet haben, und späte Formen im späten Kapillarmuster, in denen bereits keine Megakapillaren mehr vorhanden sind, nicht abgebildet. Ein möglicherweise besserer quantitativer Parameter wäre die Ermittlung der Kapillaranzahl. In einer aktuellen multizentrischen Studie konnte gezeigt werden, dass die Kapillaranzahl auf einem 1-Milimeter messenden Abschnitt des Nagelfalzes des Mittelfingers signifikant mit der Entwicklung von DU zusammenhängt [229].

#### 4.5. Zusammenhänge der Nierenbeteiligung mit weiteren Parametern

##### GFR und Proteinurie

Im Rahmen der Routinediagnostik der SSc werden laborchemisch die Kreatinin-GFR sowie die Proteinurie-Parameter bestimmt. Wir konnten lediglich eine Korrelation dieser renalen Parameter mit dem kardialen Marker BNP ermitteln, welcher bei fortschreitender Nierenfunktionseinschränkung nicht ausgeschieden wird und deshalb kumuliert [227]. Somit lässt sich anhand des BNPs keine

verlässliche Aussage zum Zusammenhang der renalen Parameter und der kardialen Beteiligung treffen.

## Resistance Index und weitere Organbeteiligungen

Im Gegensatz zu den genannten beiden renalen Routine-Parametern fanden wir für die RIs statistisch signifikante Zusammenhänge mit allen untersuchten Organbeteiligungen i.e. der gastrointestinalen, pulmonalen (PAH), renalen sowie dermalen (mRSS) Beteiligung. Somit scheint die Bestimmung der RIs ein besserer Marker zur Abschätzung der Schwere der SSc und des gegenwärtigen Status der Organbeteiligungen zu sein.

Ein Zusammenhang zwischen dem RI und einer Hautbeteiligung konnten auch Rosato et al. nachweisen. In ihrer SSc-Kohorte fanden sie bei Patienten mit digitalen Ulzera signifikant höhere RIs als bei Patienten ohne digitale Ulzera [221].

Patienten mit einer PAH als eine pulmonale Manifestationsform, wiesen signifikant höhere RIs auf als Patienten ohne eine PAH. Interessant wäre die Korrelation der RIs mit dem echokardiografisch-bestimmten systolischen pulmonal-arteriellen Drucks. Dies wurde bisher unserem Kenntnisstand nach noch nicht untersucht. Es könnte den Zusammenhang zwischen renalen und pulmonalen Gefäßveränderungen weiter aufklären.

Auch Patienten, die angaben unter Symptomen des Gastrointestinaltrakts zu leiden, hatten höhere RI-Werte als solche ohne GI-Symptome. Die Erhebung der GI-Beteiligung erfolgte jedoch im Wesentlichen anhand subjektiver Kriterien, sodass es sinnvoll wäre eine gastrointestinale Beteiligung durch apparative Diagnostik zu objektivieren.

Insgesamt ist also limitierend zu bemerken, dass wir die gastrointestinale und die pulmonale Beteiligung nur qualitativ in Vorhanden und Nicht-Vorhanden auftrennten. Hier wäre es sinnvoll quantitative, metrische Parameter der Organbeteiligungen zu erheben, um dadurch mögliche Korrelationen mit den RIs zu ermitteln.

## 4.6. Subgruppenanalysen

Die zwei größten SSc-Unterformen sind die dcSSc und die lcSSc. Im Vergleich zwischen diesen Gruppen fällt auf, dass Patienten mit einer dcSSc signifikant jünger sind, einen kürzeren Krankheitsverlauf und einen höheren BMI aufweisen. Außerdem sind sie eher SCL70-Antikörper positiv und haben eine höhere Kreatinin GFR. Diese Daten decken sich im Wesentlichen mit größeren Registerstudien [12]. Die Analyse innerhalb der dcSSc-Subgruppe ist bei einer Anzahl von nur 15 Patienten statistisch nicht aussagekräftig. Hier müsste man ein größeres Patientenkollektiv etablieren. Grundsätzlich ist es durchaus denkbar, dass der Zusammenhang zwischen Kapillarmikroskopie und Nierenbeteiligung bei dcSSc-Patienten anders ist als bei lcSSc-Patienten, da es insgesamt zu einer früheren Organbeteiligung nach Beginn des Raynaud-Phänomens kommt [7].

Die statistischen Zusammenhänge zwischen der Kapillarmikroskopie und den renalen Parametern weichen nicht wesentlich von denen der Gesamtkohorte ab. Dies ist nicht verwunderlich, da sie über 75% unserer Kohorte stellen.

## 4.7. Beeinflussende epidemiologische Faktoren

Das Lebensalter der Patienten hing signifikant zusammen mit den renalen RIs und der Kreatinin-basierten sowie Cystatin-C-basierten GFR. Sowohl für die RIs als auch für die CKD-EPI basierten glomerulären Filtrationsraten sind auch bei gesunden Personen Zusammenhänge mit dem Alter bekannt [3, 230]. Im hohen Alter steigt der RI und die GFR sinkt ab (vgl. Abb. 3). Gleichermäßen war auch die Erkrankungsdauer seit Erstmanifestation assoziiert mit einer schlechteren Kreatinin-GFR nach CKD-EPI und höheren RIs. Die negative Korrelation des Lebensalters mit der Kreatinin-GFR sowie eine schlechtere GFR der limitiert-kutanen im Vergleich zur diffus-kutanen Verlaufsform fanden auch Ostojic et al., allerdings ergab sich in ihrer Kohorte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer und Kreatinin-GFR [231]. Die Assoziation des RIs mit dem Patientenalter und der Erkrankungsdauer wurde auch in anderen

Studien gezeigt [232] Die Cystatin-C-GFR korrelierte jedoch überraschend nicht mit der Erkrankungsdauer. Möglicherweise wird das Cystatin C im Gegensatz zum Kreatinin weniger durch die Prozesse im Rahmen der SSc beeinflusst. Der Marker könnte speziell bei SSc-Patienten ein unabhängigerer Marker für die Nierenfunktion sein als die Kreatinin-GFR. Dies spielt auch deshalb eine wesentliche Rolle, da die Cystatin-basierte GFR häufig niedriger liegt und man entsprechend die Diagnostik und Therapie einer schlechteren Nierenfunktion anpassen müsste. Die Differenz zwischen Kreatinin- und Cystatin-GFR korrelierte negativ mit dem Lebensalter und der Erkrankungsdauer. Somit weicht die Cystatin-C-GFR insbesondere bei jungen Menschen stärker von der Kreatinin-GFR ab.

#### 4.8. Pulmonale Beteiligung

Eine Assoziation zwischen den Kapillarmustern und weiteren Organbeteiligungen konnte in einigen Studien gezeigt werden. So wurde ein Zusammenhang zwischen einer Verschlechterung des mikroskopischen Bildes der digitalen Kapillaren mit dem Auftreten und der Schwere einer PAH gesehen [233-235]. In unserer Kohorte ergaben sich bei Patienten mit und ohne PAH keine signifikanten Verteilungsunterschiede der Kapillarmuster. Auch Anzeichen einer Lungenfibrose waren in einigen Kohorten zusammenhängend mit dem Fortschreiten mikrovaskulopathischer Veränderungen der Fingerkapillaren [236, 237]. Doch auch dies bestätigte sich in unserer Arbeit nicht. Möglicherweise würde man signifikante Unterschiede finden, wenn man die PAH bzw. die Lungenfibrose statt in Vorhanden und Nicht-Vorhanden mittels eines quantitativen Parameters intervallskaliert.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass die Kapillarmikroskopie wertvoll zur Einschätzung des Risikos einer Nieren- und GI-Beteiligung ist. Die Hinzunahme der Cystatin-GFR und des RI verbessert die Aussagekraft bezüglich der Nierenbeteiligung. Nebenbefundlich fanden wir Korrelationen des RIs mit der dermalen, pulmonalen (PAH) und gastrointestinalen Beteiligung bei der SSc.

## 5. Zusammenfassung

**Einleitung:** Die systemische Sklerose (SSc) ist eine seltene Erkrankung des Bindegewebes und der kleinen Gefäße. In der Pathogenese spielen autoimmune Prozesse eine wichtige Rolle. Eingeteilt wird sie in eine limitiert-kutane und eine diffus-kutane Form, nebst weiteren selteneren Untergruppen. Eine progrediente Fibrose der Haut und der inneren Organe sowie vaskulopathische Veränderungen stehen im Vordergrund der Klinik. Wesentliches Mittel der Diagnosestellung ist die Kapillarmikroskopie. Unter dem Mikroskop sind häufig charakteristische Veränderung der Kapillaren am Nagelfalz zu erkennen. Der Befund lässt sich nach Cutolo in drei Gruppen (früh, aktiv, spät) und nach Carpentier in vier Stadien klassifizieren. Organbeteiligungen können neben der Haut unter anderem das Herz, die Lunge, den Gastrointestinaltrakt und die Niere betreffen. Neben der akuten Form der renalen Beteiligung, der renalen Krise, fand man bei 60-80 % der Patienten chronisch progrediente Nierenfunktionseinschränkungen. Dies verläuft meist asymptomatisch. In der Diagnostik ist regelmäßiges Überprüfen standardisierter Organparameter wichtig zur Früherkennung und Verlaufsbeurteilung. Im Fall der Niere umfasst das Blutdruckmessungen, die Bestimmung des Serumkreatinins und einer Proteinurie-Diagnostik. Primäres Ziel dieser Arbeit ist es den Wert der Kapillarmikroskopie für die renale Beteiligung zu bestimmen. Sekundäre Fragestellungen sind darüber hinaus die Assoziation unserer zwei Hauptparameter (die Kapillarmikroskopie und die renale Beteiligung) mit weiteren Organbeteiligungen, i.e. einer pulmonalen, kardialen, gastro-intestinalen und dermalen Beteiligung.

**Material und Methoden:** In dieser prospektiven, nicht verblindeten Kohortenstudie schlossen wir insgesamt 95 Patienten ein. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Nierenfunktionsstörungen anderer Genese. Als renale Parameter wurden laborchemisch die Kreatinin GFR nach der CKD-EPI-Formel, die Cystatin C GFR und eine quantifizierte Proteinurie bestimmt. Sonographisch erhoben wir den Resistance Index der Nieren. Außerdem wurde eine Kapillarmikroskopie durchgeführt. Der Befund wurde nach Cutolo und nach

Carpentier klassifiziert. Zusätzlich bestimmt wird den capillaroscopic skin ulcer risk index (CSURI). Als Nebenparameter erhoben wir unter anderem den modifizierten Rodnan Skin Score (mRSS) und als kardialen Marker wurde das Brain Natriuretic Peptide (BNP) bestimmt. Für den Antikörperstatus wurde das Antinukleäre Antikörper (ANA)-Muster und die SCL70-Antikörper analysiert.

**Ergebnisse:** Von den 95 Patienten (68 Frauen und 27 Männer) hatten 72 Patienten eine limitiert kutane SSc, 15 Patienten eine diffus kutane SSc, 5 Patienten eine SSc sine Skleroderma und 3 Patienten ein Overlap- Syndrom. Das mediane Alter lag bei 59 Jahren (19-82). Die mittlere Kreatinin-basierte GFR nach der CKD-EPI-Formel lag bei 85 ml/min und die mittlere, berechnete Cystatin-GFR bei 73 ml/min. Wir konnten einen signifikanten Zusammenhang der Kapillarmuster nach Cutolo sowie der Stadien nach Carpentier mit der Kreatinin-GFR zeigen (0,009 bzw. 0,016). Auch für den RI ergab sich sowohl mit den Kapillarmustern nach Cutolo als auch mit den Stadien nach Carpentier ein signifikanter Zusammenhang mit jeweils einem p- Wert von unter 0,001. Eine multiple Regressionsanalyse identifizierte das Alter und die Kapillarmuster nach Cutolo als signifikante, unabhängige Prädiktoren. Keinen signifikanten Zusammenhang fanden wir zwischen der Kapillarmikroskopie und der Cystatin C GFR. Interessanterweise war ein Vorliegen gastrointestinaler Symptome mit einem signifikant fortgeschrittenerem Kapillarmuster assoziiert.

**Diskussion:** Wir konnten zeigen, dass kapillarmikroskopische Veränderungen mit einer Nierenbeteiligung in der SSc assoziiert sind. Eine wichtige Limitierung ist die teilweise subjektive und fließende Einteilung der Kapillarmuster bzw. Stadien. Weitere Studien könnten den prädiktiven Wert der Kapillarmikroskopie für renale Komplikationen im Zeitverlauf untersuchen. Unsere Ergebnisse bestätigen, dass Patienten mit spätem Kapillarmuster signifikant schlechtere Nierenparameter aufweisen. Regelmäßige Untersuchungen der Niere scheinen bei diesen Patienten besonders sinnvoll.

## 6. Literaturverzeichnis

1. van den Hoogen, F., et al., *2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative*. *Arthritis Rheum*, 2013. **65**(11): p. 2737-47.
2. Boddi, M., F. Natucci, and E. Ciani, *The internist and the renal resistive index: truths and doubts*. *Intern Emerg Med*, 2015. **10**(8): p. 893-905.
3. Ponte, B., et al., *Reference values and factors associated with renal resistive index in a family-based population study*. *Hypertension*, 2014. **63**(1): p. 136-42.
4. Hunzelmann, N., et al., *[Organ-specific diagnosis in patients with systemic sclerosis: Recommendations of the German Network for Systemic Sclerosis (DNSS)]*. *Z Rheumatol*, 2008. **67**(4): p. 334-6, 337-40.
5. Fuschiotti, P., *Current perspectives on the immunopathogenesis of systemic sclerosis*. *Immunotargets Ther*, 2016. **5**: p. 21-35.
6. Campbell, P.M. and E.C. LeRoy, *Pathogenesis of systemic sclerosis: a vascular hypothesis*. *Semin Arthritis Rheum*, 1975. **4**(4): p. 351-68.
7. LeRoy, E.C., et al., *Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis*. *J Rheumatol*, 1988. **15**(2): p. 202-5.
8. LeRoy, E.C. and T.A. Medsger, Jr., *Criteria for the classification of early systemic sclerosis*. *J Rheumatol*, 2001. **28**(7): p. 1573-6.
9. Winterbauer, R.H., *Multiple Telangiectasia, Raynaud's Phenomenon, Sclerodactyly, and Subcutaneous Calcinosis: A Syndrome Mimicking Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia*. *Bull Johns Hopkins Hosp*, 1964. **114**: p. 361-83.
10. Hachulla, E. and D. Launay, *Diagnosis and Classification of Systemic Sclerosis*. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2011. **40**(2): p. 78-83.
11. Bennett, R.M., *Scleroderma overlap syndromes*. *Rheum Dis Clin North Am*, 1990. **16**(1): p. 185-98.
12. Hunzelmann, N., et al., *The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement*. *Rheumatology (Oxford)*, 2008. **47**(8): p. 1185-92.
13. Sharp, G.C., et al., *Mixed connective tissue disease--an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA)*. *Am J Med*, 1972. **52**(2): p. 148-59.
14. Callen, J.P., *Mixed connective tissue disease: an overview*. *South Med J*, 1982. **75**(11): p. 1380-4.
15. Rodnan, G.P. and R.H. Fennell, Jr., *Progressive systemic sclerosis sine scleroderma*. *JAMA*, 1962. **180**: p. 665-70.
16. Poormoghim, H., et al., *Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients*. *Arthritis Rheum*, 2000. **43**(2): p. 444-51.
17. Mayes, M.D., et al., *Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population*. *Arthritis Rheum*, 2003. **48**(8): p. 2246-55.
18. Bernatsky, S., et al., *Scleroderma prevalence: demographic variations in a population-based sample*. *Arthritis Rheum*, 2009. **61**(3): p. 400-4.
19. Horimoto, A.M., et al., *Incidence and prevalence of systemic sclerosis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul, Brazil*. *Rev Bras Reumatol*, 2016.

20. Rosa, J.E., et al., *Incidence and prevalence of systemic sclerosis in a healthcare plan in Buenos Aires*. J Clin Rheumatol, 2011. **17**(2): p. 59-63.
21. Roberts-Thomson, P.J., et al., *Scleroderma in South Australia: epidemiological observations of possible pathogenic significance*. Intern Med J, 2001. **31**(4): p. 220-9.
22. Kuo, C.F., et al., *Epidemiology and mortality of systemic sclerosis: a nationwide population study in Taiwan*. Scand J Rheumatol, 2011. **40**(5): p. 373-8.
23. Tamaki, T., S. Mori, and K. Takehara, *Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo*. Arch Dermatol Res, 1991. **283**(6): p. 366-71.
24. Allcock, R.J., et al., *A study of the prevalence of systemic sclerosis in northeast England*. Rheumatology (Oxford), 2004. **43**(5): p. 596-602.
25. Le Guern, V., et al., *Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county*. Rheumatology (Oxford), 2004. **43**(9): p. 1129-37.
26. Arias-Nunez, M.C., et al., *Systemic sclerosis in northwestern Spain: a 19-year epidemiologic study*. Medicine (Baltimore), 2008. **87**(5): p. 272-80.
27. Müller-Ladner, U., *Systemische Sklerose*. Der Internist, 2008. **49**(3): p. 278-285.
28. *Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee*. Arthritis Rheum, 1980. **23**(5): p. 581-90.
29. Lonzetti, L.S., et al., *Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(3): p. 735-6.
30. Arnett, F.C., et al., *Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(6): p. 1359-62.
31. Marie, I., et al., *Prospective study to evaluate the association between systemic sclerosis and occupational exposure and review of the literature*. Autoimmun Rev, 2014. **13**(2): p. 151-6.
32. Miller, F.W., et al., *Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop*. J Autoimmun, 2012. **39**(4): p. 259-71.
33. Cooper, G.S., et al., *Evidence of autoimmune-related effects of trichloroethylene exposure from studies in mice and humans*. Environ Health Perspect, 2009. **117**(5): p. 696-702.
34. Diot, E., et al., *Systemic sclerosis and occupational risk factors: a case-control study*. Occup Environ Med, 2002. **59**(8): p. 545-9.
35. Marie, I. and J.F. Gehanno, *Environmental risk factors of systemic sclerosis*. Semin Immunopathol, 2015. **37**(5): p. 463-73.
36. Assassi, S., et al., *Clinical and genetic factors predictive of mortality in early systemic sclerosis*. Arthritis Rheum, 2009. **61**(10): p. 1403-11.
37. Gladman, D.D., et al., *HLA markers for susceptibility and expression in scleroderma*. J Rheumatol, 2005. **32**(8): p. 1481-7.
38. Pattanaik, D., et al., *Pathogenesis of Systemic Sclerosis*. Front Immunol, 2015. **6**: p. 272.
39. Radstake, T.R., et al., *Genome-wide association study of systemic sclerosis identifies CD247 as a new susceptibility locus*. Nat Genet, 2010. **42**(5): p. 426-9.
40. Martin, J.E., et al., *A systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus pan-meta-GWAS reveals new shared susceptibility loci*. Hum Mol Genet, 2013. **22**(19): p. 4021-9.

41. Bossini-Castillo, L., et al., *A GWAS follow-up study reveals the association of the IL12RB2 gene with systemic sclerosis in Caucasian populations*. Hum Mol Genet, 2012. **21**(4): p. 926-33.
42. Gao, L., et al., *Identification of Rare Variants in ATP8B4 as a Risk Factor for Systemic Sclerosis by Whole-Exome Sequencing*. Arthritis Rheumatol, 2016. **68**(1): p. 191-200.
43. Wu, M., et al., *Genetic susceptibility loci of idiopathic interstitial pneumonia do not represent risk for systemic sclerosis: a case control study in Caucasian patients*. Arthritis Res Ther, 2016. **18**: p. 20.
44. Zhou, X., et al., *HLA-DPB1 and DPB2 are genetic loci for systemic sclerosis: a genome-wide association study in Koreans with replication in North Americans*. Arthritis Rheum, 2009. **60**(12): p. 3807-14.
45. Allanore, Y., et al., *Genome-wide scan identifies TNIP1, PSORS1C1, and RHOB as novel risk loci for systemic sclerosis*. PLoS Genet, 2011. **7**(7): p. e1002091.
46. Bossini-Castillo, L., et al., *Confirmation of TNIP1 but not RHOB and PSORS1C1 as systemic sclerosis risk factors in a large independent replication study*. Ann Rheum Dis, 2013. **72**(4): p. 602-7.
47. Mayes, M.D., et al., *ImmunoChip analysis identifies multiple susceptibility loci for systemic sclerosis*. Am J Hum Genet, 2014. **94**(1): p. 47-61.
48. Dieude, P., et al., *Phenotype-haplotype correlation of IRF5 in systemic sclerosis: role of 2 haplotypes in disease severity*. J Rheumatol, 2010. **37**(5): p. 987-92.
49. Bossini-Castillo, L., et al., *Genetics of systemic sclerosis*. Semin Immunopathol, 2015. **37**(5): p. 443-51.
50. Zhu, S., W. Pan, and Y. Qian, *MicroRNA in immunity and autoimmunity*. J Mol Med (Berl), 2013. **91**(9): p. 1039-50.
51. Tanaka, S., et al., *Alteration of circulating miRNAs in SSc: miR-30b regulates the expression of PDGF receptor beta*. Rheumatology (Oxford), 2013. **52**(11): p. 1963-72.
52. Feghali-Bostwick, C., T.A. Medsger, Jr., and T.M. Wright, *Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(7): p. 1956-63.
53. Lunardi, C., et al., *Systemic sclerosis immunoglobulin G autoantibodies bind the human cytomegalovirus late protein UL94 and induce apoptosis in human endothelial cells*. Nat Med, 2000. **6**(10): p. 1183-6.
54. Farina, A., et al., *Epstein-Barr virus infection induces aberrant TLR activation pathway and fibroblast-myofibroblast conversion in scleroderma*. J Invest Dermatol, 2014. **134**(4): p. 954-964.
55. Zakrzewska, K., et al., *Human parvovirus B19 (B19V) infection in systemic sclerosis patients*. Intervirology, 2009. **52**(5): p. 279-82.
56. Trojanowska, M., *Cellular and molecular aspects of vascular dysfunction in systemic sclerosis*. Nat Rev Rheumatol, 2010. **6**(8): p. 453-60.
57. Varga, J. and D. Abraham, *Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder*. J Clin Invest, 2007. **117**(3): p. 557-67.
58. Kahaleh, M.B., *Raynaud phenomenon and the vascular disease in scleroderma*. Curr Opin Rheumatol, 2004. **16**(6): p. 718-22.
59. Kawaguchi, Y., et al., *Increased endothelin-1 production in fibroblasts derived from patients with systemic sclerosis*. Ann Rheum Dis, 1994. **53**(8): p. 506-10.
60. Shi-Wen, X., et al., *Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodeling: role of endothelin-1*. J Invest Dermatol, 2001. **116**(3): p. 417-25.
61. Gruschwitz, M., et al., *Expression of adhesion proteins involved in cell-cell and cell-matrix interactions in the skin of patients with progressive systemic sclerosis*. J Am Acad Dermatol, 1992. **27**(2 Pt 1): p. 169-77.

62. Fleischmajer, R., J.S. Perlish, and J.R. Reeves, *Cellular infiltrates in scleroderma skin*. *Arthritis Rheum*, 1977. **20**(4): p. 975-84.
63. Nakayama, W., et al., *Serum levels of soluble CD163 in patients with systemic sclerosis*. *Rheumatol Int*, 2012. **32**(2): p. 403-7.
64. Murray, P.J., et al., *Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines*. *Immunity*, 2014. **41**(1): p. 14-20.
65. Lafyatis, R., *Transforming growth factor beta--at the centre of systemic sclerosis*. *Nat Rev Rheumatol*, 2014. **10**(12): p. 706-19.
66. Fuschiotti, P., et al., *Interleukin-13-producing CD8+ T cells mediate dermal fibrosis in patients with systemic sclerosis*. *Arthritis Rheum*, 2013. **65**(1): p. 236-46.
67. Kuwana, M., T.A. Medsger, Jr., and T.M. Wright, *T and B cell collaboration is essential for the autoantibody response to DNA topoisomerase I in systemic sclerosis*. *J Immunol*, 1995. **155**(5): p. 2703-14.
68. Sato, S., et al., *Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells*. *Arthritis Rheum*, 2004. **50**(6): p. 1918-27.
69. Sato, S., et al., *Quantitative genetic variation in CD19 expression correlates with autoimmunity*. *J Immunol*, 2000. **165**(11): p. 6635-43.
70. Yoshizaki, A., et al., *CD19 regulates skin and lung fibrosis via Toll-like receptor signaling in a model of bleomycin-induced scleroderma*. *Am J Pathol*, 2008. **172**(6): p. 1650-63.
71. Baroni, S.S., et al., *Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis*. *N Engl J Med*, 2006. **354**(25): p. 2667-76.
72. Gunther, J., et al., *Angiotensin receptor type 1 and endothelin receptor type A on immune cells mediate migration and the expression of IL-8 and CCL18 when stimulated by autoantibodies from systemic sclerosis patients*. *Arthritis Res Ther*, 2014. **16**(2): p. R65.
73. Chizzolini, C., et al., *Autoantibodies to fibroblasts induce a proadhesive and proinflammatory fibroblast phenotype in patients with systemic sclerosis*. *Arthritis Rheum*, 2002. **46**(6): p. 1602-13.
74. Tan, F.K., et al., *Autoantibodies to the extracellular matrix microfibrillar protein, fibrillin-1, in patients with scleroderma and other connective tissue diseases*. *J Immunol*, 1999. **163**(2): p. 1066-72.
75. Sato, S., et al., *Function blocking autoantibodies against matrix metalloproteinase-1 in patients with systemic sclerosis*. *J Invest Dermatol*, 2003. **120**(4): p. 542-7.
76. Francois, A., et al., *B lymphocytes and B-cell activating factor promote collagen and profibrotic markers expression by dermal fibroblasts in systemic sclerosis*. *Arthritis Res Ther*, 2013. **15**(5): p. R168.
77. Bosello, S.L., et al., *Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis*. *Semin Arthritis Rheum*, 2015. **44**(4): p. 428-36.
78. Koch, A.E., et al., *In situ expression of cytokines and cellular adhesion molecules in the skin of patients with systemic sclerosis. Their role in early and late disease*. *Pathobiology*, 1993. **61**(5-6): p. 239-46.
79. Kissin, E.Y. and J.H. Korn, *Fibrosis in scleroderma*. *Rheum Dis Clin North Am*, 2003. **29**(2): p. 351-69.
80. O'Reilly, S., *Innate immunity in systemic sclerosis pathogenesis*. *Clin Sci (Lond)*, 2014. **126**(5): p. 329-37.
81. Broen, J.C., et al., *A rare polymorphism in the gene for Toll-like receptor 2 is associated with systemic sclerosis phenotype and increases the production of inflammatory mediators*. *Arthritis Rheum*, 2012. **64**(1): p. 264-71.

82. Poltorak, A., et al., *Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene*. Science, 1998. **282**(5396): p. 2085-8.
83. Okamura, Y., et al., *The extra domain A of fibronectin activates Toll-like receptor 4*. J Biol Chem, 2001. **276**(13): p. 10229-33.
84. Park, J.S., et al., *Involvement of toll-like receptors 2 and 4 in cellular activation by high mobility group box 1 protein*. J Biol Chem, 2004. **279**(9): p. 7370-7.
85. Vogl, T., et al., *Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock*. Nat Med, 2007. **13**(9): p. 1042-9.
86. Bhattacharyya, S., et al., *Toll-like receptor 4 signaling augments transforming growth factor-beta responses: a novel mechanism for maintaining and amplifying fibrosis in scleroderma*. Am J Pathol, 2013. **182**(1): p. 192-205.
87. Yoshizaki, A., et al., *Clinical significance of serum HMGB-1 and sRAGE levels in systemic sclerosis: association with disease severity*. J Clin Immunol, 2009. **29**(2): p. 180-9.
88. Tomcik, M., et al., *Heat shock protein 90 (Hsp90) inhibition targets canonical TGF-beta signalling to prevent fibrosis*. Ann Rheum Dis, 2014. **73**(6): p. 1215-22.
89. Engstrom-Laurent, A., et al., *Raised serum hyaluronate levels in scleroderma: an effect of growth factor induced activation of connective tissue cells?* Ann Rheum Dis, 1985. **44**(9): p. 614-20.
90. Sgonc, R., et al., *Endothelial cell apoptosis is a primary pathogenetic event underlying skin lesions in avian and human scleroderma*. J Clin Invest, 1996. **98**(3): p. 785-92.
91. Salojin, K.V., et al., *Antiendothelial cell antibodies: useful markers of systemic sclerosis*. Am J Med, 1997. **102**(2): p. 178-85.
92. Holt, C.M., et al., *Antibody-dependent cellular cytotoxicity of vascular endothelium: characterization and pathogenic associations in systemic sclerosis*. Clin Exp Immunol, 1989. **78**(3): p. 359-65.
93. Negi, V.S., et al., *Antiendothelial cell antibodies in scleroderma correlate with severe digital ischemia and pulmonary arterial hypertension*. J Rheumatol, 1998. **25**(3): p. 462-6.
94. Marks, R.M., et al., *The effects of scleroderma serum on human microvascular endothelial cells. Induction of antibody-dependent cellular cytotoxicity*. Arthritis Rheum, 1988. **31**(12): p. 1524-34.
95. Yamamoto, T. and K. Nishioka, *Possible role of apoptosis in the pathogenesis of bleomycin-induced scleroderma*. J Invest Dermatol, 2004. **122**(1): p. 44-50.
96. Okazaki, S., et al., *Autoantibody against caspase-3, an executioner of apoptosis, in patients with systemic sclerosis*. Rheumatol Int, 2010. **30**(7): p. 871-8.
97. Riccieri, V., et al., *Abnormal plasma levels of different angiogenic molecules are associated with different clinical manifestations in patients with systemic sclerosis*. Clin Exp Rheumatol, 2011. **29**(2 Suppl 65): p. S46-52.
98. Avouac, J., et al., *Correlations between angiogenic factors and capillaroscopic patterns in systemic sclerosis*. Arthritis Res Ther, 2013. **15**(2): p. R55.
99. Wipff, J., et al., *Disturbed angiogenesis in systemic sclerosis: high levels of soluble endoglin*. Rheumatology (Oxford), 2008. **47**(7): p. 972-5.
100. Choi, J.J., et al., *Elevated vascular endothelial growth factor in systemic sclerosis*. J Rheumatol, 2003. **30**(7): p. 1529-33.
101. Davies, C.A., et al., *The differential expression of VEGF, VEGFR-2, and GLUT-1 proteins in disease subtypes of systemic sclerosis*. Hum Pathol, 2006. **37**(2): p. 190-7.
102. Distler, O., et al., *Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis: increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages and are associated with the absence of fingertip ulcers*. Arthritis Res, 2002. **4**(6): p. R11.

103. Distler, O., et al., *Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis*. *Circ Res*, 2004. **95**(1): p. 109-16.
104. Dzikowska-Bartkowiak, B., et al., *Correlation of endostatin and tissue inhibitor of metalloproteinases 2 (TIMP2) serum levels with cardiovascular involvement in systemic sclerosis patients*. *Mediators Inflamm*, 2005. **2005**(3): p. 144-9.
105. Glodkowska-Mrowka, E., et al., *Pro- and antiangiogenic markers in patients with pulmonary complications of systemic scleroderma*. *Respir Physiol Neurobiol*, 2015. **209**: p. 69-75.
106. Hummers, L.K., et al., *Abnormalities in the regulators of angiogenesis in patients with scleroderma*. *J Rheumatol*, 2009. **36**(3): p. 576-82.
107. Mackiewicz, Z., et al., *Increased but imbalanced expression of VEGF and its receptors has no positive effect on angiogenesis in systemic sclerosis skin*. *Clin Exp Rheumatol*, 2002. **20**(5): p. 641-6.
108. Kuwana, M., et al., *Defective vasculogenesis in systemic sclerosis*. *Lancet*, 2004. **364**(9434): p. 603-10.
109. Carrai, V., et al., *Evidence for reduced angiogenesis in bone marrow in SSc: immunohistochemistry and multiparametric computerized imaging analysis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2012. **51**(6): p. 1042-8.
110. Farouk, H.M., et al., *Dysregulation of angiogenic homeostasis in systemic sclerosis*. *Int J Rheum Dis*, 2013. **16**(4): p. 448-54.
111. Silva, I., et al., *Impaired angiogenesis as a feature of digital ulcers in systemic sclerosis*. *Clin Rheumatol*, 2016. **35**(7): p. 1743-51.
112. Higashi-Kuwata, N., et al., *Expression pattern of VEGFR-1,-2,-3 and D2-40 protein in the skin of patients with systemic sclerosis*. *European Journal of Dermatology*, 2011. **21**(4): p. 490-494.
113. Hummers, L.K., et al., *Abnormalities in the Regulators of Angiogenesis in Patients with Scleroderma*. *Journal of Rheumatology*, 2009. **36**(3): p. 576-582.
114. Silveri, F., et al., *Relative roles of endothelial cell damage and platelet activation in primary Raynaud's phenomenon (RP) and RP secondary to systemic sclerosis*. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2001. **30**(5): p. 290-296.
115. Kuwana, M., et al., *Defective vasculogenesis in systemic sclerosis*. *Lancet*, 2004. **364**(9434): p. 603-610.
116. Distler, O., et al., *Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis: increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages and are associated with the absence of fingertip ulcers*. *Arthritis Research*, 2002. **4**(6).
117. Shirai, Y., et al., *Elevated Levels of Pentraxin 3 in Systemic Sclerosis*. *Arthritis & Rheumatology*, 2015. **67**(2): p. 498-507.
118. Riccieri, V., et al., *Abnormal plasma levels of different angiogenic molecules are associated with different clinical manifestations in patients with systemic sclerosis*. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2011. **29**(2): p. S46-S52.
119. Avouac, J., et al., *Angiogenic biomarkers predict the occurrence of digital ulcers in systemic sclerosis*. *Ann Rheum Dis*, 2012. **71**(3): p. 394-9.
120. Hamaguchi, Y., et al., *Elevated serum placenta growth factor (PlGF) levels in patients with systemic sclerosis: a possible role in the development of skin but not lung fibrosis*. *J Dermatol Sci*, 2010. **58**(3): p. 229-31.
121. Noda, S., et al., *Clinical significance of serum soluble Tie1 levels in patients with systemic sclerosis*. *Arch Dermatol Res*, 2013. **305**(4): p. 325-31.

122. Noda, S., et al., *Serum Tie2 levels: clinical association with microangiopathies in patients with systemic sclerosis*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2011. **25**(12): p. 1476-9.
123. Michalska-Jakubus, M., et al., *Angiopoietins-1 and -2 are differentially expressed in the sera of patients with systemic sclerosis: high angiopoietin-2 levels are associated with greater severity and higher activity of the disease*. Rheumatology (Oxford), 2011. **50**(4): p. 746-55.
124. Hebbar, M., et al., *Increased concentrations of the circulating angiogenesis inhibitor endostatin in patients with systemic sclerosis*. Arthritis Rheum, 2000. **43**(4): p. 889-93.
125. Mostmans, Y., et al., *The role of endothelial cells in the vasculopathy of systemic sclerosis: A systematic review*. Autoimmun Rev, 2017. **16**(8): p. 774-786.
126. Cipriani, P., et al., *Impairment of endothelial cell differentiation from bone marrow-derived mesenchymal stem cells: new insight into the pathogenesis of systemic sclerosis*. Arthritis Rheum, 2007. **56**(6): p. 1994-2004.
127. Avouac, J., et al., *Angiogenesis in systemic sclerosis: impaired expression of vascular endothelial growth factor receptor 1 in endothelial progenitor-derived cells under hypoxic conditions*. Arthritis Rheum, 2008. **58**(11): p. 3550-61.
128. Kuwana, M. and Y. Okazaki, *Quantification of circulating endothelial progenitor cells in systemic sclerosis: a direct comparison of protocols*. Ann Rheum Dis, 2012. **71**(4): p. 617-20.
129. Del Papa, N., et al., *Bone marrow endothelial progenitors are defective in systemic sclerosis*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(8): p. 2605-15.
130. Kuwana, M. and Y. Okazaki, *Brief report: impaired in vivo neovascularization capacity of endothelial progenitor cells in patients with systemic sclerosis*. Arthritis Rheumatol, 2014. **66**(5): p. 1300-5.
131. Nevskaya, T., et al., *Circulating endothelial progenitor cells in systemic sclerosis: relation to impaired angiogenesis and cardiovascular manifestations*. Clin Exp Rheumatol, 2008. **26**(3): p. 421-9.
132. Distler, J.H., et al., *Induction of apoptosis in circulating angiogenic cells by microparticles*. Arthritis Rheum, 2011. **63**(7): p. 2067-77.
133. Allanore, Y., et al., *Levels of circulating endothelial progenitor cells in systemic sclerosis*. Clin Exp Rheumatol, 2007. **25**(1): p. 60-6.
134. Jimenez, S.A. and S. Piera-Velazquez, *Endothelial to mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of Systemic Sclerosis-associated pulmonary fibrosis and pulmonary arterial hypertension. Myth or reality?* Matrix Biol, 2016. **51**: p. 26-36.
135. Arciniegas, E., et al., *Endothelial-mesenchymal transition occurs during embryonic pulmonary artery development*. Endothelium, 2005. **12**(4): p. 193-200.
136. Piera-Velazquez, S., Z. Li, and S.A. Jimenez, *Role of endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders*. Am J Pathol, 2011. **179**(3): p. 1074-80.
137. Vancheeswaran, R., et al., *Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets--a marker of fibrosis or vascular dysfunction?* J Rheumatol, 1994. **21**(10): p. 1838-44.
138. Silveri, F., et al., *Relative roles of endothelial cell damage and platelet activation in primary Raynaud's phenomenon (RP) and RP secondary to systemic sclerosis*. Scand J Rheumatol, 2001. **30**(5): p. 290-6.
139. Yamane, K., et al., *Elevated plasma levels of endothelin-1 in systemic sclerosis*. Arthritis Rheum, 1991. **34**(2): p. 243-4.
140. Abraham, D.J., et al., *Increased levels of endothelin-1 and differential endothelin type A and B receptor expression in scleroderma-associated fibrotic lung disease*. Am J Pathol, 1997. **151**(3): p. 831-41.

141. Cambrey, A.D., et al., *Increased levels of endothelin-1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with systemic sclerosis contribute to fibroblast mitogenic activity in vitro.* Am J Respir Cell Mol Biol, 1994. **11**(4): p. 439-45.
142. Yamane, K., et al., *Significance of plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis.* J Rheumatol, 1992. **19**(10): p. 1566-71.
143. Kadono, T., et al., *Elevated plasma endothelin levels in systemic sclerosis.* Arch Dermatol Res, 1995. **287**(5): p. 439-42.
144. Vancheeswaran, R., et al., *Localization of endothelin-1 and its binding sites in scleroderma skin.* J Rheumatol, 1994. **21**(7): p. 1268-76.
145. Martin, E.R., B.M. Brenner, and B.J. Ballermann, *Heterogeneity of cell surface endothelin receptors.* J Biol Chem, 1990. **265**(23): p. 14044-9.
146. Lin, H.Y., et al., *Cloning and functional expression of a vascular smooth muscle endothelin 1 receptor.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1991. **88**(8): p. 3185-9.
147. Herrick, A.L., et al., *Von Willebrand factor, thrombomodulin, thromboxane, beta-thromboglobulin and markers of fibrinolysis in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis.* Ann Rheum Dis, 1996. **55**(2): p. 122-7.
148. Ames, P.R., et al., *The coagulation/fibrinolysis balance in systemic sclerosis: evidence for a haematological stress syndrome.* Br J Rheumatol, 1997. **36**(10): p. 1045-50.
149. Goodfield, M.J., M.A. Orchard, and N.R. Rowell, *Whole blood platelet aggregation and coagulation factors in patients with systemic sclerosis.* Br J Haematol, 1993. **84**(4): p. 675-80.
150. Kahaleh, M.B., I. Osborn, and E.C. LeRoy, *Increased factor VIII/von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor activity in scleroderma and in Raynaud's phenomenon.* Ann Intern Med, 1981. **94**(4 pt 1): p. 482-4.
151. Mannucci, P.M., et al., *Supranormal von Willebrand factor multimers in scleroderma.* Blood, 1989. **73**(6): p. 1586-91.
152. Lee, P., et al., *The clinical significance of coagulation abnormalities in systemic sclerosis (scleroderma).* J Rheumatol, 1985. **12**(3): p. 514-7.
153. Flavahan, N.A., *A vascular mechanistic approach to understanding Raynaud phenomenon.* Nat Rev Rheumatol, 2015. **11**(3): p. 146-58.
154. Herrick, A.L., *The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon.* Nat Rev Rheumatol, 2012. **8**(8): p. 469-79.
155. Hachulla, E., et al., *Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study.* J Rheumatol, 2007. **34**(12): p. 2423-30.
156. Mouthon, L., et al., *Impact of digital ulcers on disability and health-related quality of life in systemic sclerosis.* Ann Rheum Dis, 2010. **69**(1): p. 214-7.
157. Korn, J.H., *Scleroderma: a treatable disease.* Cleve Clin J Med, 2003. **70**(11): p. 954, 956, 958 passim.
158. Braun-Moscovici, Y., R. Brun, and M. Braun, *Systemic Sclerosis and the Gastrointestinal Tract-Clinical Approach.* Rambam Maimonides Med J, 2016. **7**(4).
159. Abu-Shakra, M., F. Guillemin, and P. Lee, *Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis.* Semin Arthritis Rheum, 1994. **24**(1): p. 29-39.
160. Alastal, Y., et al., *Gastrointestinal manifestations associated with systemic sclerosis: results from the nationwide inpatient sample.* Ann Gastroenterol, 2017. **30**(5): p. 498-503.
161. Steen, V.D. and T.A. Medsger, *Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002.* Ann Rheum Dis, 2007. **66**(7): p. 940-4.
162. Knoop, H., et al., *[Lung impairment in systemic sclerosis].* Pneumologie, 2009. **63**(9): p. 497-507.

163. Colaci, M., et al., *Lung cancer in scleroderma: results from an Italian rheumatologic center and review of the literature*. *Autoimmun Rev*, 2013. **12**(3): p. 374-9.
164. Walker, U.A., et al., *Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database*. *Ann Rheum Dis*, 2007. **66**(6): p. 754-63.
165. Varga, J., *Systemic sclerosis: an update*. *Bull NYU Hosp Jt Dis*, 2008. **66**(3): p. 198-202.
166. Silver, K.C. and R.M. Silver, *Management of Systemic-Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease*. *Rheum Dis Clin North Am*, 2015. **41**(3): p. 439-57.
167. Briggs, D.C., et al., *Immunogenetic prediction of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis*. *Lancet*, 1991. **338**(8768): p. 661-2.
168. Komocsi, A., et al., *The impact of cardiopulmonary manifestations on the mortality of SSc: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. *Rheumatology (Oxford)*, 2012. **51**(6): p. 1027-36.
169. Farber, H.W. and J. Loscalzo, *Mechanism of disease: Pulmonary hypertension*. *Discov Med*, 2005. **5**(25): p. 80-7.
170. Chaisson, N.F. and P.M. Hassoun, *Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension*. *Chest*, 2013. **144**(4): p. 1346-1356.
171. Dougherty, D.H., et al., *The Scleroderma Patient-Centered Intervention Network Cohort: baseline clinical features and comparison with other large scleroderma cohorts*. *Rheumatology (Oxford)*, 2018.
172. Galluccio, F., et al., *Points to consider in renal involvement in systemic sclerosis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2017. **56**(suppl\_5): p. v49-v52.
173. Muangchan, C., et al., *The 15% rule in scleroderma: the frequency of severe organ complications in systemic sclerosis. A systematic review*. *J Rheumatol*, 2013. **40**(9): p. 1545-56.
174. Bose, N., A. Chiesa-Vottero, and S. Chatterjee, *Scleroderma renal crisis*. *Semin Arthritis Rheum*, 2015. **44**(6): p. 687-94.
175. Steen, V.D., *Kidney involvement in systemic sclerosis*. *Presse Med*, 2014. **43**(10 Pt 2): p. e305-14.
176. Woodworth, T.G., et al., *Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis*. *Nat Rev Nephrol*, 2016. **12**(11): p. 678-691.
177. Steen, V.D. and T.A. Medsger, Jr., *Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis*. *Arthritis Rheum*, 1998. **41**(9): p. 1613-9.
178. Trostle, D.C., et al., *Renal vascular histology and morphometry in systemic sclerosis. A case-control autopsy study*. *Arthritis Rheum*, 1988. **31**(3): p. 393-400.
179. Kovalchik, M.T., et al., *The kidney in progressive systemic sclerosis: a prospective study*. *Ann Intern Med*, 1978. **89**(6): p. 881-7.
180. Medsger, T.A., Jr. and A.T. Masi, *Survival with scleroderma. II. A life-table analysis of clinical and demographic factors in 358 male U.S. veteran patients*. *J Chronic Dis*, 1973. **26**(10): p. 647-60.
181. Livi, R., et al., *Renal functional reserve is impaired in patients with systemic sclerosis without clinical signs of kidney involvement*. *Ann Rheum Dis*, 2002. **61**(8): p. 682-6.
182. Osei-Davies, R.K., M.; Kubacki, T.; Boro, D.; Kötter, I., *Handlesen in der Systemsklerose: Die Nierenbeteiligung an den Fingerkapillaren erkennen*. 2018, Asklepios Altona, Hamburg.
183. Shanmugam, V.K. and V.D. Steen, *Renal manifestations in scleroderma: evidence for subclinical renal disease as a marker of vasculopathy*. *Int J Rheumatol*, 2010. **2010**.
184. Kowal-Bielecka, O., et al., *Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis*. *Ann Rheum Dis*, 2017. **76**(8): p. 1327-1339.

185. Montanelli, G., et al., *Effect of dihydropyridine calcium channel blockers and glucocorticoids on the prevention and development of scleroderma renal crisis in an Italian case series*. Clin Exp Rheumatol, 2013. **31**(2 Suppl 76): p. 135-9.
186. Rubio-Rivas, M., et al., *Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis*. Semin Arthritis Rheum, 2014. **44**(2): p. 208-19.
187. Nikpour, M. and M. Baron, *Mortality in systemic sclerosis: lessons learned from population-based and observational cohort studies*. Curr Opin Rheumatol, 2014. **26**(2): p. 131-7.
188. Winther, S.O., et al., *The renal arterial resistive index and stage of chronic kidney disease in patients with renal allograft*. PLoS One, 2012. **7**(12): p. e51772.
189. McArthur, C., C.C. Geddes, and G.M. Baxter, *Early measurement of pulsatility and resistive indexes: correlation with long-term renal transplant function*. Radiology, 2011. **259**(1): p. 278-85.
190. Saracino, A., et al., *Early assessment of renal resistance index after kidney transplant can help predict long-term renal function*. Nephrol Dial Transplant, 2006. **21**(10): p. 2916-20.
191. Doi, Y., et al., *Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension*. Hypertension, 2012. **60**(3): p. 770-7.
192. Derchi, L.E., et al., *Mild renal dysfunction and renal vascular resistance in primary hypertension*. Am J Hypertens, 2005. **18**(7): p. 966-71.
193. Radermacher, J., S. Ellis, and H. Haller, *Renal resistance index and progression of renal disease*. Hypertension, 2002. **39**(2 Pt 2): p. 699-703.
194. Parolini, C., et al., *Renal resistive index and long-term outcome in chronic nephropathies*. Radiology, 2009. **252**(3): p. 888-96.
195. Rivolta, R., et al., *Renal vascular damage in systemic sclerosis patients without clinical evidence of nephropathy*. Arthritis Rheum, 1996. **39**(6): p. 1030-4.
196. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. Ann Intern Med, 2009. **150**(9): p. 604-12.
197. Shlipak, M.G., et al., *Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function*. N Engl J Med, 2013. **369**(10): p. 932-43.
198. Krusche, M., et al., *SAT0502 Comparison of the creatinine-based and the cystatin c-based estimated glomerular function (EGFR) in patients with systemic sclerosis patients*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2018. **77**: p. 1107-1107.
199. Souza, E.J. and C. Kayser, *[Nailfold capillaroscopy: relevance to the practice of rheumatology]*. Rev Bras Reumatol, 2015. **55**(3): p. 264-71.
200. Cutolo, M., et al., *Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis*. J Rheumatol, 2000. **27**(1): p. 155-60.
201. Carpentier, P., et al., *[Value of periungual capillaroscopy in the early diagnosis of systemic scleroderma]*. Ann Dermatol Venereol, 1983. **110**(1): p. 11-20.
202. Sebastiani, M., et al., *Capillaroscopic skin ulcer risk index: a new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients*. Arthritis Rheum, 2009. **61**(5): p. 688-94.
203. Berger, R., *Dopplersonographie - Ultraschalldiagnostik im Physikunterricht. Praxis der Naturwissenschaften Physik*. 2002. **2/51** p. 18-25.
204. Tublin, M.E., R.O. Bude, and J.F. Platt, *Review. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand?* AJR Am J Roentgenol, 2003. **180**(4): p. 885-92.
205. Schnell, D., et al., *Renal resistive index better predicts the occurrence of acute kidney injury than cystatin C*. Shock, 2012. **38**(6): p. 592-7.
206. Clements, P., et al., *Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis*. J Rheumatol, 1995. **22**(7): p. 1281-5.

207. Valentini, G., et al., *European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes*. *Ann Rheum Dis*, 2001. **60**(6): p. 592-8.
208. Cohen, J., *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 1988.
209. Bundesamt, S. *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung*. 2013 [cited 2018 15.06.2018]; Available from: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile).
210. Rosato, E., et al., *Intrarenal hemodynamic parameters correlate with glomerular filtration rate and digital microvascular damage in patients with systemic sclerosis*. *Semin Arthritis Rheum*, 2012. **41**(6): p. 815-21.
211. Mohamed, R.H., H.S. Zayed, and A. Amin, *Renal disease in systemic sclerosis with normal serum creatinine*. *Clin Rheumatol*, 2010. **29**(7): p. 729-37.
212. Priem, F., et al., *Beta-trace protein in serum: a new marker of glomerular filtration rate in the creatinine-blind range*. *Clin Chem*, 1999. **45**(4): p. 567-8.
213. Pfizer. *Fachinformation Methotrexat "Lederle" Tabletten*. 2018 14.06.2018]; Available from: [https://www.pfizermed.de/fileadmin/produkt Datenbank/pdf/001333\\_freigabe.pdf](https://www.pfizermed.de/fileadmin/produkt Datenbank/pdf/001333_freigabe.pdf).
214. Oncology, B. *Fachinformation Cyclophosphamid Trockensubstanz 500mg/1 g/2g*. 2015 14.06.2018]; Available from: [http://www.baxter.de/de\\_DE/assets/downloads/fachinformation/cyclophosphamid\\_trockensubstanz.pdf](http://www.baxter.de/de_DE/assets/downloads/fachinformation/cyclophosphamid_trockensubstanz.pdf).
215. Fransen, J., et al., *Clinical prediction of 5-year survival in systemic sclerosis: validation of a simple prognostic model in EUSTAR centres*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(10): p. 1788-92.
216. Avouac, J., et al., *Sequential nailfold videocapillaroscopy examinations have responsiveness to detect organ progression in systemic sclerosis*. *Semin Arthritis Rheum*, 2017. **47**(1): p. 86-94.
217. Paxton, D. and J.D. Pauling, *Does nailfold capillaroscopy help predict future outcomes in systemic sclerosis? A systematic literature review*. *Semin Arthritis Rheum*, 2018.
218. Koenig, M., et al., *Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis*. *Arthritis Rheum*, 2008. **58**(12): p. 3902-12.
219. Sulli, A., et al., *Timing of transition between capillaroscopic patterns in systemic sclerosis*. *Arthritis Rheum*, 2012. **64**(3): p. 821-5.
220. Toledo, C., et al., *Renal resistive index and mortality in chronic kidney disease*. *Hypertension*, 2015. **66**(2): p. 382-8.
221. Rosato, E., et al., *Prognostic Factors of Renal Involvement in Systemic Sclerosis*. *Kidney Blood Press Res*, 2018. **43**(3): p. 682-689.
222. Rosato, E., et al., *Increased intrarenal arterial stiffness may predict the occurrence of new digital ulcers in systemic sclerosis*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014. **66**(9): p. 1380-5.
223. Scorza, R., et al., *Effect of iloprost infusion on the resistance index of renal vessels of patients with systemic sclerosis*. *J Rheumatol*, 1997. **24**(10): p. 1944-8.
224. Filler, G., et al., *Cystatin C as a marker of GFR--history, indications, and future research*. *Clin Biochem*, 2005. **38**(1): p. 1-8.
225. Grubb, A., *Cystatin C is Indispensable for Evaluation of Kidney Disease*. *EJIFCC*, 2017. **28**(4): p. 268-276.

226. Siegert, E., et al., *Prevalence of sarcopenia in systemic sclerosis: assessing body composition and functional disability in patients with systemic sclerosis*. Nutrition, 2018. **55-56**: p. 51-55.
227. Srisawasdi, P., et al., *The effect of renal dysfunction on BNP, NT-proBNP, and their ratio*. Am J Clin Pathol, 2010. **133**(1): p. 14-23.
228. Walker, U.A., et al., *Prospective evaluation of the capillaroscopic skin ulcer risk index in systemic sclerosis patients in clinical practice: a longitudinal, multicentre study*. Arthritis Res Ther, 2018. **20**(1): p. 239.
229. Cutolo, M., et al., *Nailfold Videocapillaroscopic Features and Other Clinical Risk Factors for Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: A Multicenter, Prospective Cohort Study*. Arthritis Rheumatol, 2016. **68**(10): p. 2527-39.
230. Michels, W.M., et al., *Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size*. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. **5**(6): p. 1003-9.
231. Ostojic, P. and N. Stojanovski, *Arterial hypertension treated with angiotensin converting enzyme inhibitors and glucocorticoids are independent risk factors associated with decreased glomerular filtration rate in systemic sclerosis*. Rheumatol Int, 2017. **37**(3): p. 363-368.
232. Aikimbaev, K.S., et al., *Renal vascular resistance in progressive systemic sclerosis: evaluation with duplex Doppler ultrasound*. Angiology, 2001. **52**(10): p. 697-701.
233. Ohtsuka, T., et al., *Nailfold capillary abnormality and pulmonary hypertension in systemic sclerosis*. Int J Dermatol, 1997. **36**(2): p. 116-22.
234. Ong, Y.Y., et al., *Decreased nailfold capillary density in limited scleroderma with pulmonary hypertension*. Asian Pac J Allergy Immunol, 1998. **16**(2-3): p. 81-6.
235. Hofstee, H.M., et al., *Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(2): p. 191-5.
236. De Santis, M., et al., *Nailfold videocapillaroscopy and serum VEGF levels in scleroderma are associated with internal organ involvement*. Auto Immun Highlights, 2016. **7**(1): p. 5.
237. Bredemeier, M., et al., *Nailfold capillary microscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic sclerosis*. J Rheumatol, 2004. **31**(2): p. 286-94.

## 7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Asklepios Klinik Hamburg-Altona unter Betreuung von Frau Professor Dr. Kötter durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. M. Krusche, Assistenzarzt und Herrn Dr. T. Kubacki, Oberarzt.

Alle patientenbezogenen anamnestischen Daten z.B. zu Komorbiditäten wurden von mir erhoben.

Nach Einarbeitung in die Kapillarmikroskopie wurden alle kapillarmikroskopischen Untersuchungen sowie die Bestimmung des mRSS von mir eigenständig durchgeführt. Die sonographische Bestimmung des RI erfolgte anfänglich mit Unterstützung durch Herrn Dr. Krusche und Herrn Dr. Kubacki. Mehr als 50% der Ultraschall-Untersuchungen wurden von mir eigenständig durchgeführt.

Alle laborchemischen Untersuchungen wurden durch unser Hauslabor durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach zweifacher Beratung zur Konzeption und im Verlauf durch das Institut für Biometrie und Epidemiologie der Uniklinik Hamburg-Eppendorf mit Frau A. Aigner.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Hamburg, den

[Unterschrift]

## 8. Danksagung

Als erstes möchte ich meinen Dank an meine Doktormutter Frau Prof. Dr. Kötter richten. Sie ermöglichte diese Arbeit erst und unterstützte mich in der Konzeption, Durchführung und der finalen Ausarbeitung stets mit viel Verständnis und konstruktiven Anregungen

Mein besonderer Dank gilt meinen beiden Betreuern Dres. Kubacki und Krusche durch die diese Studie nicht möglich gewesen wäre. Sie begleiteten meine Arbeit über den gesamten Zeitraum und standen mir jederzeit mit Rat und Tat und Ansporn zur Seite. Durch sie erlernte ich die in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungstechniken und wir standen allzeit in regem inhaltlichem Gedankenaustausch.

Als begleitende Statistikerin möchte ich mich bei Frau Aigner herzlich bedanken für die stets sehr netten und qualifizierten statistischen Beratungen.

Für diese Arbeit unabdingbar war die tatkräftige Mitarbeit in der Patientenorganisation durch Frau Burmeister und ihrem Ambulanz Team der rheumatologischen Ambulanz der Asklepios Klinik Altona. Daher möchte mich auch bei ihnen sehr bedanken.