

**Stellenwert der Kapillarmikroskopie in der
Differentialdiagnostik der pulmonalen Hypertonie**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Michael Andre Müller
aus Gießen
Gießen 2014

**Stellenwert der Kapillarmikroskopie in der
Differentialdiagnostik der pulmonalen Hypertonie**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Michael Andre Müller
aus Gießen
Gießen 2014

Aus dem Zentrum für Innere Medizin
Professur für Internistische Rheumatologie, Osteologie,
Physikalische Medizin
(Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange)
der Universität Gießen

Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange

Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Kummer

Tag der Disputation: 02.02.2015

Meiner Tochter

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
1.1 Pulmonale Hypertonie	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Ätiologie	1
1.1.3 Pathogenese	2
1.1.4 Klinische Symptomatik und Diagnostik	6
1.2 Systemische Sklerose	6
1.2.1 Definition	6
1.2.2 Epidemiologie	7
1.2.3 Ätiologie	7
1.2.4 Pathogenese	8
1.2.5 Klassifikation	12
1.2.6 Klinische Symptomatik	16
1.2.7 Diagnostik	18
1.3 Kapillarmikroskopie	19
2. Fragestellung	24
3. Patienten und Methoden	26
3.1 Untersuchungsablauf und Hardware	28
3.2 Erfasste Parameter und Software	30
3.3 Statistik	31
3.4 Literaturrecherche	31
4. Ergebnisse	32
5. Diskussion	44
5.1 Kapillarmikroskopie zur Diagnostik einer PAH	44
5.2 Kapillarmikroskopie zur Differenzierung zwischen PAH auslösenden Erkrankungen	51
6. Zusammenfassung	54
7. Summary	56
8. Abkürzungsverzeichnis	58
9. Tabellen und Abbildungsverzeichnis	59
9.1 Tabellen	59
9.2 Abbildungen	59
10. Literaturverzeichnis	60
11. Ehrenwörtliche Erklärung	69
12. Danksagung	70

1. Einleitung

Die Ursachen einer pulmonalen Hypertonie (PH) sind multifaktoriell. Speziell die systemische Sklerose (SSc) nimmt in dieser Arbeit eine besondere Stellung ein. Zum einen ist bei der SSc die Ausbildung einer pulmonalen (arteriellen) Hypertonie (PAH) nicht selten, zum anderen ist die Methode der Kapillarmikroskopie zur Diagnostik der SSc bereits seit Jahren etabliert. Zusätzlich scheinen die Pathomechanismen in Lunge und peripheren Kapillaren ähnlich abzulaufen. Somit sind gerade SSc-Patienten mit begleitender P(A)H besonders geeignete Probanden, um den Stellenwert der Kapillarmikroskopie in der Differentialdiagnostik der pulmonalen Hypertonie im Vergleich mit anderen P(A)H Gruppen zu beurteilen.

1.1 Pulmonale Hypertonie

1.1.1 Definition

Die pulmonale Strombahn ist ein Niederdrucksystem, die vaskulären Widerstände betragen nur ca. 1/8 des arteriellen Systems. Der Normalwert für den pulmonal arteriellen Mitteldruck beträgt 14 +/- 3 mmHg. Ab einem mittleren pulmonal-arteriellen Druck im Rechtsherzkatheter in Ruhe von ≥ 25 mmHg liegt eine pulmonale Hypertonie vor.

1.1.2 Ätiologie

Für die Ausbildung eines pulmonalen Hochdruckes gibt es multiple Ursachen. So sind zum Beispiel Gerinnungsdefekte und daraus folgende chronische Thrombosen oft ursächlich für die Ausprägung einer chronisch thromboembolischen (cte) P(A)H. Auch kardiogene Faktoren, wie Mitralstenose, Vorhofseptumdefekte oder eine chronische Linksherzinsuffizienz können zu einer PH führen (LHDPH). Eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) kann aufgrund der persistierenden inflammatorischen Prozesse ebenfalls den unten genannten Pathomechanismus auslösen. Nicht zuletzt steht allen ätiopathogenetisch ergründeten Ursachen einer pulmonal-(arteriellen) Hypertonie

noch die große Gruppe der sogenannten idiopathischen PAH gegenüber, bei der bislang kein krankheitsauslösender Faktor isoliert werden konnte.

Eine systemische Sklerose kann als systemische Erkrankung ebenfalls eine pulmonale Hypertonie zur Folge haben. Lungenhochdruck ist eine Komplikation der SSc, die isoliert als assoziierte PAH (APAH, Gruppe 1.4 der Dana Point-Klassifikation von 2008) oder als Folge der interstitiellen Fibrose in Form einer ILD (interstitial lung disease) (Gruppe 3.2) auftreten kann. Allerdings ist eine Unterscheidung schwierig, da viele Patienten an beiden Krankheitsformen leiden (Knoop et al. 2009). Die Prävalenz der PAH bei SSc Patienten liegt bei ca. 12% und ein prognostischer Unterschied zwischen APAH und ILD-PH zeigt sich nicht (Mukerjee et al. 2003). Die PAH ist mit einer 3-Jahresüberlebensrate von 56% assoziiert (Launay et al. 2012) und stellt dadurch eine ernstzunehmende Komorbidität dar. Durch neue therapeutische Optionen lässt sich die Prognose jedoch verbessern. Wichtig ist jedoch die frühzeitige Erkennung für den weiteren Verlauf (Müller-Ladner 2008).

1.1.3 Pathogenese

Allen PAH-Formen scheint eine endotheliale Dysfunktion mit einem Ungleichgewicht von Vasokonstriktoren (Thromboxan A₂, Endothelin-1) und Vasodilatoren (Prostacyclin und Stickoxid) gemein zu sein (Ahmadi-Simab und Gross 2006). Diese Kombination führt zu einer Verengung der Lungenstrombahn und dadurch zu einer Widerstandserhöhung.

Ein weiterer Mechanismus, der zu einer Erhöhung des Vasotonus in der pulmonalen Zirkulation führt, ist die hypoxische Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Reflex). Auf Grund einer alveolären Hypoventilation auf dem Boden einer obstruktiven oder restriktiven Lungenerkrankung kommt es über einen nicht-neuronalen Reflexmechanismus zu einer Vasokonstriktion im Bereich der schlechter belüfteten Areale um eine ökonomischere Oxygenierung zu erreichen. Durch diese Effekte bildet sich zum Teil schon nach Monaten über ein vaskuläres Remodelling eine strukturelle Fixierung der Widerstandserhöhung aus (Seeger et al. 2000). Dieses Remodelling ist durch drei histologische Phänomene gekennzeichnet. Sowohl durch eine Fibrose der Intima, einer Hypertrophie der Media, als auch durch die sogenannte „De-novo-Muskularisation“ (Seeger et al. 2000) kommt es zu einer Verengung der Strombahn.

Letzteres ist durch eine Einsprossung von glatten Muskelzellen nach distal bis in die kleineren pulmonal-arteriellen Kapillaren gekennzeichnet. Diese Muskelzellen bilden vermehrt Proteoglykane und Elastin. In Verbindung mit einer Fibroblastenaktivierung in Intima und Adventitia sind diese Mechanismen ausschlaggebend für die Widerstandserhöhung im pulmonal-arteriellen Stromgebiet.

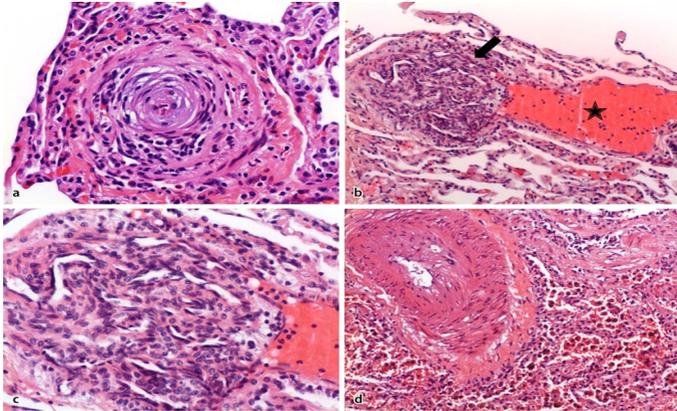


Abb. 1: Histologische Merkmale der pulmonal-arteriellen Hypertonie. **a** Konzentrische, zwiebschalenartige Fibrose einer kaliberschwachen Pulmonalarterie (sog. konzentrische Läsion; Originalvergr. 200:1). **b** Plexiforme Läsion (Pfeil). Unmittelbar angrenzend eine sackartig ausgezogene und venenartig ausgedünnte Arterie (sog. angiomatoide Läsion; *Stern*; 100:1). **c** Höhere Vergrößerung der plexiformen Läsion: umschriebene Proliferate endothelial ausgekleideter Blutkanäle, gestützt durch ein glattmuskuläres Interstitium (200:1). **d** Hämosiderinbeladene perivaskuläre Makrophagen als Korrelat stattgehabter Blutungen neben einem ausgeprägt sklerosierten Pulmonalarterienast (100:1). Jonigk D, Hoepfer MM, Kreipe H, Länger F. „Histopathologische Aspekte der pulmonalen Hypertonie“ *Pathologe* 2012; 33 S. 186. © Springer Science + Business Media 2012, Abbildung durch den Verlag freigegeben.

Im Falle einer mechanischen Obliteration durch akute oder chronisch rezidivierende Lungenembolien im Rahmen einer ctePH (chronisch-thromboembolische PH) kann es, ausgelöst durch eine verminderte thrombolytische Clearance, zu einer inflammatorischen Reaktion im Bereich der embolisierten Strombahn kommen.

Bei der LHDPH (left heart disease PH) lösen kardiogene Mechanismen, wie Klappenvitien oder Vorhofseptumdefekte eine chronische Druckbelastung vorwiegend der pulmonalvenösen Lungenstrombahn aus.

Im Rahmen der SSc kommt es über inflammatorische Prozesse durch eine Intima- und Mediaproliferation zur Lumeneinengung (Müller-Ladner 2008). Eine bei dieser Erkrankung zusätzlich vorkommende perivaskuläre Fibrose, zusammen mit

verschiedenen vasokonstriktorischen Mediatoren wie Thromboxan A2 und Endothelin 1 (ET1), verstärken die Widerstandserhöhung im Lungenkreislauf.

Einen Überblick über die speziell durch die SSc induzierten Veränderungen im Rahmen einer PAH gibt Abbildung 2. Dieses Schema beinhaltet die Mediatoren, Zellen und Mechanismen, die am vaskulären Remodelling beteiligt sind. Alle drei Schichten sind von Umbauprozessen betroffen (i.e., intima, media, adventitia), und ziehen eine Aktivierung oder sogar Apoptose der Endothelzellen mit gesteigerter Expression von Adhäsionsmolekülen und eine inflammatorische Reaktion, die schließlich zu einer Obliteration führt, nach sich. Gerade die Anti-Tyroxinhydrolase (Anti Th/To) scheint ein Marker für die Entwicklung einer Pulmonalen Hypertonie zu sein (Ho und Reveille 2003).

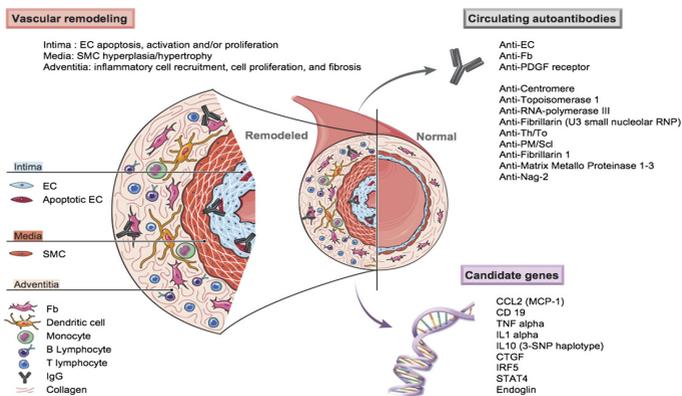


Abb. 2: Pulmonal-vaskuläres Remodelling im Rahmen einer SSc induzierten PAH.

EC, Endothelzellen; SMC, smooth muscle cell; Fb, anti Fibroblast Antikörper; PDGF, platelet derived growth factor; RNA, ribonucleinacid; RNP, ribonucleoprotein; Th/To, Thyroxinhydrolase; PM/Scl, polymyositis/Scleroderma; Nag-2, novel antigen; CCL2, Chemokine ligand 2; MCP1, Monocyte chemotactic protein; CD19, cluster of differentiation; TNF, tumor necrosis factor; IL 10, Interleukin 10; CTGF, connective tissue growth factor; IRF 5, interferon regulatory factor; STAT 4, signal transducer and activator of transcription 4. Le Pavec J, Humbert M, Mouthon L, Hassoun PM. „Systemic Sclerosis-associated Pulmonary Arterial Hypertension“. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 181, Nr. 12 (Juni 15, 2010): S. 1287. Reprinted with permission of the American Thoracic Society. Copyright © 2014 American Thoracic Society.

Einen Sonderstatus nimmt neben der SSc-PAH auch die COPD-PH ein, da hierbei ebenfalls eine systemisch-inflammatorische Komponente eine Rolle zu spielen scheint (Gan 2004). Patienten mit COPD zeigen einen vermutlich durch das Rauchen vermittelten signifikant erhöhten Spiegel von C-reaktivem Protein, Fibrinogen, Leukozyten, TNF alpha, Interleukin-8 und reaktiven Sauerstoffmetaboliten (Vogelmeier

2006). Diese Kombination aus multifaktoriellen Auslösern und unspezifischen Symptomen machen eine Diagnose und v.a. die klinische Zuordnung einer PAH zur ihrer auslösenden Grunderkrankung schwierig. Um diesem Problem entgegenzuwirken wurde im Rahmen der durch die European Respiratory Society (ERS) verfassten Leitlinien ein diagnostischer Algorithmus erstellt (Abbildung 3).

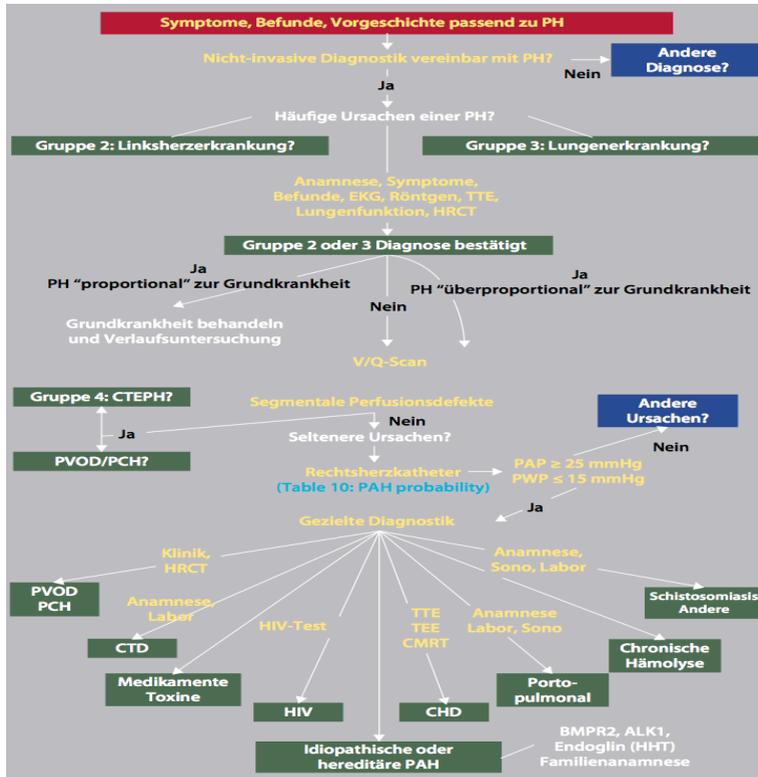


Abb. 3 Diagnostischer Algorithmus bei Hinweisen auf eine pulmonale Hypertonie. TTE transthorakale Echokardiographie, HRCT hochauflösendes CT, V/Q-Scan Ventilations-/Perfusionszintigraphie, PAPm mittlerer pulmonal-arterieller Druck, PCWP pulmonal-kapillärer Verschlussdruck, CTEPH chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, PVOD pulmonale venookklusive Erkrankung, PCH pulmonal-kapilläre Hämangiomatose, CTD Bindegeweberkrankung („connective tissue disease“), CHD angeborene Herzfehler („congenital heart disease“), TEE transösophageale Echokardiographie, CMRT kardiale Kernspintomographie, Sono Abdomensonographie, ALK-1 activin receptor like kinase, BMPR2 bone morphogenetic protein receptor 2, HHT hereditäre, hämorrhagische Teleangiectasie. Hoepfer MM, Ghofrani HA, Gorenflo M, et al. „Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie Europäische Leitlinien 2009“ *Pneumologie* 2010; 64: 401-414. © Georg Thieme Verlag KG 2010, Abbildung durch den Verlag freigegeben.

1.1.4 Klinische Symptomatik und Diagnostik

Im kompensierten Stadium zeigen sich unspezifische Symptome wie Müdigkeit und Belastungsdyspnoe. Wenn die pulmonale Hypertonie dann im Verlauf dekompenziert, kommt es zu den klassischen Symptomen der Rechtsherzbelastung und es bilden sich periphere Ödeme, Ruhedyspnoe, gestaute Halsvenen und/oder eine Hepatomegalie aus (Grimminger et al. 2000). In der auf die klinischen Beschwerden folgende Diagnostik spielen vor allem die Echokardiografie und die invasive Druckmessung mittels Rechtsherzkatheter eine entscheidende Rolle. Hierbei wird zudem in der Pulmonalarterie der sog. „wedge-pressure“ bestimmt. Er dient zur weiteren Differenzierung in prä- und postkapilläre pulmonale Hypertonie. Klassische EKG-Hinweise bei PH sind die Rechtsdrehung der Herzachse und der S₁Q₃-Typ. Bei Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie mit höhergradigem Cor pulmonale finden sich im Röntgen-Thorax Zeichen der pulmonalen Stauung wie z.B. prominente Hilusgefäße (Grimminger et al. 2000). Insgesamt lässt sich durch diese Basis-Diagnostik eine pulmonale Hypertonie zwar erkennen, aber in ihrer Ursache schlecht differenzieren. Hierzu sind dann weiterführende Maßnahmen wie z.B. eine Gerinnungsdiagnostik, kardiale Untersuchungen und eine weiterführende Anamnese unerlässlich.

1.2 systemische Sklerose

1.2.1 Definition

Die systemische Sklerose oder Sklerodermie (SSc) ist eine Erkrankung aus dem Formenkreis der Kollagenosen, bei der es durch eine bislang ungeklärte Aktivierung des Immunsystems zu einer progressiven Fibrose der Haut kommt. Eine Regulationsstörung der Fibroblasten führt zu einer übermäßigen Produktion von biochemisch normalem Typ I, III, VI und VII Kollagen (Gilliant 2005). Hieraus resultiert in fast allen Fällen eine progrediente Verdickung der Haut mit zum Teil konsekutiver Atrophie, sowie Funktionsstörungen vor allem im Bereich des Gastrointestinaltraktes (90%), der Lunge (bis zu 70%), des Herzens (70%), des muskuloskelettalen Systems (30-60%) und der Nieren (20%) (Kleinert et al. 2006). Gerade die sich häufig ausbildende pulmonale

Hypertonie als Folge der o.g. Lungenbeteiligung nimmt auf Grund ihres lebenslimitierenden Charakters eine besondere Stellung ein.

Eine weitere typische Veränderung ist in über 95% der Fälle das „Raynaud-Syndrom“ als Folge von Vasospasmen auf dem Boden einer endothelialen Dysfunktion (Walker et al. 2007). Je nach Ausprägung des Hautbefalls wird zwischen einer limitierten (lcSSc) und einer diffusen Form (dcSSc) der SSc unterschieden.

1.2.2 Epidemiologie

Zusammenfassend ist in 32 Artikeln in der Zeit von 1969 bis 2006 eine Inzidenz von 0,6-122 pro Millionen/Jahr und einer Prävalenz von 50-300 pro Millionen beschrieben (Chiffhot et al. 2008). Die SSc gehört somit zu den seltenen rheumatischen Erkrankungen und ist im Rahmen der „EURORDIS“ (European Organization of Rare Diseases) auch als solche aufgeführt. Es ist zu beobachten, dass in den USA und in Australien die Inzidenz und Prävalenz größer ist als in Japan und Europa (Walker et al. 2007). In Europa selbst ist die SSc im Süden etwas häufiger anzutreffen als im Norden, was bei ähnlichem Studiendesign auf eine genetische Prädisposition schließen lassen könnte (Chiffhot et al. 2008). Frauen sind insgesamt viermal häufiger betroffen als Männer, wobei die Inzidenz und die Schwere der Verlaufsform speziell bei afroamerikanischen Frauen noch einmal höher ist (Mayes et al. 2003). Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 30. bis 50. Lebensjahr. Als sog. „Late-onset SSc“ wird der Erkrankungsbeginn nach dem 75. Lebensjahr bezeichnet (Hügler et al. 2011). Die 5 Jahres-Überlebensrate liegt bei der diffusen Form der systemischen Sklerose bei ca. 70%, die der limitierten Form bei ca. 90% (Gilliant 2005).

1.2.3 Ätiologie

Die Ätiologie der systemischen Sklerose ist bis heute ungeklärt.

Aufgrund verschiedener Antikörpertiter und molekularbiologischer Analysen sind als mögliche auslösende Faktoren u. a. Retroviren und Viren der Herpesgruppe, insbesondere das Zytomegalievirus, im Gespräch (Dang et al. 1991). Es konnte beispielsweise gezeigt werden, dass eine Kreuzreaktion zwischen Antikörpern gegen

das „humane cytomegalovirus late protein UL94“ aus dem Blut von SSc Patienten und Oberflächenantigenen humaner Endothelzellen besteht. Als Folge dieser Reaktion kam es zu einer Apoptose dieser Zellen (Lunardi et al. 2000).

Weitere exogene Faktoren, die vor allem bei entsprechender genetischer Disposition krankheitsauslösend sein sollen, werden diskutiert. Gerade die Exposition meist männlicher Minenarbeiter mit Silicium-Staub stand im Verdacht eine SSc auszulösen (Haustein und Anderegg 1998), allerdings konnte dies in einer Studie mit weiblichen Probanden nicht belegt werden (Burns et al. 1996). Zusammenfassend ist also keiner dieser Faktoren sicher ursächlich für das Auftreten einer SSc (Mayes 1999).

Das Risiko bei einem betroffenen Elternteil in 2. Generation ebenfalls an SSc zu erkranken beträgt bei Verwandten ersten Grades 1-2% und liegt somit deutlich über der Prävalenz der Gesamtbevölkerung (Broen et al. 2011), was eine genetische Komponente in der Ätiologie vermuten lassen würde. Im Rahmen einer Zwillingsstudie von Feghali-Bostwick et al. von 2003 waren allerdings nur in 4,2% der Fälle bei eineiigen Zwillingen mit einem erkrankten Geschwisterteil, auch das andere Geschwisterteil betroffen. Insgesamt sind also auch die Aussagen bezüglich der genetischen Prädisposition widersprüchlich.

Eine weitere Hypothese ist die Theorie des Mikrochimerismus, bei der aus dem kindlichen Blut in den Kreislauf der Mutter migrierte fetale CD3⁺ T-Zellen ähnlich einer GvH-Reaktion (Graft-versus-Host-Reaktion) eine autoimmune Reaktion induzieren soll (Artlett et al. 1999). Allerdings könnte die erhöhte Anzahl fetaler Zellen auch Ausdruck eines sekundären Reparaturmechanismus sein.

1.2.4 Pathogenese

Drei wesentliche Mechanismen prägen die bis jetzt bekannte Pathogenese der systemischen Sklerose:

1. Anomalien des humoralen und zellulären Immunsystems
2. Funktionelle und strukturelle mikro- und makrovaskuläre Veränderungen
3. Progrediente Fibrose von Haut und inneren Organen

Alle drei Vorgänge sind eng miteinander verknüpft. Welcher Prozess ursächlich ist und welche daraus folgen, lässt sich daher nur eingeschränkt beurteilen.

Mononukleäre Zellen, die Zellen des Endothels und Fibroblasten stehen über Zytokine und direkten Zell-Zell Kontakt miteinander in Verbindung, induzieren und erhalten die Pathomechanismen. Die Interaktion dieser Zellen und die Frage, inwieweit welcher Mechanismus für die Initiierung des Krankheitsprozesses ausschlaggebend ist, ist aktuell Gegenstand intensiver Forschung (Zuber 2006).

Antinukleäre Antikörper (ANA) sind bei mehr als 95% der SSc Patienten nachweisbar. Die genaue pathogenetische Bedeutung der ANA ist jedoch noch unklar (Huber et al. 2006). Eine wichtige Rolle scheinen Autoantikörper gegen Angiotensin (anti-AT1R) und Endothelin-Rezeptoren (anti-ETAR) zu spielen. Höherer Konzentrationen dieser Antikörper im Serum korrelieren mit einem schweren Krankheitsverlauf und einer erhöhten Mortalität (Kill et al. 2012). Beide Autoantikörper induzierten in „in vitro“ Experimenten über die extrazelluläre signalregulierende Kinase 1 und 2 (ERK 1/2) einen Anstieg des „transforming growth factor β “ (TGF- β), welcher wiederum zu einer Aktivierung von Fibroblasten und somit zur Fibrose führte (Riemekasten et al. 2011).

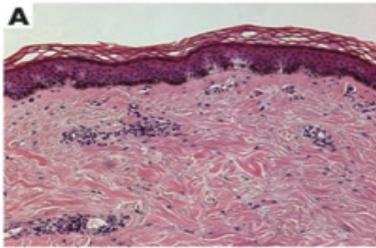
Nachzuweisen ist zudem eine Anreicherung von CD4⁺ T-Zellen und Makrophagen in der Haut und im Blut von SSc Patienten (Sakkas et al. 2002). Von diesen Zellen produziert Interleukin-4 (IL-4) hat eine bedeutende Stellung in der Pathogenese der SSc (Sakkas et al 1999). Vornehmlich über die Erzeugung von IL-4 regen T-Zellen die Synthese des bereits oben erwähnten TGF- β aus Makrophagen und Fibroblasten an. Dieses wiederum führt sowohl zur übermäßigen Produktion von Kollagen, als auch zu einer Differenzierung von z.B. Endothelzellen in Fibroblasten (Bhattacharyya et al. 2012).

Ergänzend ist noch der bereits unter 1.2.3 erwähnte Mikrochimerismus als möglicher Pathomechanismus zu nennen. Hierbei soll es durch die Migration fetaler Zellen durch die Placenta bei der Mutter zu einer GvH-ähnlichen Reaktion kommen, welche den Anstoß für die immunologische Reaktion bei der SSc gibt. Bei einer GvH-Reaktion vermutet man, analog zu vielen o.g. Mechanismen, eine Fehlleitung von T-Zellen, sowie eine überschießende Produktion von Zytokinen durch B-Zellen, welche schlussendlich auch zu einer Organfibrose führen (Min 2011). Gestützt wird diese Annahme zusätzlich durch den vermehrten Nachweis von fetalen CD3⁺ T Zellen im Blut postgravidar Frauen, sowie fetaler Zellen im bei systemischer Sklerose befallenen Gewebe (Artlett et al. 1999).

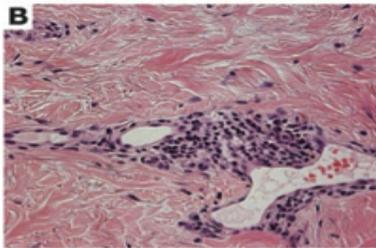
Zusammenfassend entsteht so die Theorie einer kombinierten T- und B-Zell vermittelten überschießenden Autoimmunreaktion, welche eine Fibrose zur Folge hat. Das sekundäre Raynaud Phänomen als lokale Spezialform einer generalisierten Vaskulopathie zählt zu den Frühzeichen einer SSc. Zugrunde liegen dieser Veränderung attackenartige Vasospasmen und vor allem bei den Kollagenosen auch strukturelle Veränderungen (Sunderkötter und Riemekasten 2006).

Die Ursachen hierfür sind multifaktoriell. Häufiger Auslöser ist ein Kältereiz. Hierbei kommt es zu einer Dysbalance von vasoaktiven Mediatoren und es wirken vermehrt vasokonstriktorische Substanzen auf alpha-2 Adrenorezeptoren der Gefäße (Chotani et al. 2000). Der potente Vasokonstriktor Endothelin 1 (ET-1) wurde in erhöhter Konzentration in Blut und Bronchiallavage von SSc Patienten nachgewiesen (Cambray et al. 1994). Als Folge einer ET-1 vermittelten Migration glatter Muskelzellen in die Intima und ihrer Differenzierung in Myofibroblasten kommt es zu einer Obliteration des Gefäßlumens (Schiopu et al. 2010). Zusätzlich werden über das von Perizyten produzierte Glykoprotein Fibronectin, Fibroblasten in Myofibroblasten umgewandelt, welche wiederum überschießend Kollagene im Bereich der Gefäßwand und subendothelial produzieren (Rajkumar et al. 2005). Weiter führen Endothelschäden zusätzlich zu einer Aggregation von Thrombozyten und so zu Mikroembolien mit einer progredienten Verschlechterung der Durchblutungssituation (Lau et al. 1993). Die vaskulären Veränderungen betreffen auch die inneren Organe und tragen je nach Ausprägung entscheidend zur Morbidität und Mortalität bei (Müller-Ladner et al. 2009). Die genannten Mechanismen führen in Kombination zum klinischen Erscheinungsbild der Sklerosepatienten, welche sich vor allem durch die übermäßige Fibrose der unten aufgeführten Organsysteme auszeichnet. In wie weit sich die Pathomechanismen bezüglich der verschiedenen Organsysteme unterscheiden, ist noch nicht abschließend geklärt.

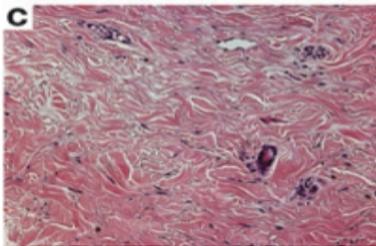
In der Haut ziehen vermehrt Typ VII Kollagenstränge von der Dermis in die Subcutis und sorgen so über eine Verdickung und Einziehung für die sklerosetypischen Hautveränderungen (Gilliant 2005).



A x100 frühe, diffuse SSc; moderate Fibrose der Oberhaut mit Hypertrophie der Keratinozyten und Nachweis von inflammatorischen Infiltraten v.a. im Bereich der Arteriolen.



B x100 weiter fortgeschrittene Inflammation mit perivaskulären, monozytären Infiltraten und perivaskulärer Fibrose. Die Gefäßstruktur hat bereits Schaden genommen.



C x200 manifeste Fibrose mit Hautverdickung und Kollageneinlagerungen, sowie Verlust der dermalen Strukturen.

Abb 4: Hautinflammation und Fibrose im Rahmen einer SSc. Varga J, David A. „Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder“. *Journal of Clinical Investigation* 117, Nr. 3 (März 1, 2007): S. 560. Reprinted with permission of the American Society for Clinical Investigation. Copyright © 2007 American Society for Clinical Investigation.

Im Bereich der Lunge verdicken sich die alveolären Membranen und es zeigt sich eine zunächst basal betonte und später auch generalisierte Fibrose sowohl interstitiell als auch peribronchial. In einzelnen Fällen kann dies auch zu einer Alveolitis führen. Zusätzlich können die Lungenarteriolen durch eine Verdickung der Intima und einer muskulären Hypertrophie okkludieren. Verschiedene vasokonstriktorisches wirksame Moleküle wie Thromboxan A2 und ET-1 verstärken diesen Vorgang zusätzlich (Müller-Ladner 2008). Diese Kombination kann im Verlauf zu einer pulmonal-arteriellen Hypertonie führen, welche unbehandelt in eine Rechtsherzdekompensation mündet. Auch andere Organsysteme wie Gastrointestinaltrakt, Herz, muskuloskelettales System und Nieren können von den fibrotischen Prozessen betroffen sein.

1.2.5 Klassifikation

Die Klassifikation der SSc gestaltet sich aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes schwierig. Die Einteilung nach den „preliminary criteria“ des American College of Rheumatology (ACR) und die Subtypen-Klassifikation nach LeRoy in die diffuse und limitierte Verlaufsform haben sich jedoch für klinische Studien bewährt und werden im Alltag auch zur besseren Abschätzung der Prognose verwendet. Die ACR-Kriterien existieren seit 1980 und basieren auf der Einteilung in ein Haupt- und drei Nebenkriterien.

Tabelle 1: ACR-Klassifikationskriterien für die Systemische Sklerose (Masi et al. 1980)

<i>Hauptkriterium</i> Typische sklerodermale Hautveränderungen proximal der Metacarpophalangealgelenke
<i>Nebenkriterien</i> <ol style="list-style-type: none">1. Sklerodaktylie begrenzt auf Finger und Zehen2. Substanzverlust und Grübchenbildung der distalen Finger/Zehen infolge von Ischämie3. Bilaterale basale Lungenfibrose
<i>Eine SSc liegt vor, wenn entweder das Hauptkriterium oder 2 der 3 Nebenkriterien erfüllt sind.</i>

Aktuell wurde in Zusammenarbeit des ACR und der Eular Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR) ein weiteres Modell entwickelt, welches über einen Summenscore eine differenziertere und auch früherere Einschätzung erlauben soll. Gesondert zu erwähnen ist hierbei auch im Hinblick auf die später folgende Fragestellung unter Punkt 2, dass dieser Summenscore von größer oder gleich 9 auch ohne die bei einer systemischen Sklerose oft im Mittelpunkt stehende Hautbeteiligung zu erreichen ist.

Tabelle 2: Die ACR/EULAR Klassifikationskriterien für die Systemische Sklerose

<i>Klassifikationskriterien der SSc</i>		
<i>Kriterien</i>	<i>Unterkriterien</i>	<i>Punkte</i>
Hautverdickung der Finger	<ul style="list-style-type: none"> • „Puffy fingers“ • distal der MCP- Gelenke 	2 4
Läsionen der Fingerkuppe	<ul style="list-style-type: none"> • Ulzerationen der Fingerkuppen • grübchenförmige Narben 	2 3
Teleangiektasien		2
anormale Nagelfalzkapillaren		2
pulmonalarterielle Hypertonie u./o. Lungenfibrose		2
Raynaud-Phänomen		3
Sklerodermie-assoziierte Ak (Anti-Zentromere-, anti- Topoisomerase-, anti-RNA- Polymerase-III-Ak)		3
<i>Die Diagnose gilt als gesichert, wenn der Summenscore ≥ 9 ergibt</i>		

Weiterführend lässt sich die SSc wie bereits eingangs erwähnt in eine limitierte und eine diffuse Form einteilen (LeRoy et al. 1988).

Bei der limitierten SSc (lcSSc) lassen sich Hautveränderungen nur an den Extremitäten distal der Ellenbogen bzw. Kniegelenke und im Gesichtsbereich finden, während der Hautbefall bei der diffusen SSc (dcSSc) am ganzen Körper auftritt.

Tabelle 3: Einteilung der systemischen Sklerose nach LeRoy

<p style="text-align: center;"><i>Limitierte systemische Sklerose</i></p> <p style="text-align: center;">Sklerodermie nur distal der Ellenbogen bzw. Kniegelenke, eventuell inklusive der Gesichtshaut</p>
<p style="text-align: center;"><i>Diffuse systemische Sklerose</i></p> <p style="text-align: center;">Sklerodermie auch proximal der Ellenbogen bzw. Kniegelenke</p>

Diese Einteilung trägt einem unterschiedlichen klinischen Verlauf Rechnung.

Die Sequenz des Raynaud-Phänomens (RP), meist das erste Symptom der Erkrankung zum ersten Organbefall (Dermatosklerose oder innere Organe), ist bei der diffusen Form deutlich kürzer als bei der limitierten. Die limitierte Form schreitet auch hinsichtlich einer Organbeteiligung insgesamt langsamer voran und ist bei 48,2% (Meier et al. 2012) der Patienten durch das Auftreten von Anti-Zentromeren-Antikörpern gekennzeichnet. Liegt hingegen eine diffuse SSc vor, so beginnt die weitere Symptomausprägung oft innerhalb eines Jahres nach Erstmanifestation des Raynaud-Phänomens. Die Sklerose erfolgt in der Regel schneller und es besteht ein größeres Risiko an einer inneren Organbeteiligung zu erkranken. Beispielsweise liegt die Wahrscheinlichkeit einer Lungenfibrose bei der dsSSc bei 64,1%, während dies bei einer lcSSc nur in 43,5% der Fall ist (Meier et al. 2012). Scl-70 (Topoisomerase-1) Antikörper sind bei der diffusen Form in über 59,8% der Fälle nachweisbar (Meier et al. 2012). Da eine SSc mehr klinische Variationen aufweisen kann als mit den o.g. Einteilungen erfasst werden, müssen weitere Symptomkomplexe kategorisiert werden. Bei der systemischen „Sklerosis sine Skleroderma“ beispielsweise fehlen die sonst so typischen Hautveränderungen. Allerdings sind andere krankheitsspezifische Veränderungen wie das Raynaud-Phänomen, eine pulmonale Hypertonie oder eine Erhöhung bestimmter Autoantikörper nachzuweisen (Poormoghim et al. 2000).

Das deutsche Netzwerk für Sklerodermie (DNSS) gibt eine wie folgt dargestellte Zusammenfassung dieser Einteilungen mit den zugehörigen Antikörpern an.

Tabelle 4: SSc Einteilung nach dem DNSS; www.sklerodermie.info/DNSSCONTENT, Zahlen aus Hunzelmann et al. 2008.

<p><i>Diffuse SSc (32,7%)</i></p>	<p>progressiver Fortschritt; enger zeitlicher Zusammenhang zwischen RP und den Hautveränderungen; frühes Auftreten von Organbeteiligungen; Anti-Topoisomerase (Scl-70)-Ak</p>
<p><i>Limitierte SSc (45,5%)</i></p>	<p>Hautveränderungen nur distal der Knie/Ellenbogen; RP seit Jahren; Anti-Zentromere-Ak</p>
<p><i>Overlap Syndrom (10,9%)</i></p>	<p>Überschneidungsform der SSc mit anderen Kollagenosen; Anti-U1-RNP oder Anti-PmScl-Ak</p>
<p><i>Sclerosis sine Scleroderma (ssSSc) (1,5%)</i></p>	<p>RP und andere SSc-typische Veränderungen inkl. Ak, aber ohne Hautbeteiligung</p>
<p><i>undifferentiated connective tissue disease (UCTD) (8,8%)</i></p>	<p>RP und andere SSc-typische Veränderungen inkl. Ak, ohne die ACR Kriterien zu erfüllen</p>

1.2.6 Klinische Symptomatik

Da die Sklerose der Haut meist an den Fingern beginnt, kommt es als Frühzeichen oft zu einer Rötung und Schwellung der Finger, den sogenannten „swollen hands“ oder „puffy fingers“. Im weiteren Verlauf schreitet die Sklerose fort und es bilden sich durch Kontraktionen und den von proximal nach distal verlaufenden Verlust des Weichteilmantels sogenannte „Madonnenfinger“ aus. Diese Veränderungen haben erhebliche Funktionseinschränkungen zur Folge.



Abb. 5: Madonnenfinger aus Saar P, Müller-Ladner U. „Die systemische Sklerose – Eine rheumatologische Herausforderung“. *Z Rheumatol* 2006; 65(5):429–440. © Springer Science + Business Media 2006, Abbildung durch den Verlag freigegeben.

Bei einer Manifestation im Gesichtsbereich kann sich ein „Tabaksbeutelmund“ ausbilden. Dieser geht mit einer Mikrostomie ausgelöst durch eine verstärkte radiäre Fältelung der perioralen Haut einher. Die betroffenen Patienten haben durch die eingeschränkte Mundöffnung starke Probleme bei der Mundhygiene und der Nahrungsaufnahme.

Als Folge der vaskulären Pathologie bilden sich aufgrund von akralen Durchblutungsstörungen zunächst das bereits genannte Raynaud Syndrom mit später folgenden Ulzerationen und „rattenbissähnlichen Nekrosen“ von Fingerkuppen und Zehen aus.



Abb. 6: Sekundäres Raynaud Phänomen. Mit freundlicher Genehmigung der Abteilung für Rheumatologie, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim.

Typisch ist die anfallsartige, kälte- oder stressinduzierte Verfärbung der Finger von weiß über blau zu rot (Trikolore-Phänomen), die den Ablauf von Vasokonstriktion, Zyanose und nachfolgender Hyperämie widerspiegelt (Kleinert et al. 2006).

Die klinischen Symptome werden durch den Befall der inneren Organe bestimmt.

Im Gastrointestinaltrakt reicht die klinische Symptomatik von Dysphagie, gastroösophagealem Reflux über Diarrhöe und Pseudoobstruktion bis zur Inkontinenz. Der Ösophagus ist hierbei am häufigsten betroffen (Meier et al. 2012).

Die renale Beteiligung schlägt sich in einer Einschränkung der Nierenfunktion nieder. Hier kann es als schwerwiegende Komplikation zu einer Kombination aus Nierenversagen und maligner Hypertonie kommen.

Im Lungenbereich entwickelt sich eine bilaterale und zu Beginn noch basal betonte Fibrose, welche mit einer Einschränkung der Diffusionskapazität einhergehen und zu schwer progredienten Verläufen führen kann. Parallel, durch die Fibrose bedingt oder isoliert, kann es zu einer PAH kommen, die unbehandelt zu einer Rechtsherzbelastung führt. Unspezifische Symptome wie Belastungsdyspnoe, Müdigkeit oder Abnahme der körperlichen Belastbarkeit sind die Folge.

1.2.7 Diagnostik

Es wäre wünschenswert Diagnosekriterien zu entwickeln, die eine systemische Sklerose, aber auch ihre organspezifischen Symptome mit hoher Spezifität und Sensitivität möglichst früh erkennen lassen.

Es existiert allerdings noch kein zusammenfassendes Diagnoseschema, so dass im stationären Alltag häufig die Klassifikationskriterien nach LeRoy herangezogen werden. Eine erste Lösung dieses Problems sind sicher die bereits unter 1.2.5 erwähnten, differenzierteren Klassifikationskriterien der ACR/EUSTAR Arbeitsgruppe von 2012 (s. Tabelle 2). Hilfreich zur Diagnosestellung sind die typischen klinischen Zeichen wie die Dermatosklerose und das Raynaud-Phänomen, die auffällige Kapillarmikroskopie und der serologische Nachweis von spezifischen Autoantikörpern (Avouac et al. 2011). Die Hautbeteiligung im Rahmen einer SSc kann mit Hilfe des Rodnan-Skin-Scores (RSS) gemessen und so der Verlauf beurteilt werden. Hierbei werden 17 verschiedene Hautregionen untersucht, indem versucht wird die Haut anzuheben und/oder zu verschieben. Dabei wird der Grad (0=keine Beteiligung, 1=wahrscheinliche Veränderung, aber abhebbar und verschieblich, 2=Hautverhärtung, nicht mehr abhebbar, aber verschieblich, 3=nicht abhebbar, nicht verschieblich) der jeweiligen Hautregion dokumentiert und als Summenscore ausgedrückt (max. 51). Wird ein Wert größer als 14 erreicht, so zählt dies zu den Aktivitätsparametern im Rahmen einer SSc (Saar und Müller-Ladner 2006). Außerdem koinzidiert eine fortschreitende Hautverdickung mit einer schlechteren Prognose bezüglich der Beteiligung innerer Organe (Clements et al. 2000).

Die Kapillarmikroskopie eignet sich als Frühdiagnostikum (Maricq et al. 1982).

Bei diesem Verfahren werden mit Hilfe eines Mikroskops die Endkapillaren im Bereich der Nagelfalz an den Fingern untersucht. Hierbei sind Ektasien ($>20\mu\text{m}$), bis hin zu Megakapillaren ($>50\mu\text{m}$) der Endgefäße typisch für eine SSc. Eine verminderte Kapillardichte mit avaskulären Zonen ist bei Sklerodermiepatienten ebenfalls auffällig (Sulli et al. 2008).

Der Antikörperbestimmung kommt im Rahmen der SSc-Diagnostik eine wichtige Rolle zu. Die meisten Antikörper sind spezifisch und kommen nicht in Kombination vor. Sie entstehen teilweise bereits vor Auftreten erster klinischer Symptome und es findet kein Wechsel der Antikörper bei demselben Patienten statt (Steen 2005).

1.3 Kapillarmikroskopie

Schon Purkinje versuchte 1823 unter einer Lupe die Endkapillaren im Bereich der Nagelfalz der Finger darzustellen. Da die Kapillaren in diesem Bereich parallel zur Hautoberfläche und Fingerachse liegen, lassen sie sich hier besonders gut beurteilen. In den übrigen Hautabschnitten stehen die Kapillaren senkrecht zur Oberfläche und somit ist nur ihr Scheitelpunkt, nicht aber ihre gesamte Struktur erkennbar. Aktuell wird diese Untersuchung in der Regel mit hoher Vergrößerung, z.B. als Videokapillaroskopie betrieben (200x).



Abb. 7: Video-Kapillarmikroskopie, mit freundlicher Genehmigung der Abteilung für Rheumatologie, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim.

Die Untersuchung selbst ist gefahrlos und einfach durchzuführen. Eingeschränkt wird die Durchführung allenfalls durch eine ungünstige Morphologie der Finger, wie z.B. Kontrakturen, arthrotischen Veränderungen der Fingerendgelenke oder Hyperkeratosen. Normalerweise ist jeder Papille eine Kapillare in Form einer Haarnadel zugeordnet. Der afferente Schenkel entspricht der arteriellen, zuführenden Strombahn und ist zwischen 8 und 10 μm dick, der efferente Schenkel gehört zum venösen, abführenden System und ist dementsprechend mit 10-14 μm etwas stärker ausgeprägt. Die Dichte der Kapillaren beträgt je nach Alter 9-17/mm (Sander et al. 2010, Dolezalova et al. 2003).

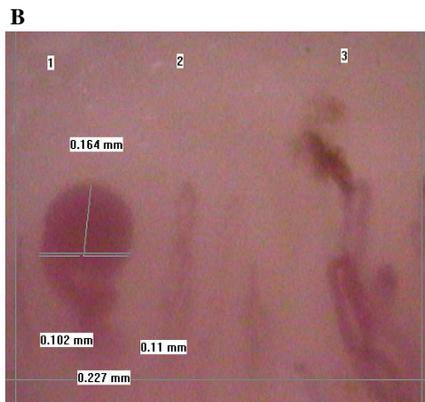
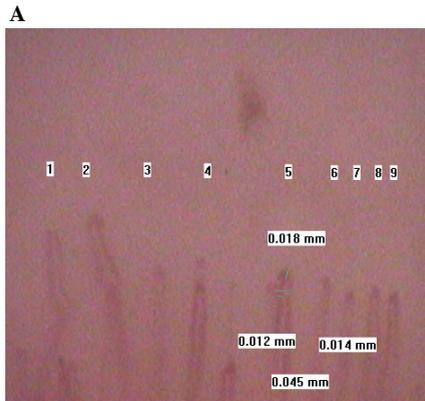


Abb.8: A, Normalbefund mit einer Hämorrhagie wahrscheinlich als Folge von äußerer Verletzung.
 B, Megakapillare, Rarefizierung und Hämorrhagie bei „CREST-Syndrom“.

Es gibt eine Reihe von Veränderungen der Kapillarmorphologie, die nicht alle pathologisch sein müssen (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Übersicht über die wichtigsten Kapillarveränderungen (Sander et al. 2010)

<i>Kapillarveränderung</i>	<i>Definition</i>	<i>Krankheit</i>
<i>Ektasie</i>	Aufweitung am Scheitelpunkt oder im Verlauf eines Schenkels > 20µm	Scheitelektasien, typisch für Kollagenosen
<i>Megakapillare</i>	Aufweitung des Kapillarlumens >50µm	Pathognomonisch für SSc
<i>Hämorrhagie</i>	Extravasaler Nachweis von Erythrozyten/Hämosiderin	Entstehen oft aus Ektasien/Megakapillaren in Folge eines capillary leak
<i>Rarefizierung</i>	avaskuläre Zonen, Minderung der Kapillardichte (<9 Kapillaren/mm)	wahrscheinlich im Verlauf einer SSc
<i>Kaliberschwankungen</i>	Variabilität innerhalb eines Schenkels um > 50% des Lumens	Virusinfekte und Immunkomplexvaskulitiden
<i>Torquierungen</i>	mind. 2x Verdrehungen um die eigene Achse	Psoriasis vulgaris wenn alle Kapillaren betroffen sind, sonst Normvariante
<i>Büschelkapillare</i>	Mehrfache Verzweigungen einer Kapillare, Neoangiogenese	SSc (Spätform), Dermatomyositis, SLE, Overlap-Syndrom

Die Kapillarmikroskopie hat aktuell einen hohen diagnostischen und prognostischen Wert als Untersuchungsverfahren bei der SSc, sie kann mit hoher Wahrscheinlichkeit eine SSc ausschließen oder erkennen (Meli et al. 2002). Die Sensitivität und Spezifität liegt bei über 90%. In der Arbeit von Smith et al. aus 2011 konnte zudem gezeigt werden, dass eine Beurteilung der Kapillardichte in einem Feld pro Finger (D2 bis D5) an beiden Händen völlig ausreichend ist (F8 Score) und keine Nachteile gegenüber dem bis dahin propagierten F32 Score (4 Felder, 8 Finger) hat. Zeigen sich also die typischen Veränderungen wie Mega- oder Büschelkapillare in Verbindung mit einer Rarefizierung im Kapillarbild, ist das Vorliegen einer SSc sehr wahrscheinlich. Megakapillaren sind dabei eher in der Frühform und in der „aktiven“ Phase der SSc zu sehen, eine beginnende Rarefizierung der Kapillardichte kommt meist in der „aktiven“ Phase vor, während eine deutlich Minderung der Kapillardichte und Neoangiogenese (Büschelkapillare) als Ausdruck von Reparaturmechanismen der Spätphase zuzuordnen sind (Cutolo et al. 2010).

Da die Ausbildung von digitalen Ulcerationen auf dem Boden der bereits oben erwähnten Angiopathie eine häufige Komplikation bei Patienten mit systemischer Sklerose ist, wurde zur besseren Einschätzung des Ulcerationsrisikos der ‚capillaroscopic skin ulcer index‘ (CSURI) entwickelt (Sebastiani et al. 2009). Es konnte eine Korrelation zwischen verminderter Kapillardichte, erhöhter Anzahl der Megakapillaren, maximalem Kapillardurchmesser und dem Auftreten von Ulcerationen aufgezeigt werden.

Eine weitere Einteilung, in die kapillarmikroskopische Veränderungen allerdings keinen Einzug gehalten haben, ist der „Medsker disease Severity Score“ (MDSS). Hiermit soll die Schwere der Organbeteiligung ermittelt werden. Ein Gesamtscore, über welchen die verschiedenen Organbeteiligungen zusammengefasst werden existiert leider nicht. Medsker selbst sieht diese Zusammenfassung eher als ein Gerüst zur Weiterentwicklung mit dem Ziel einer differenzierten Einschätzung der Krankheitsschwere (Medsker et al. 1999). Smith et al. verglichen 2012 das Maß der Organbeteiligung mittels des eben erwähnten MDSS mit dem Stadium der kapillarmikroskopischen Veränderungen. Hierbei lies sich eine Verbindung zwischen pathologischem Kapillarmuster und zunehmenden Risiko eine vaskuläre und pulmonale Beteiligung zu entwickeln nachweisen. Es wäre zu überlegen, ob auf dieser Datengrundlage eine Erweiterung des Scores um die Kapillarmikroskopie zur besseren Risikoabschätzung sinnvoll wäre.

Eine weitere Möglichkeit, eine bereits diagnostizierte systemische Sklerose bezüglich ihrer aktuellen Krankheitsaktivität einzuschätzen, bietet der Valentini-Aktivitätsscore. Insgesamt 10 Variablen werden hier in unterschiedlicher Wertigkeit zusammengefasst. Es werden der RSS, die Zunahme des Bindegewebes, digitale Nekrosen, eine subjektive Einschätzung des Patienten bezüglich der Progredienz der Hautbeteiligung, der vaskulären Manifestation und der kardiopulmonalen Manifestation zusammengetragen. Zusätzlich bewertet man die Schwellung von Gelenken, die diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO), die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) und eine Komplementverminderung (Hudson et al. 2007). Die kapillarmikroskopischen Veränderungen finden auch hier keine Berücksichtigung.

Dem entgegen spielt beim „Prognostic Index for Nailfold Capillaroscopic Examination, PRINCE“ (Ingegnoli et al. 2008) die Kapillarmikroskopie die entscheidende Rolle. Dieser Index schätzt mit Hilfe der Kapillarmikroskopie das Risiko ein, mit dem ein Patient mit isoliertem, also primärem RP im weiteren Verlauf an einer Kollagenose erkrankt (lcSSc, dcSSc, SLE, MCTD). Es konnte aufgezeigt werden, dass Patienten mit einem isolierten RP und gleichzeitigem Auftreten von Megakapillaren, Hämorrhagien und verminderter Kapillardichte ein signifikant erhöhtes Risiko haben, innerhalb von 2 Jahren an einer Kollagenose zu erkranken. Besonderes prognostisches Gewicht hatte hierbei eine Reduktion der Kapillardichte auf einen Wert von unter 7 Kapillaren/mm.

2. Fragestellung

Die frühzeitige Diagnose und ätiopathogenetische Zuordnung einer PAH ist auf Grund ihrer unspezifischen Symptome wie Dyspnoe, Abgeschlagenheit oder Müdigkeit sowie der multifaktoriellen Ursachen schwierig. Oftmals wird die PAH erst im NYHA Stadium III-IV entdeckt (Ahmadi-Simab, Gross 2006).

Es wäre allerdings auf Grund der hohen Mortalität bei einer Lungenbeteiligung gerade im Rahmen einer SSc wünschenswert, ein valides Frühdiagnostikum zur Hand zu haben, um ein Fortschreiten der Umbauprozesse im pulmonalen Gefäßbett zu vermindern und eine irreversible Erhöhung des Druckes im Lungenkreislauf mit rechtsventrikulärer Dekompensation zu verhindern (Ahmadi-Simab, Gross 2006).

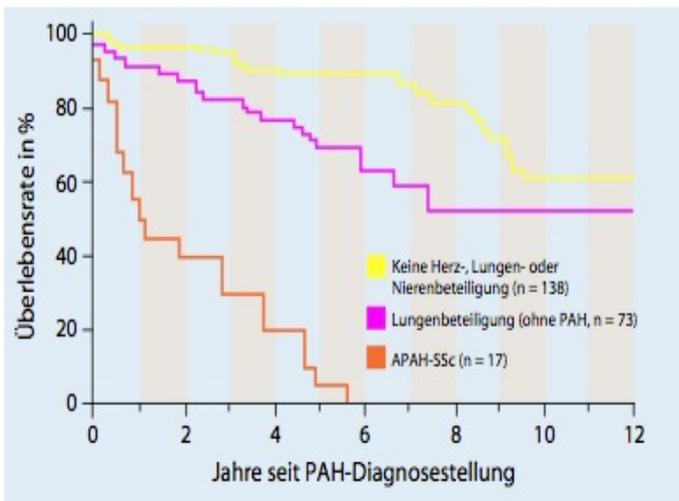


Abb. 10: Überlebensrate bei SSc Patienten mit und ohne PAH; Basierend auf Ahmadi-Simab K, Gross WL. *Z Rheumatol* 2006; 65: S. 298. © Springer Science + Business Media 2006, Abbildung durch den Verlag freigegeben.

Vor dem Hintergrund dieser Tatsachen fragte sich bereits Carol Black in 2005: „Pulmonary arterial hypertension: Are we doing enough to identify systemic sclerosis patients at high risk of this rare condition?“. Einen Ansatz dieses Problem anzugehen, findet sich in der Arbeit von Hofstee et al. aus 2008. Es wird unter anderem

geschlussfolgert, dass kapillarmikroskopische Veränderungen grundsätzlich in direktem Zusammenhang mit dem Auftreten einer PAH stehen. Diese Arbeit möchte hinterfragen, ob die bei der Diagnostik der Kollagenosen bewährte Methode der Kapillarmikroskopie tatsächlich eine Möglichkeit bietet, dieses Verfahren auch in der Diagnostik der PAH anzuwenden. Durch vergleichende kapillarmikroskopische Untersuchungen zwischen Patientengruppen mit verschiedenen PAH auslösenden Grunderkrankungen soll die diagnostische Wertigkeit dieser Untersuchungsmethode eingeschätzt und gegebenenfalls in den o.a. Algorithmus der ERS (Abb. 3) integriert werden. Sollte sich die Kapillarmikroskopie, wie in der Arbeit von Hofstee et al. vermutet, als ein weiterer Baustein in der Diagnostik der PAH bewähren, so wäre dies eine schnelle, kostengünstige und einfache Methode, um mit ihrer Hilfe eine PAH frühestmöglich diagnostizieren und schlussendlich auch therapieren zu können.

Zusätzlich fällt auf, dass in der Literatur immer wieder vor allem weibliche Patienten mit Raynaud-Phänomen und z.T. sogar sklerosetypischen Kapillarmustern in die Gruppe der Patienten mit idiopathischer pulmonaler Hypertonie kategorisiert werden (Greidinger et al. 2001). Diese Konstellation lässt an eine Kollagenose als eigentliche Grunderkrankung denken und es stellt sich die Frage, ob die Kapillarmikroskopie dazu beitragen kann, diese Patienten zukünftig herauszufiltern und der richtigen Grunderkrankung zuzuordnen.

Es sollen zusammenfassend also 2 Fragen beantwortet werden:

1. Ist die Kapillarmikroskopie ein geeignetes Untersuchungsverfahren, um eine PAH zu diagnostizieren?
2. Kann die Kapillarmikroskopie dazu beitragen, zwischen den verschiedenen Ursachen einer PAH zu unterscheiden?

3. Patienten und Methoden

Im Rahmen dieser klinischen Querschnittsstudie wurden in der Justus Liebig Universität Gießen (JLU) insgesamt 123 Patienten im Zeitraum von 03/2011 bis 08/2012 mit Hilfe der Kapillarmikroskopie untersucht. Rekrutiert wurden die Patienten entweder von der internistischen Station 2.1 der JLU Gießen, aus der pneumologischen Ambulanz der JLU Gießen oder aus der rheumatologischen Abteilung der Kerckhoff Klinik in Bad Nauheim.

Jeder Proband wurde unmittelbar vor der Untersuchung über die Methode der Kapillarmikroskopie und das Ziel der Studie in schriftlicher, mündlicher und patientenverständlicher Form aufgeklärt. Anschließend an das Gespräch bestätigten sowohl Teilnehmer als auch Untersucher den Aufklärungsablauf durch die jeweilige Unterschrift auf dem Aufklärungsbogen.

Eingeschlossen wurden Patienten, welche an einer der folgenden Krankheiten leiden, die eine P(A)H zur Folge hatten. Zusätzlich wurde eine Vergleichsgruppe mit SSc ohne pulmonalen Hypertonus untersucht.

- ✓ COPD-PH
- ✓ ctePH
- ✓ iPAH
- ✓ LHDPH
- ✓ SSc-PAH
- ✓ SSc

Weiter mussten bei den Gruppen mit pulmonaler Hypertonie folgende Einschlusskriterien erfüllt sein:

1. mittlerer pulmonalarterieller Druck ≥ 25 mmHg (in der Vorgeschichte mittels Rechtsherzkatheter bestimmt), bzw.
2. kalkulierter systolischer Pulmonalarteriendruck ≥ 36 mmHg in Ruhe und/oder
3. Flussgeschwindigkeit über der Tricuspidalklappe $\geq 2,8$ m/Sek.
4. Anstieg des mittleren pulmonal-arteriellen Druckes unter Belastung ≥ 20 mmHg (jeweils durch Stress-Echokardiografie in der Vorgeschichte).

Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen:

1. der kalkulierte pulmonalarterielle Druck $\leq 36\text{mmHg}$ in Ruhe und/oder
2. die Flussgeschwindigkeit über der Tricuspidalklappe $\leq 2,8\text{m/Sek.}$ (jeweils durch Echokardiografie ermittelt) war.
3. eine Einnahme von Medikamenten erfolgt war, welche eine PAH zur Folge haben können.
4. eventuell andere Ursachen bestanden, die eine PAH auslösen können (tumoröse Okklusionen, angeborene Herzfehler).
5. wenn ≤ 5 der zu beurteilenden Finger untersucht werden konnten, auf Grund von schlechter Bildqualität oder Amputationen im Rahmen SSc bedingter Ulzerationen.
6. eine invasive Beatmung oder eine Langzeit-O₂-Therapie bestand

Allerdings stellte sich während der Studie heraus, dass aufgrund von patientenbezogenen Umständen wie Hyperkeratosen, Nagelpflege, Nagellack o.ä. nur durchschnittlich 3,12 Bilder pro Proband von 3 verschiedenen Fingern ausgewertet werden konnten. Diese Bilder genügten allerdings einem hohen Qualitätsanspruch, so dass ein neuer Standard von ≥ 3 Bildern im Verlauf der Untersuchungen festgelegt wurde. Zudem wurde die Beurteilungsqualität angehoben, indem zwei unabhängige Untersucher die Bilder ohne Kenntnis des Patienten auswerteten. Insgesamt sind deutlich mehr als 5 Bilder/Patient archiviert worden nach dem Schema und im Sinne des F8 Scores (Smith et al. 2011).

Bei allen eingeschlossenen Patienten war die angegebene Diagnose anamnestisch, klinisch und ggf. laborchemisch gesichert. Ob in den einzelnen Gruppen eine PAH vorlag, wurde bereits vorher unabhängig von unserer Studie mittels invasiver Pulmonalarteriendruckmessung (mPAP) und Echokardiografie (sPAP) bestimmt.

Das Ethikvotum der Ethikkommission des Fachbereiches Medizin der Justus-Liebig Universität Gießen liegt ordnungsgemäß vor (AZ.:79/11).

3.1 Untersuchungsablauf und Hardware

Die Untersuchung fand in einem Raum der pneumologischen Ambulanz der JLU Gießen oder der rheumatologischen Abteilung der Kerckhoff Klinik in Bad Nauheim bei konstanter Zimmertemperatur statt.

Nach der Aufklärung und der Eingabe der Patientendaten in das Programm „Videocap DS medica“ legte der zu untersuchende Proband in sitzender Position zunächst die rechte Hand mit der volaren Seite auf den mit Papiertüchern unterlegten Tisch.



Abb. 11: Untersuchungsplatz in der pneumologischen Ambulanz der JLU-Gießen

Anschließend wurde auf die Nagelfalz der Finger D2 bis D5 zur besseren Darstellung jeweils ein Tropfen Walnussöl aufgetragen. Der Daumen eignet sich auf Grund der Hautdicke nicht zur kapillarmikroskopischen Untersuchung.

Beginnend am Zeigefinger wurde das Mikroskop nun in einem Winkel von 45° - 90° im Bereich der Nagelfalz platziert. Es erfolgte dann von radial nach ulnar der Versuch der Darstellung von insgesamt 4 repräsentativen Kapillarbereichen pro Finger auf dem parallel geschalteten Bildschirm (F32 Score, Smith et al. 2011). Hierbei wurde die Bildschärfe manuell durch den Feintrieb angepasst. Danach erfolgte das gleiche Procedere an der linken Hand.

Für jeden einzelnen Patienten wurden so kapillarmikroskopisch die Anzahl und die Konfiguration der Endkapillaren der Nagelfalz der Finger D2-D5 beider Hände bewertet, soweit dies untersuchungstechnisch möglich war. Nur das qualitativ hochwertigste Bild des jeweiligen Fingers ist beurteilt und ausgewertet worden (F8 Score). Im Durchschnitt konnten 3,12 Bilder pro Patient ausgewertet werden, jeweils 1 Bild von mindestens 3 Fingern pro Patient.

Das verwendete Kapillarmikroskop „Videocap 3.0“ der Firma DS Medica aus Italien ermöglichte eine Darstellung der Kapillaren mit 200facher Vergrößerung (Produktbeschreibung auf www.videocap.it).



Abb. 12: Kapillarskop der Firma DS Medica (200x)

3.2 Erfasste Parameter und Software

Die unter den oben genannten Umständen gewonnenen Daten wurden nun mit Hilfe der Software „Videocap DS medica“ gespeichert und ausgewertet. Hierbei wurde über das qualitativ beste Bild eines Fingers ein Raster von 1mm Breite und Höhe gelegt. Innerhalb dieses Bereiches wurden die Kriterien Kapillardichte, Durchmesser des venösen und arteriellen Schenkels und des Apex, Gesamtkapillardurchmesser, sowie die Anzahl an Kaliberschwankungen, Ektasien, Elongationen, Torquierungen, Neoangiogenesen, Megakapillaren und Hämorrhagien erfasst.

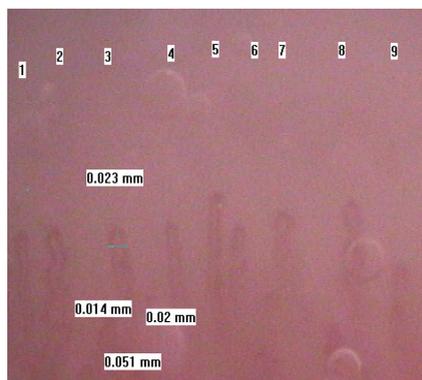


Abb 13: exemplarische Darstellung einer Kapillarvermessung nach beschriebenem Schema.

Zusätzlich wurden weitere aktuelle, klinische Parameter des jeweiligen Patienten festgehalten. Hierbei dienten vorliegende Arztbriefe und das „KAOS“ Datensystem der JLU Gießen als Quelle.

- m(mean)PAP (mmHg, invasiv mittels Rechtsherzkatheter (RHK) bestimmt)
- s(systolisch)PAP (mmHg, echokardiographisch bestimmt)
- Dyspnoe-Stadium n. d. New York Heart Association (NYHA)
- DLCO (% , Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid)
- 6MWT (m, Strecke im 6 Minuten Gehstest)

All diese Werte und Daten wurden zuerst in einer Excel Tabelle zusammengetragen und anschließend mit der Software „Graph pad prism 6“ (Graphpad Software, inc., La Jolla California 92037 USA) ausgewertet.

3.3 Statistik

Zur Kollektivbeschreibung wurde deskriptive Statistik angewendet. Die Fallzahl (N=123) ermöglichte die Testung der Daten auf Normalverteilung mit Hilfe des D'Agostino-Pearson Tests.

Zur statistischen Aufarbeitung der Daten wurde als Zweistichprobentest der unpaare t-Test verwendet. Zum Vergleich mehrerer Kohorten wurden Varianzanalysen mittels ANOVA (Analysis of variance) durchgeführt. Aussagen bezüglich Spezifität und Sensitivität wurden mit Hilfe der ROC-(Receiver Operating Characteristic) Analyse getroffen. Das Signifikanzniveau wurde wie folgt eingestuft: $p > 0,05$ nicht signifikant (n.s.), $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***) und $p < 0,0001$ (****). Korrelationen wurden mit Hilfe von linearen Regressionsanalysen bestimmt.

3.4 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte mit Hilfe der Online-Bibliothek der „Asklepiosklinik Lich“ sowie mittels „PubMed“.

4. Ergebnisse

Die Daten der folgenden Tabellen wurden im Zeitraum 03/2011 bis zum 08/2012 von insgesamt 123 Patienten erhoben. 77 Probanden waren weiblich und 46 männlich. Das Gesamtdurchschnittsalter betrug 64,34 ($\pm 11,65$) Jahre.

13 Patienten waren an einer COPD-PH, 27 an einer ctePH, 25 an einer iPAH, 16 an einer LHDPH und 42 an einer SSc erkrankt. Von den 42 SSc-Patienten litten 16 zum Untersuchungszeitpunkt an einer PAH. Zusätzlich wurden die Daten von 10 gesunden Patienten als Kontrollgruppe erhoben. In dieser Kohorte waren 8 weibliche und 2 männliche Probanden (4:1). Das Durchschnittsalter dieser Gruppe betrug 57,3 ($\pm 18,3$) Jahre. Gesondert zu erwähnen ist die Tatsache, dass 5 von den 16 SSc-PAH Patienten (31,25%) zwar an einer SSc mit begleitender PAH litten, aber dabei keine typische Hautbeteiligung festzustellen war (Sclerosis sine Scleroderma (ssSSc)). Der RSS betrug bei diesen Patienten also je 0 Punkte.

In der nachfolgenden Tabelle 6 sind die erhobenen klinischen Parameter in Form von Mittelwerten und Standardabweichungen dargestellt. Nur die NYHA Stadien sind mit Hilfe des Medians festgehalten.

Die Patienten mit SSc waren durchschnittlich jünger und häufiger weiblich.

Der mittels Rechtsherzkatheter bestimmte pulmonal-arterielle Druck (mPAP) war in allen Gruppen mit P(A)H pathologisch erhöht, ohne dass sich zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede gezeigt hätten. Den niedrigsten mPAP-Wert bot die Gruppe mit LHDPH (36,64; 10,79 mmHg), den höchsten die Gruppe, der an iPAH (42,95; 12,77 mmHg) erkrankten Patienten. Die durch eine Echokardiographie bestimmten sPAP Werte waren in allen Gruppen ebenfalls erhöht, in der SSc-non-PAH Gruppe (33,27; 8,98mmHg) allerdings nur grenzwertig. Alle Gruppen mit P(A)H zeigten im Median ein NYHA Stadium 3. Die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO %) war in der COPD-PH Gruppe mit (26,64 \pm 17,8 %) am niedrigsten, aber auch in allen anderen Gruppen deutlich vermindert. Ganz ähnlich Ergebnisse finden sich für den 6 Minuten Gehstest (6MWT), auch hier hatten die Patienten mit einer COPD-PH die schlechtesten Werte (248,5 \pm 123,1m), ohne dass es hier allerdings zu signifikanten Unterschieden zwischen den Kohorten kam.

Tabelle 6.: Patientenmerkmale und klinische Parameter

	<i>Gesamt</i>	<i>COPD- PH</i>	<i>ctelPH</i>	<i>IPAH</i>	<i>LHDPPH</i>	<i>SSc-PAH</i>	<i>SSc-non PAH</i>	<i>SSc-total</i>
Patientenzahl (N)	123	13	27	25	16	16	26	42
Alter; Jahre (MW±SD)	64,34 (11,65)	63,23 (10,66)	63,78 (14,30)	67,48 (12,79)	69,31 (8,26)	62,50 (9,49)	55,08 (13,02)	57,90 (12,23)
weibl. Geschlecht (N) Verhältnis (Frau/Mann)	77 1,7:1	4 0,4:1	18 2:1	15 1,5:1	6 0,6:1	14 7:1	20 3,3:1	34 4,25:1
mPAP;mmHg (MW±SD)	39,01 (11,01)	36,90 (7,08)	40,65 (12,14)	42,95 (12,77)	36,64 (10,79)	38,69 (11,66)	n.e.	38,69 (11,66)
sPAP;mmHg (MW±SD)	59,35 (23,89)	65,00 (25,58)	59,26 (24,95)	68,48 (27,16)	58,43 (20,79)	66,46 (18,48)	33,27 (8,98)	45,60 (20,86)
NYHA (Median)	3	3	3	3	3	3	1,5	2
DLCO; % (MW±SD)	49,68 (17,68)	26,64 (17,8)	55,74 (15,02)	54,86 (15,82)	51,08 (15,75)	39,69 (14,22)	71,07 (20,9)	60,07 (24,01)
6MWT;Meter (MW±SD)	325,5 (126,7)	248,5 (123,1)	385,4 (74,72)	323,8 (156,8)	322,2 (161,8)	347,8 (117,1)	n.e.	347,8 (117,1)

PAP, pulmonary arterial pressure (m=mean, Rechtsherzkatheter, s=systolic, Echokardiografie); NYHA, New York Heart Association; DLCO, diffusing capacity for carbon monoxide; 6MWT, 6 minute walk test; die Daten sind als Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (SD) in Klammern angegeben, Ausnahme: NYHA.

Vergleicht man die klinischen Parameter über die Kohorten hinweg mittels einer Varianzanalyse (ANOVA, Analysis of Variance), so ergeben sich die in Tabelle 7 aufgeführten Ergebnisse.

Signifikante Unterschiede ergeben sich bezüglich des Alters (SSc-Gruppe) und der DLCO (COPD-PH-Gruppe).

Keine signifikanten Unterschiede finden sich über alle Kohorten hinweg in Bezug auf die mPAP, sPAP und 6 MWT-Werte. Die in Tabelle 6 angegebenen sPAP Werte für die Gruppe SSc-non-PAH wurden in die ANOVA nicht mit einbezogen, da dies die einzige Kohorte ohne PAH war und die Werte deshalb erwartungsgemäß nur leichtgradig und nicht sicher pathologisch erhöht waren.

Tabelle 7: Signifikanzniveaus der klinischen Parameter (ANOVA)

	<i>P value</i>	<i>P value summary</i>
<i>Alter</i>	<i>0,0035</i>	**
<i>mPAP</i>	<i>0,5222</i>	<i>n.s.</i>
<i>sPAP</i>	<i>0,6724</i>	<i>n.s.</i>
<i>DLCO</i>	<i><0,0001</i>	****
<i>6MWT</i>	<i>0,0527</i>	<i>n.s.</i>

PAP, pulmonary arterial pressure (m=mean, Rechtsherzkatheter, s=systolic, Echokardiografie); DLCO, diffusing capacity for carbon monoxide; 6MWT, 6 minute walk test

Tabelle 8 gibt die kapillarmikroskopisch bestimmte Kapillardichte, sowie die Kapillarweiten wieder. Insgesamt entsprachen 386 Bilder der 123 Patienten den Qualitätsanforderungen an Schärfe und Auflösung und konnten ausgewertet werden. Das entspricht im Durchschnitt 3,12 Bildern pro Patient. Von jedem Patienten konnten mindestens 3 Bilder von 3 unterschiedlichen Fingern beurteilt werden.

Besonders auffällig ist hier gegenüber den anderen Gruppen eine signifikante Verminderung der Kapillardichte (KD) bei Patienten, die an einer SSc (4,68 Kapillaren/mm) erkrankt sind. Diese Rarefizierung ist in der SSc-non-PAH Gruppe (4,62 Kapillaren/mm) und auch in der SSc-PAH Gruppe (4,76 Kapillaren/mm) nahezu gleich stark ausgeprägt. In den anderen Kohorten gibt es untereinander keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Kapillardichte. Die wenigsten Kapillaren pro mm boten die Patienten mit einer ctePH (9,2; 95%-CI 8,6-9,8), während die COPD-PH-Patienten die höchste Kapillardichte mit 10,2 (95%-CI 9,2-11,7) aufwiesen.

Die maximalen, durchschnittlichen Kapillarabmessungen von afferentem Schenkel (arteriell, 41,89 μ m), efferentem Schenkel (venös, 56,19 μ m), Apex (60,02 μ m) und Gesamtdurchmesser (126,4 μ m) waren in der SSc „total“ Gruppe signifikant größer, als in allen anderen Gruppen. Zwischen der SSc-non-PAH und der SSc-PAH Kohorte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Kapillarweiten.

Analog zur Kapillardichte sind auch im Vergleich der Gruppen mit COPD-PH, ctePH, iPAH und LHDPH die gemessenen Werte der Kapillaraufweitung ohne den Nachweis eines statistisch relevanten Unterschiedes. Die größten Kapillaren boten hierbei bezüglich des arteriellen Schenkels (14,1 μ m), des venösen Schenkels (17,57 μ m) und des Apex (22,57 μ m) die Patienten mit ctePH, nur beim Gesamtdurchmesser waren die Kapillare der COPD-PH Patienten am weitesten (43,58 μ m).

Tabelle 8: Kapillardichte und Kapillarabmessungen

	<i>COPD- PH</i>	<i>clePH</i>	<i>iPAH</i>	<i>LHDPH</i>	<i>ANOVA</i>	<i>SSc-PAH</i>	<i>SSc-non PAH</i>	<i>SSc-total</i>
<i>KD</i> <i>(Kapillardichte, Kapillaren/mm)</i> <i>(CI 95%)</i>	<i>10,41</i> <i>(9,154- 11,67)</i>	<i>9,201</i> <i>(8,577- 9,826)</i>	<i>9,636</i> <i>(9,123- 10,15)</i>	<i>9,799</i> <i>(8,97- 10,63)</i>	<i>n.s.</i>	<i>4,761</i> <i>(3,746- 5,776)</i>	<i>4,622</i> <i>(4,010- 5,235)</i>	<i>4,675</i> <i>(4,160- 5,191)</i>
<i>Weite art. (µm)</i> <i>(CI 95%)</i>	<i>13,74</i> <i>(11,76- 15,71)</i>	<i>14,10</i> <i>(12,87- 15,33)</i>	<i>13,8</i> <i>(12,29- 15,31)</i>	<i>13,29</i> <i>(11,55- 15,03)</i>	<i>n.s.</i>	<i>42,74</i> <i>(32,38- 53,09)</i>	<i>41,37</i> <i>(31,70- 51,04)</i>	<i>41,89</i> <i>(35,01- 48,78)</i>
<i>Weite ven. (µm)</i> <i>(CI 95%)</i>	<i>17,12</i> <i>(14,32- 19,93)</i>	<i>17,57</i> <i>(6,14- 19,00)</i>	<i>17,05</i> <i>(15,11- 18,98)</i>	<i>16,18</i> <i>(14,34- 18,02)</i>	<i>n.s.</i>	<i>55,42</i> <i>(41,3- 69,45)</i>	<i>56,67</i> <i>(43,54- 69,80)</i>	<i>56,19</i> <i>(46,85- 65,53)</i>
<i>Weite apex (µm)</i> <i>(CI 95%)</i>	<i>20,37</i> <i>(17,87- 22,87)</i>	<i>22,57</i> <i>(20,47- 24,67)</i>	<i>20,4</i> <i>(18,62- 22,19)</i>	<i>19,19</i> <i>(17,18- 21,20)</i>	<i>n.s.</i>	<i>60,82</i> <i>(44,70- 76,93)</i>	<i>59,53</i> <i>(47,63- 71,42)</i>	<i>60,02</i> <i>(50,86- 69,18)</i>
<i>Weite total (µm)</i> <i>(CI 95%)</i>	<i>43,58</i> <i>(38,25- 48,90)</i>	<i>42,99</i> <i>(40,75- 45,23)</i>	<i>42,30</i> <i>(38,91- 45,69)</i>	<i>40,39</i> <i>(36,53- 44,26)</i>	<i>n.s.</i>	<i>127,0</i> <i>(100,5- 153,6)</i>	<i>125,9</i> <i>(100,5- 151,4)</i>	<i>126,4</i> <i>(108,4- 144,4)</i>

Alle Daten in Mittelwerten, 95% Konfidenzintervall (CI) in Klammern; ANOVA, Varianzanalyse der ersten 4 Gruppen.

In Tabelle 9 werden die Kapillardichte und Abmessungen zwischen der SSc-Total-Gruppe und den anderen 4 Gruppen (COPD-PH, ctePH, iPAH, LHDPH) mittels ANOVA untereinander verglichen. Hier zeigt sich, dass über alle Messwerte hinweg ein deutlicher, signifikanter Unterschied zwischen den SSc Patienten mit verminderter Kapillardichte und aufgeweiteten Kapillaren auf der einen und den übrigen Gruppen auf der anderen Seite besteht.

Tabelle 9: Signifikanzniveaus der kapillarmikroskopischen Veränderungen (ANOVA)

	<i>P value</i>	<i>P value summary</i>
<i>KD</i>	<i><0,0001</i>	****
<i>arteriell</i>	<i><0,0001</i>	****
<i>venös</i>	<i><0,0001</i>	****
<i>apex</i>	<i><0,0001</i>	****
<i>gesamt</i>	<i><0,0001</i>	****

KD, Kapillardichte; arteriell, afferenter Schenkel; venös, efferenter Schenkel; apex, Kapillarspitze; gesamt, Gesamtdurchmesser; ANOVA, Varianzanalyse zwischen der SSc-Total Gruppe und den übrigen Gruppen (COPD, ctePH, iPAH, LHDPH)

Auch im Vergleich zu unserer gesunden Kontrollgruppe zeigt sich eine deutliche Rarefizierung der Kapillaren in Kombination mit einer Kapillaraufweitung. Im Schnitt finden sich 9,46 Kapillaren/mm mit einer Gesamtwerte von 37,6µm bei unseren gesunden Probanden. Beide Gruppen unterscheiden sich nicht bezüglich Alter und Geschlechterverteilung (Tabelle 10).

Die Gegenüberstellung der gesunden Gruppe mit den zusammengefassten Kohorten von COPD-PH, ctePH, iPAH und LHDPH (im Folgenden PAH „other“, N=81 genannt), ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Alters, Geschlechtes, der Gesamtkapillarweite und der Kapillardichte, allerdings zeigten sich die Kapillaren arteriell, venös und im Apexbereich in der PAH „other“ Gruppe im Vergleich zu den gesunden Probanden geweitet (Tabelle 11).

Tabelle 10: Kapillarmessungen bei gesunden Probanden und in der SSc-Kohorte

	<i>gesund N=10</i>	<i>SSc total N=42</i>	<i>t-Test</i>
Geschlecht (w/m)	4:1	4,25:1	n.s.
Alter (Jahre)	57,30 (18,3)	57,90 (12,23)	n.s.
KD (Kapillare/mm)	9,46 (8,014-10,91)	4,675 (4,160-5,191)	****
Weite arteriell (µm)	11,11 (8,570-13,65)	41,89 (35,01-48,78)	****
Weite venös (µm)	13,62 (10,47-16,77)	56,19 (46,85-65,53)	****
Weite apex (µm)	16,86 (12,45-21,27)	60,02 (50,86-69,18)	****
Weite total (µm)	37,60 (29,38-45,82)	126,4 (108,4- 144,4)	****

Tabelle 11: Kapillarabmessungen in der gesunden und in der PAH other Gruppe

	<i>gesund N=10</i>	<i>PAH other N=81</i>	<i>t-Test</i>
Geschlecht (w/m)	4:1	1,1:1	n.s.
Alter (Jahre)	57,30 (18,3)	65,93 (12,29)	n.s.
KD (Kapillare/mm)	9,46(8,014-10,91)	9,65 (9,29-10,0)	n.s.
Weite arteriell (µm)	11,11 (8,570-13,65)	14,34 (13,58-15,1)	**
Weite venös (µm)	13,62 (10,47-16,77)	17,06 (16,16-17,96)	*
Weite apex (µm)	16,86 (12,45-21,27)	20,88 (19,85-21,91)	*
Weite total (µm)	37,60 (29,38-45,82)	42,36 (40,75-43,97)	n.s.

In Tabelle 10 und 11: Alle Daten in Mittelwerten, 95% Konfidenzintervall (CI) in Klammern; Alter in Mittelwert und SD in Klammern.

Anhand der folgenden Darstellung werden die Signifikanzverhältnisse bezüglich der Kapillardichte noch einmal deutlich. Die Mediane der einzelnen Stichproben (Kohorten) wurden mittels des unpaaren t-Testes miteinander verglichen und im unten aufgeführten „Boxplot-Diagramm“ dargestellt. Hierbei zeigt sich die signifikant verminderte Kapillardichte bei Patienten mit SSc-PAH im Vergleich zu den anderen an P(A)H erkrankten Patientengruppen. Ein Unterschied zwischen der SSc-non-PAH und der SSc-PAH Gruppe konnte wie oben bereits erwähnt nicht festgestellt werden.

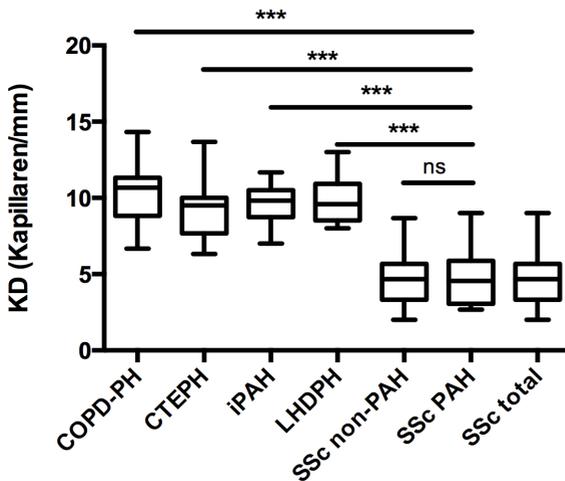


Abb. 14: graphische Darstellung der Kapillardichte (KD) im „Boxplot“; die „Boxen“ stellen die 25-75% Interquartile dar, die Horizontallinien in der Box illustrieren die Mediane, die „Antennen“ stehen für die maximalen und minimalen Werte einer jeden Gruppe

In Tabelle 12 sind alle qualitativen kapillarmikroskopischen Veränderungen aufgeführt. Die ersten 5 Gruppen wurden mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Testes verglichen. Alle Gruppen mit einem oder mehreren Werten = 0 (Kaliberschwankungen, Elongationen und Megakapillaren) sind nicht verwertbar (n.v.), allerdings ist der signifikante Unterschied bei den Megakapillaren zwischen der SSc-total-Kohorte und den restlichen Gruppen offensichtlich (105 vs. 0). Es finden sich zudem in der SSc-total-Gruppe deutlich mehr Ektasien, Megakapillaren und Neoangiogenesen als in den 4 anderen. Hämorrhagien treten bei COPD-PH und SSc Patienten ähnlich häufig auf, im Vergleich mit den anderen Gruppen ist die Anzahl an Einblutungen signifikant erhöht. Die SSc-PAH und die SSc-non-PAH Gruppen wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests verglichen. Auch hier sind in diesem Fall die Gruppen der Elongationen und der Torquierungen nicht verwertbar. Es finden sich insgesamt gesehen aber nur geringe Unterschiede in den Gesamtzahlen (Elongationen 4 vs. 0, Torquierungen 1 vs. 0). Im Bereich der Kaliberschwankungen, Ektasien, Neoangiogenesen, Megakapillaren und der Hämorrhagien zeigen sich teilweise sogar erhöhte Gesamtzahlen in der SSc-non-PAH Kohorte. Die Unterschiede sind allerdings nicht signifikant und auf den Mittelwert pro Patient und Bild umgerechnet nur noch marginal. Zwischen den SSc Patienten mit und ohne pulmonale Hypertonie ergeben sich also im Kapillarbild keinerlei Unterschiede.

Tabelle 12: Quantitative und qualitative Auswertung kapillarmikroskopischer Veränderungen

	<i>COPD-PH</i>	<i>ααPH</i>	<i>iPAH</i>	<i>LHDPH</i>	<i>SSc-totid</i>	<i>ANOVA</i>	<i>SSc-PAH</i>	<i>SSc-non PAH</i>	<i>Mann Whitney</i>
Kaliberschwankungen	0 0,02 (0,07)	1 0,02 (0,07)	2 0,04 (0,14)	0	5 0,04 (0,11)	n.v. 0,46	2 0,04 (0,11)	3 0,04 (0,11)	n.s.
Ektasien	26 0,6 (0,75)	48 0,68 (0,69)	43 0,45 (0,58)	35 0,58 (0,92)	166 1,32 (0,82)	****	59 1,14 (0,79)	107 1,42 (0,84)	n.s.
Elongationen	0	3 0,03 (0,09)	3 0,02 (0,08)	0	4 0,04 (0,13)	n.v. 0,45	4 0,11 (0,19)	0	n.v.
Torquierungen	18 0,39 (0,52)	31 0,34 (0,42)	49 0,65 (0,89)	18 0,38 (0,58)	1 0,03 (0,12)	****	1 0,08 (0,19)	0	n.v.
Neoangiogenese	3 0,08 (0,2)	3 0,04 (0,14)	3 0,04 (0,2)	1 0,06 (0,25)	29 0,23 (0,39)	*	15 0,31 (0,48)	14 0,18 (0,33)	n.s.
Megakapillare	0	0	0	0	105 1,19 (0,95)	n.v. ****	51 1,06 (0,85)	54 1,27 (1,02)	n.s.
Hämorrhagien	26 0,56 (1,14)	11 0,16 (0,28)	11 0,11 (0,32)	3 0,06 (0,18)	47 0,45 (0,57)	**	15 0,49 (0,65)	32 0,42 (0,53)	n.s.

Auf eine Kapillarqualität bezogen: Zeile 1: Absolutzahl; Zeile 2 Mittelwert pro Patient und pro Bild, Zeile 3: Standardabweichung in Klammern, n.v.=nicht verwertbar auf Grund der Nullwerte.

In Abbildung 15 erfolgt die grafische Darstellung bezüglich der Effizienz der KD im Hinblick auf die Wertigkeit einer verminderten Kapillardichte hinsichtlich der Differenzierung zwischen unterschiedlichen PAH Formen.

Die ROC-Analyse (receiving operator curve) zeigt eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 97,7% für einen definierten „cut off“-Wert von 7 Kapillaren/mm, wenn eine Unterscheidung zwischen SSc-PAH und anderen Grunderkrankungen, die eine P(A)H nach sich ziehen, getroffen werden soll.

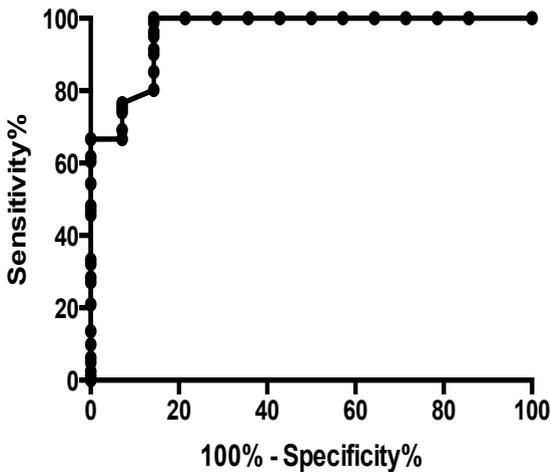


Abb. 15: ROC-Kurve zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität der Kapillardichte als Unterscheidungskriterium zwischen SSc-PAH und anderen Formen der P(A)H.

PAH „other“ 81, SSc PAH 16; $p < 0,0001$, 'AUC 0,9608, Standardfehler 0,027, 95%-CI 0,91-1,0.

Aus der folgenden Abbildung einer linearen Regressionsanalyse wird deutlich, dass ein höherer pulmonal-arterieller Druck (m oder sPAP) weder bei der SSc, noch bei der iPAH mit einer Verminderung der Kapillardichte einhergeht:

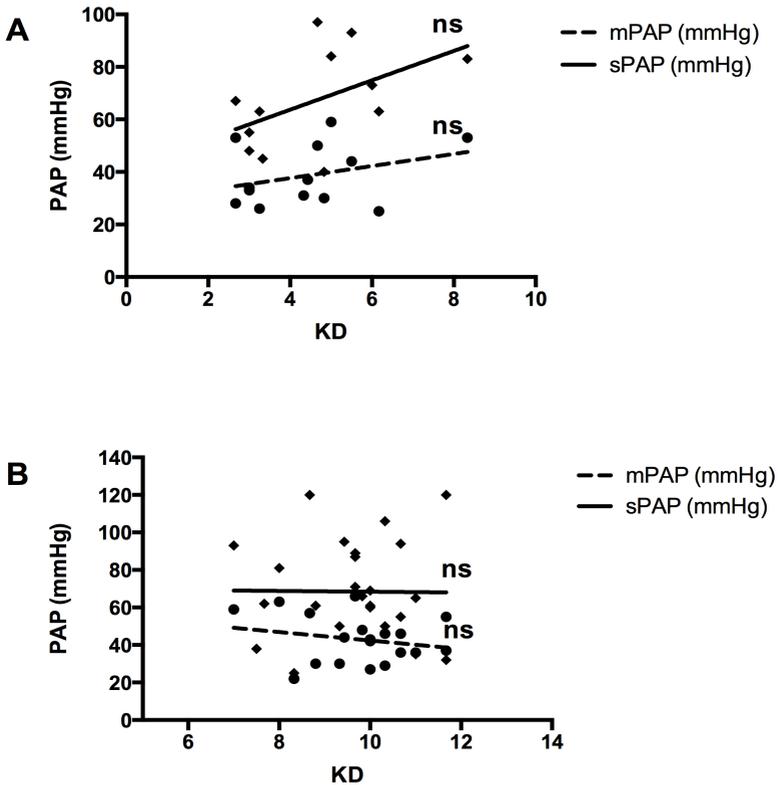


Abb. 16

A: Korrelationsanalyse zwischen dem pulmonal-arteriellem Druck (PAP, auf der y Achse) und der Kapillardichte (KD auf der x Achse) für SScPAH

Rauten zu sPAP 12 Werte, Punkte zu mPAP 12 Werte von 16 insgesamt, missing data: jeweils 25%

r^2 mPAP: 0,102, p 0,286; r^2 sPAP: 0,269, p 0,069

B: Korrelationsanalyse zwischen dem pulmonal-arteriellem Druck (PAP, auf der y Achse) und der Kapillardichte (KD auf der x Achse) für iPAH

Rauten zu sPAP 22 Werte, Punkte zu mPAP 18 Werte von 25 insgesamt, missing data: 12% bzw 28%

r^2 mPAP: 0,046 p : 0,378; r^2 sPAP: <0,001 p : 0,964

5. Diskussion

5.1 Kapillarmikroskopie zur Diagnostik einer PAH

Wie auch die Daten dieser Studie belegen, ist die Kapillarmikroskopie zweifelsohne ein etabliertes Diagnoseverfahren für die SSc mit hoher Sensitivität und Spezifität (Avouac et al. 2011). Ein entsprechendes Sklerodermie-typisches Muster findet sich in über 90% der Fälle (Meier et al. 2012). Die Kapillardichte bei den 42 SSc Patienten dieser Studie war mit 4,68/mm signifikant vermindert bei deutlicher Elongation der Gesamtkapillaren auf im Schnitt 126,4µm. Eine Rarefizierung der Kapillardichte und die Aufweitung der Kapillaren bei Patienten mit systemischer Sklerose bis hin zu den pathognomonischen Megakapillaren ist typisch und auch schon mehrfach in anderen Arbeiten belegt worden (Smith et al. 2010), (Cutolo et al. 2010).

Da die kapillarmikroskopische Untersuchung einfach, schnell und kostengünstig durchzuführen ist, wäre es von alltäglichem, praktischem Nutzen, wenn sie auch zur Differentialdiagnostik einer PAH genutzt werden könnte. Gerade vor dem Hintergrund der hohen Mortalität, die mit einem pulmonalen Hypertonus einhergeht, wäre die Kapillarmikroskopie ein wertvolles Frühdiagnostikum, um möglichst vor dem Auftreten einer irreversiblen Schädigung der Lungenstrombahn eine adäquate Therapie einleiten zu können.

Bezüglich der pathologischen Vorgänge im Rahmen einer SSc bestehen zwischen der peripheren und pulmonalen Vaskulopathie einige Gemeinsamkeiten. So spielt z.B. das bereits unter 1.1.3 und 1.2.4 erwähnte ET1 sowohl in den peripheren Gefäßen, als auch in der Lungenstrombahn eine wichtige Rolle. Legt man zu Grunde, dass der Pathomechanismus im Bereich der Lunge vor allem im Rahmen einer SSc insgesamt vaskulär geprägt ist und diese Vorgänge auch systemisch eine Rolle spielen, könnte ein Zusammenhang zwischen Auftreten von peripheren Veränderungen im Bereich der Nagelfalz-Kapillaren und der Schwere der Lungenbeteiligung vermutet werden.

Smith et al. 2012 konnten Daten gewinnen, welche diese Annahme unterstützen. Es wurde propagiert, dass ausgeprägte Veränderungen im Kapillarbild mit einem positiven Vorhersagewert für schwere vaskuläre und pulmonale Beteiligungen einhergehen. Die Ausprägung der Organbeteiligung wurde mit Hilfe des MDSS festgelegt und mit der Einteilung der Kapillarveränderung nach Maricq (1981) bei 66 Patienten in „normale“, „frühe“, „aktive“ und „späte“ Muster zum 1. Untersuchungszeitpunkt und nach 18-24

Monaten im „follow up“ verglichen. Ein differenzierter, quantitativer Vergleich von Kapillardichte, Ausmaß der Ektasien oder anderen pathologischen Veränderungen fand nicht statt, so dass keine Aussage zu einer eventuellen Korrelation zwischen z.B. der Kapillardichte und einer Lungenbeteiligung getroffen wurde. Zusätzlich bietet der MDSS keine Möglichkeit, eine PAH als Komplikation der Lungenbeteiligung klar zu quantifizieren, so dass hier im Sinne unserer Fragestellung keine klare Aussage zu treffen ist. Es wurde also kein Zusammenhang zwischen Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt an einer PAH litten und dem aktuellen Kapillarbild hergestellt, sondern nur die Kapillarmikroskopie als Biomarker zur Risikoeinschätzung zukünftiger Organbeteiligungen untersucht.

Im Rahmen der durchgeführten Studie an insgesamt 123 Patienten lassen sich Sklerodermie-typische Veränderungen im Kapillarbild von SSc-Patienten wie erwartet nachweisen. In der Gesamtkohorte der Sklerodermie-Patienten sind die Kapillaren aufgeweitet und die Kapillardichte ist mit 4,68/mm sowohl im Vergleich mit den anderen zusammengefassten P(A)H Kohorten (9,20-10,41/mm), als auch mit der gesunden Kontrollgruppe (9,46/mm) stark vermindert. Allerdings finden sich zwischen der SSc-PAH (4,76/mm) und der SSc-non-PAH Gruppe (4,62/mm) bezüglich dieser Parameter keine signifikanten Unterschiede. Es ist also anzunehmen, dass hierbei die Veränderungen im Kapillarbild vornehmlich als Folgen der systemischen Sklerose anzusehen sind und nicht in Korrelation mit der begleitenden PAH auftreten.

Die Kapillardichten bei allen anderen Gruppen, die mit einer P(A)H auslösenden Grunderkrankung assoziiert sind, sind den Messungen zu Folge im Normalbereich und im Vergleich mit der SSc Gruppe signifikant erhöht. Unabhängig von den Gemeinsamkeiten im Pathomechanismus der P(A)H bezüglich inflammatorischer Reaktionen oder endothelialer Dysfunktion und Unterschieden durch z.B. mechanische Komponenten bei der ctePH oder der LHDPH, finden sich also in keiner der anderen untersuchten Gruppen signifikante Kapillarrarefizierungen als Ausdruck eines pulmonalen Hochdrucks. Dies widerspricht der Annahme, dass die pulmonale Hypertonie selbst der Auslöser für höhergradige morphologische Veränderungen im Bereich der peripheren Mikrozirkulation sein könnte und so mit Hilfe der Kapillarmikroskopie zu detektieren wäre. Gerade die gewonnenen Ergebnisse der iPAH stehen somit in deutlichem Kontrast mit publizierten Daten (Hofstee et al. 2008). Dies wird später in der Diskussion nochmals aufgegriffen.

Auffällig ist allerdings, dass wie in Tabelle 11 dargestellt, die Kapillarweite zumindest im arteriellen, venösen und Apexbereich bei PAH „other“ Patienten (also COPD-PH, ctePH, iPAH, LHDPH) im Vergleich mit der gesunden Gruppe erhöht ist. Eine mögliche Erklärung wäre, dass bei einer hochgradigen PAH und einem manifesten Cor pulmonale ein Rückstau bis in die Peripherie des Gefäßsystems erfolgt und so die Kapillaren aufgeweitet werden. Hierfür spricht, dass bei Patienten mit COPD mittels einer Dopplerechokardiografie pathologische Flussprofile der V. cava inferior dargestellt werden können, die mit einer Sensitivität von 87% und einer Spezifität von 80% eine pulmonale Hypertonie diagnostizieren (Laaban et al. 1989).

Allerdings waren in unserer ctePH Gruppe mit den größten Kapillarabmessungen (14,1 μ m am arteriellen Schenkel, 17,57 μ m am venösen Schenkel und 22,57 μ m am Apex) die s- und mPAP Werte niedriger als z.B. in der iPAH Gruppe mit vergleichsweise geringeren Kapillarweiten (13,8 μ m am arteriellen Schenkel, 17,05 μ m am venösen Schenkel und 20,4 μ m am Apex).

Zusätzlich könnte die bei den meisten Patienten mit iPAH und ctePH angewendete medikamentöse (Kombinations-) Therapie aus Endothelinrezeptor-Antagonisten (z.B. Bosentan), Phosphodiesterase 5 (PDE5-) Inhibitoren (z.B. Sildenafil) und Prostanoiden (z.B. Iloprost) (Hoepfer et al. 2005) einen Einfluss auf die Kapillarweite ausüben. Alle genannten Medikamente wirken vasodilatativ. Bosentan beispielsweise gehört zur Standardtherapie der PAH (Rubin et al. 2002), zusätzlich vermindert es im Rahmen einer SSC das Auftreten von neuen digitalen Ulcera um bis zu 50% (Korn et al. 2004). Es wirkt somit sicherlich auch dilatierend und durchblutungsfördernd im Bereich der Mikrozirkulation und könnte eine mögliche Erklärung für die im Vergleich zu der gesunden Gruppe vergrößerten Kapillarabmessungen sein.

Bei Patienten mit einer COPD könnten diese Vorgänge durch die Standardtherapie mit β_2 -Adrenorezeptoragonisten (z.B. Salbutamol) ausgelöst werden. Es wäre vorstellbar, dass über die β_2 -Rezeptor-vermittelte Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur ein Rückstau in die Peripherie und somit eine Aufweitung der Kapillaren erfolgt. Ähnliche Mechanismen könnten bei der vasodilatativen Therapie mittels z.B. Angiotensin Converting Enzymhemmern (ACE Hemmer) zur Blutdruckkontrolle im Rahmen einiger Formen der Linksherzinsuffizienz wirken.

Um diese Frage abschließend zu klären, wären also weitere Untersuchungen und ggf. eine Vergleichsstudie zwischen Pulmonalhypertonikern mit z.B. einer

Gruppeneinteilung nach unterschiedlichen pulmonal-arteriellen Druckniveaus und/oder medikamentöser Therapie sinnvoll.

Da in der vorliegenden Arbeit die sPAP und mPAP Werte als Maß für die Schwere der pulmonalen Hypertonie über alle P(A)H Gruppen hinweg keine signifikanten Unterschiede aufwiesen, ist die verminderte Kapillardichte und die größere Kapillarweite in den SSc-Gruppen Folge der Kollagenose und nicht etwa Ausdruck eines höheren Druckniveaus in der Lungenstrombahn.

Zu ähnlichen Erkenntnissen gelangten Greidinger et al. 2001. Es wurden insgesamt 37 Patienten mit iPAH, 15 SSc-Patienten, von denen 8 an einer pulmonalen Hypertonie litten, und 13 gesunde Probanden verglichen. Die Bewertungen erfolgten unabhängig voneinander durch 2 vorher geschulte Untersucher anhand von kapillarmikroskopischen Bildern beider Ringfinger der jeweiligen Probanden. Auch in dieser Arbeit war die KD der Sklerosepatienten mit 5,18/mm im Vergleich zu den Patienten mit iPAH (8,2/mm) und den gesunden Probanden (7,3/mm) signifikant vermindert. Die Gruppen SSc-PAH und SSc-non-PAH wurden nach „normalen“, „sklerodermietyptischen“ oder „abnormal, aber nicht sklerodermietyptischen“ Kapillarveränderungen eingeteilt, ohne Kapillardichte und Weite selbst genauer zu differenzieren. In der SSc-PAH Gruppe (N=8) wurde das Kapillarbild von einem Patient als „normal“ eingestuft (1/8), 2 galten als „abnormal, aber nicht sklerodermietyptisch“ (2/8) und 5 wiesen ein „sklerodermietyptisches“ (5/8) Kapillarbild (Maricq 1981) auf. Ein Vorkommen des sogenannten ‚scleroderma like patterns‘ in nur 62,5% der Fälle ist ungewöhnlich verglichen zu >90% in SSc-Registern (Meier et al. 2012). In der SSc-non-PAH Gruppe (N=7) war diese Verteilung mit 0/7, 3/7 und 4/7 ganz ähnlich ausgebildet. Zumindest ist aus dieser Verteilung zu entnehmen, dass in der SSc-PAH Gruppe kein vermehrtes Vorkommen des „sklerodermietyptischen“ Kapillarmusters, welches sich durch Rarefizierung und Megakapillaren auszeichnet, aufgetreten ist. Auch wenn hier also wie oben bereits angedeutet keine genauen Angaben zu Kapillardichte oder Kapillarabmessung gemacht wurden, so sind die Kapillarmuster bei der SSc-PAH Gruppe und der SSc-non PAH-Gruppe doch ähnlich und wie in der vorliegenden Arbeit vermutet wohl nicht von einer eventuell begleitenden pulmonalen Hypertonie beeinflusst.

Greidinger et al. 2010 finden bei den Patienten bezüglich der Kapillardichte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen einer Gruppe mit iPAH und einer gesunden Kontrollgruppe. Allerdings ist auffällig, dass die gesunde Kontrollgruppe mit 7,3

Kapillaren/mm sogar eine niedrigere Kapillardichte aufweist als die iPAH Gruppe mit 8,2 Kapillaren/mm. Eine genauere Erklärung dieses Phänomens findet sich in den vorliegenden Daten nicht. Ein großes, methodisches Problem liegt in der Erhebung der kapillarmikroskopischen Bilder. Es wurde nur der Ringfinger beurteilt und nach Smith et al. ist zumindest ein Bild von jedem Finger, sofern möglich (F8 Score) notwendig, um ein aussagekräftiges und valides Ergebnis zu erhalten. Insgesamt kommt die Arbeit von Greidinger et al. also zu dem Schluss, dass sich das Kapillarmuster einer iPAH deutlich von dem einer SSc abhebt, aber nicht von dem eines gesunden Probanden zu unterscheiden ist: „The results of nailfold capillary microscopy of patients with PPH (iPAH) were substantially different from those of scleroderma patients and were indistinguishable from those of healthy control subjects“ (Greidinger et al. 2001).

Dies unterstützt also die Vermutung, dass die isolierte pulmonale Hypertonie keinen Einfluss auf das Kapillarbild hat und die verminderte Kapillardichte im Rahmen einer SSc direkt auf den systemischen Charakter der Kollagenose selbst zurückzuführen ist.

Zu anderen Ergebnissen kommen diesbezüglich die Arbeiten von Hofstee et al. 2009 und Ong et al. 1998. In der erstgenannten Studie wurden 21 gesunde Probanden, 20 Patienten mit iPAH und 40 SSc Patienten, von denen 21 an einer PAH litten, kapillarmikroskopisch untersucht. Die Kapillardichte der SSc-PAH Gruppe (4,33/mm) war hier signifikant geringer als in der SSc-non-PAH Gruppe (6,56/mm) bei insgesamt ähnlichen Größendimensionen der einzelnen Kapillaren. Zusätzlich wurde eine signifikante Verminderung der Kapillardichte bei Patienten mit einer iPAH (7,86/mm) im Vergleich mit der gesunden Kohorte (9,87/mm) dokumentiert. Bezüglich der Kapillargröße ergaben sich auch zwischen diesen beiden Gruppen nur marginale Unterschiede. Diese Daten führten also zu der Annahme, dass entweder die systemischen mikrovaskulären Veränderungen eine Rolle in der Entwicklung sowohl der iPAH als auch der SSc-PAH spielen, oder dass umgekehrt eine PAH zu mikrovaskulären Veränderungen führt.

Eine qualitative Bewertung der Kapillarmuster bezüglich z.B. Megakapillaren, Ektasien oder Hämorrhagien wurde nicht durchgeführt. Gerade im Hinblick auf die Hypothese, dass systemische, mikrovaskuläre Schädigungen auch bei der Entwicklung einer iPAH beteiligt sind, wäre ein Vergleich dieser Untersuchung mit unseren Daten interessant gewesen.

In den unterschiedlichen Gruppen der vorliegenden Arbeit bildet sich klar ab, dass nicht nur eine verminderte Kapillardichte, sondern auch die signifikant erhöhte Anzahl von

Megakapillaren, Ektasien und Neoangiogenesen (siehe Tabellen 8 und 12) spezielle Merkmale der SSc Kohorte sind. Nur bei den Hämorrhagien findet sich eine erhöhte Anzahl sowohl in der COPD-PH (0,56/Bild/Patient) als auch in der SSc Gruppe (0,45/Bild/Patient). Die vermehrten Hämorrhagien bei den COPD-PH Patienten lassen sich am ehesten durch das Rauchen und die dadurch vermittelte systemische Entzündungskomponente erklären. Es finden sich beispielsweise erhöhte Spiegel von Sauerstoffradikalen (Gan et al. 2004), die ursächlich für eine Gefäßdestruktion im Kapillarbett sein könnten. Bei keinem der untersuchten Kapillarmuster lässt sich ein Unterschied zwischen der SSc Gruppe mit und ohne pulmonalen Hochdruck finden. Insgesamt zeichnet sich bei einer SSc das Bild einer systemischen Erkrankung, die unabhängig von einer pulmonalen Beteiligung das für die Krankheit klassische kapillarmikroskopische Muster mit Rarefizierung, Ektasien, Megakapillaren, Hämorrhagien und Neoangiogenesen zeigt.

Eine Sonderstellung nimmt die COPD-PH auch hinsichtlich einiger der erfassten klinischen Parameter ein. Die DLCO ist signifikant vermindert im Vergleich zu anderen P(A)H-Formen und, trotz fehlender statistischer Signifikanz, ist die Gehstrecke im 6MWT in dieser Patientengruppe am geringsten. Die schlechten Werte beim 6MWT lassen sich durch den Verlust an Muskelmasse vor allem im Bereich der unteren Extremitäten erklären (Bernhard et al. 1998). Bezüglich der stark verminderten DLCO ist die rasche Emphysementwicklung und die damit einhergehende Flächenverminderung eine mögliche Erklärung.

Des Weiteren wird in der Arbeit von Hofstee et al. 2009 ein Zusammenhang zwischen höheren mPAP Werten als Maß für die Schwere der pulmonalen Beteiligung und einer niedrigeren Kapillardichte hergestellt. Es ist allerdings auffällig, dass die Gruppe mit iPAH (7,61 Kapillaren/mm) ein deutlich höheres mPAP Niveau (53,1 mmHg) bietet als die SSc-PAH Kohorte (4,33 Kapillaren/mm bei mPAP von 39,2 mmHg). Wenn eine PAH tatsächlich auch in Abhängigkeit ihrer Ausprägung kapillarmikroskopische Veränderungen bedingen sollte, müsste eigentlich auch die Gruppe mit einer niedrigeren Kapillardichte (also SSc-PAH) ein höheres Druckniveau in der Lungenstrombahn bieten als die iPAH Patienten. Im Gegensatz zu den Daten von Hofstee ergab sich der hier durchgeführten Korrelationsanalysen weder bei der SSc-PAH, noch bei der iPAH (siehe Abb. 16A und B) ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten pulmonalarteriellen Druck und einer verminderten Kapillardichte. Diese Argumentation legt nahe dass, wie durch die vorliegenden Daten belegt, die

Verminderung der Kapillardichte unabhängig von einer Druckerhöhung im Lungenkreislauf ausschließlich auf spezifische, systemische Mechanismen im Bereich des peripheren Gefäßbettes im Rahmen einer SSc zurückzuführen ist.

Auch die Autoren der Arbeit von Ong et al. 1998 verglichen eine gesunde Gruppe von Probanden (N=10) mit 20 SSc Patienten, von denen 8 zum Untersuchungszeitpunkt an einem pulmonal-arteriellen Hypertonus litten. Wie zu erwarten, war die Kapillardichte der SSc Gruppe mit (5,2/mm) und ohne (8,22/mm) pulmonale Hypertonie im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe (12,32/mm) deutlich vermindert. Es wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Kapillargröße zwischen den Patienten mit und ohne pulmonale Hypertonie gefunden.

Die Kapillardichte war allerdings bei den SSc Patienten mit PAH (5,2/mm) gegenüber denen ohne pulmonale Beteiligung (8,22/mm) signifikant vermindert. Daraus wurde gefolgert, dass derselbe immunologische Prozess, der für einen Kapillarverlust verantwortlich ist, sowohl in der Lunge als auch im Bereich des Kapillarbettes vorherrscht. Allerdings stellt sich die Frage, warum die gleichen pathologischen Mechanismen in Lunge und Kapillarbett nur zu einer Rarefizierung, nicht aber auch zu weiteren typischen Kapillarveränderungen führt (z.B. Kapillarerweiterungen, Hämorrhagien). Den Daten von Ong zu Folge war die Kapillarweite bei Patienten mit SSc-non-PAH mit $33,45 \pm 23,88$ sogar etwas höher als in der SSc-PAH Gruppe ($30,48 \pm 10,84$), was den Widerspruch zu den Theorien bezüglich der verminderten Kapillardichte bei SSc-PAH Patienten noch einmal deutlich werden lässt. Eine qualitative oder quantitative Analyse der Kapillarmuster wurde genau wie in der Arbeit von Hofstee leider nicht durchgeführt. Da periphere Kapillarveränderungen im Vergleich zur Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie wesentlich früher auftreten, wurde bei SSc Patienten die Kapillarmikroskopie in dieser Arbeit trotzdem als wertvolles Frühdiagnostikum in Bezug auf die Manifestation einer PAH gesehen. Neben der eher geringen Patientenzahl und einer nur 60fachen Vergrößerung des Kapillarbettes der letztgenannten Arbeit ist zusätzlich zu erwähnen, dass bei Hofstee et al. 2009 nur jeweils ein Finger pro Proband und bei Ong et al. 1998 2 Finger pro Proband untersucht wurden, was methodisch bedingt zu unklaren, ggf. falschen Ergebnissen führen kann. Dies konnte durch die methodischen Studien von Smith et al. 2010 deutlich gezeigt werden.

5.2 Kapillarmikroskopie zur Differenzierung zwischen PAH auslösenden Erkrankungen

Lässt man das Raynaud-Phänomen außen vor, ist in 78,3% der Fälle die Hautmanifestation das früheste klinische Zeichen einer SSc (Benan et al. 2007) und somit ein wichtiger frühzeitiger Hinweis auf eine Kollagenose.

Fehlt diese Symptomatik im Rahmen einer ssSSc, so ist nach dem unter 1.2.5 erwähnten neuen Score für Klassifikationskriterien der systemischen Sklerose der Schwellenwert von 9 Punkten auch ohne die Beteiligung der Haut zu erreichen und führt so zu der Diagnose einer SSc. Allerdings sollte bedacht werden, dass ein für Patient und Untersucher in der Frühphase der Erkrankung augenscheinlich leicht zu erfassendes Diagnosekriterium fehlt. Als Folge davon besteht die Gefahr, zuerst durch einzelne, sich später entwickelnde Organmanifestationen in die falsche diagnostische und therapeutische Richtung geleitet zu werden. Besondere Bedeutung aufgrund ihrer hohen Mortalität hat hierbei die SSc-assoziierte PAH mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von 56% (Launay et al. 2012).

Betrachtet man die Tatsache, dass in unserem Patientenkollektiv (pulmonologische und rheumatologische Ambulanz) von 16 Patienten mit SSc-PAH 5 Patienten (ca. 31%) keine Hautbeteiligung aufwiesen (RSS von 0), so liegt dieser Wert für eine ssSSc klar über den von Sander et al. propagierten 1,5%. Selbst wenn diese 5 Patienten in Bezug zur Gesamt-SSc Kohorte gesetzt werden, ergibt sich immer noch ein ssSSc Anteil von 11,9 % (5 von 42). In der iPAH Gruppe von Greidinger et al. 2001 (N=37) waren 3 Patienten (ca. 8%) mit Raynaud-Phänomen, von denen einer sogar ein sklerosetypisches Kapillarbild bot. Legt man die neuen ACR/EULAR Kriterien von 2012 beispielsweise für den eben erwähnten Patienten aus der Arbeit von Greidinger mit RP (3 Punkte), sklerodermietypischem Kapillarbild (2 Punkte) und pulmonaler Hypertonie (2 Punkte) zu Grunde, so ergibt sich schon ein Score von 7. Würde hier nun noch ein positiver Antikörpernachweis (3 Punkte) gelingen, dann wäre die Diagnose einer sklerodermiebedingten pulmonalen Hypertonie auch ohne das Vorliegen einer richtungweisenden Hautbeteiligung schon früh gesichert. Hier liegt also der Verdacht nahe, dass SSc-Patienten aufgrund einer PAH und gleichzeitig fehlender, klinisch sichtbarer Veränderungen der Haut fälschlicherweise in die Gruppe der idiopathischen pulmonalen Hypertonie eingeordnet wurden. Das gleiche Phänomen findet sich in einer anderen Studie. Hier zeigen von insgesamt 187 Patienten mit idiopathischer pulmonaler

Hypertonie 10% (95% davon weiblich) ein Raynaud-Phänomen (Rich et al 1987). Auch hier lässt die Kombination aus vornehmlich weiblichen Patienten mit zwei typischen klinischen Merkmalen einer Sklerodermie (PAH und RP) an eine sSSc denken. Da die Mortalitätsrate der SSc-PAH im Vergleich zur iPAH wesentlich höher ist (Kawut et al. 2003) und falsch kategorisierten Patienten auch im Hinblick auf andere Organbeteiligungen im Rahmen einer SSc notwendige Diagnostik und Therapie potentiell vorenthalten werden könnte, könnte diese diagnostische Lücke schwerwiegende Folgen haben. Sogar für den Fall, dass eine SSc als Grunderkrankung korrekt und vielleicht sogar frühzeitig diagnostiziert wurde, befindet sich doch ein Großteil der Patienten mit SSc-PAH bereits im NYHA Stadium III-IV (79%) (Launay et al. 2012). Diese Kombination aus später Diagnose und damit verbundener hoher Mortalität betont noch einmal die Notwendigkeit einer möglichst frühen und auch genauen Diagnose der SSc und ihrer für den Patienten gefährlichen pulmonalen Beteiligung. Selbst wenn sich bei einer diagnostizierten SSc noch kein pulmonaler Hypertonus ausgebildet hat, müssen diese Patienten einem pulmonalen Screening unterzogen werden (Hoepfer et al. 2010). Eine enge Kooperation zwischen einer spezialisierten Ambulanz für pulmonale Hypertonie und einer Rheumatologie wäre im Sinne der Patienten.

Einigkeit besteht in allen genannten Arbeiten in der Tatsache, dass bei einer systemischen Sklerose die Kapillardichte unabhängig der Frage einer begleitenden pulmonalen Hypertonie im Vergleich zu gesunden Patienten und anderen Patienten mit unterschiedlicher P(A)H vermindert ist (Smith et al. 2010, Cutolo et al. 2010, Greidinger et al. 2001, Hofstee et al. 2008). Zusätzlich hat, wie bereits unter 5.1 dargelegt, unseren Untersuchungen zu Folge eine vorliegende PAH, ganz gleich welcher Ursache und unabhängig von intrapulmonalen Druckverhältnisse, keinen Einfluss auf die Kapillardichte oder Konfiguration. Wir konnten zudem durch unsere Daten nachweisen, dass mit einer Kapillardichte von kleiner als 7/mm bei Patienten mit einer P(A)H mit einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 97,7% eine systemische Sklerose als Ursache der PAH vorliegt. Unterstützt wird die Annahme, dass eine KD von < 7/mm einen soliden „cut off Wert“ darstellt durch den bereits unter 1.10 erwähnten „PRINCE“ Score, in dem ebenfalls ab einer Kapillardichte von unter 7/mm in Verbindung mit einem zunächst primärem RP ein erhöhtes Risiko besteht an einer Kollagenose zu erkranken (Ingegnoli et al. 2008). Auch einige andere Arbeiten lassen darauf schließen, dass sich kapillarmikroskopische Veränderungen schon vor

dem Ausbruch einer SSc zeigen. Maricq et al. konnten 1982 an insgesamt 25 Probanden zeigen, dass Patienten in 5 von 10 Fällen bei typischen Sklerodermie-Mustern in der Kapillarmikroskopie innerhalb kurzer Zeit auch eine systemische Sklerose entwickeln. Es ist diesen Daten zufolge also sogar möglich, aufgrund einer verminderten Kapillardichte Risikopatienten schon vor dem Ausbruch der eigentlichen Grunderkrankung herauszufiltern und ggf. engmaschiger zu überwachen. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte Koenig et al. 2008. Es wurden insgesamt 586 Patienten mit primärem RP, aber ohne Anzeichen für eine Kollagenose, nach 5, 10 und 15 Jahren kapillarmikroskopisch untersucht und auf Antikörper getestet. Dieser Arbeit zufolge entwickeln 25,8% der Patienten mit RP und abnormalen kapillarmikroskopischen Mustern sogar ohne SSc-spezifischen Antikörpernachweis im Verlauf eine SSc. Auch wenn diese Daten keinen Zusammenhang zwischen Kapillarveränderungen und eventuellen Organmanifestationen herstellen, so unterstreichen sie doch gerade die frühdiagnostische Wertigkeit einer kapillarmikroskopischen Untersuchung.

Die Tatsache, dass die Kapillarmikroskopie wie oben dargelegt eine hohe Sensitivität und Spezifität sowohl in der Prognose als auch in der Erkennung einer bereits bestehenden SSc hat und zusätzlich völlig unbeeinflusst von einer vorliegenden P(A)H ist, sollte sie zur Lösung des oben genannten Problems bei der Kategorisierung der PAH eingesetzt werden. Ein Patient mit pulmonaler Hypertonie unklarer Genese kann durch eine kapillarmikroskopische Untersuchung noch besser seiner ursächlichen Erkrankung zugeordnet werden. Vor allem die Abgrenzung der SSc-assoziierten PAH ist in Bezug auf Prognose und therapeutisches Vorgehen von großer Bedeutung für die betroffenen Patienten. Findet sich also konkret bei einem dieser Patienten eine Verminderung der Kapillardichte auf Werte unter 7 Kapillare/mm, eventuell zusätzlich in Verbindung mit den typischen Veränderungen wie Megakapillaren, Ektasien, Hämorrhagien oder Neoangiogenesen, so liegt der Verdacht einer Kollagenose-assoziierten, im Speziellen der SSc-assoziierten PAH nahe. Diese Diagnose kann dann ggf. durch Antikörperbestimmung und Anamnese weiter gefestigt werden. Bietet der Patient dagegen ein unauffälliges Kapillarbild ist es sehr unwahrscheinlich, dass eine SSc ursächlich für die vorliegende PAH ist. Erst dann sollte der Patient mit Lungenhochdruck gegebenenfalls in die Gruppe der iPAH Patienten eingeordnet werden. So steht die einfache und schnell durchzuführende Kapillarmikroskopie am Anfang eines Prozesses, der schließlich zu einer frühzeitigen, korrekten Einteilung und schlussendlich adäquaten Prognose und Therapie des Pulmonalhypertonikers führt.

6. Zusammenfassung

Insgesamt wurden 123 Patienten mit COPD-PH (Pulmonale Hypertonie assoziiert mit chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen), ctePH (chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie), iPAH (idiopatische pulmonal-arterielle Hypertonie), LHDPH (linksherzdekompensierte pulmonale Hypertonie), SSc-PAH (systemische Sklerose, pulmonal-arterielle Hypertonie) und SSc-non-PAH, sowie 10 gesunde Probanden mittels Videokapillarmikroskopie untersucht, um die diagnostische Wertigkeit dieser Untersuchungsmethode in Bezug auf die pulmonale Hypertonie zu beurteilen.

Zusammenfassend zeichnen die gewonnenen Daten zur SSc das Bild einer systemischen Erkrankung, die unabhängig von einer eventuellen pulmonalen Beteiligung das für diese Krankheit klassische, kapillarmikroskopische Muster mit Rarefizierung (SSc-total 4,68/mm), Ektasien, Megakapillaren, Hämorrhagien und Neoangiogenesen bietet. Es konnten keinerlei Unterschiede bezüglich der Kapillardichte zwischen der Gruppe der SSc-PAH Patienten (4,76/mm) und den SSc Patienten ohne PAH (4,62/mm) festgestellt werden. Auch im Hinblick auf die Kapillarabmessungen und die Kapillarmuster waren beide Gruppen gleich. Alle anderen untersuchten Gruppen mit P(A)H auslösenden Grunderkrankungen („PAH-other-Gruppe“: COPD-PH, ctePH, iPAH, LHDPH) boten eine normale Kapillardichte. Die KD war sowohl untereinander (9,2-10,4/mm), als auch im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (9,46/mm), ohne signifikante Unterschiede. Gleiches gilt für die Kapillarmuster. Nur bei den Hämorrhagien findet sich eine erhöhte Anzahl sowohl in der COPD-PH (0,56/Bild/Patient) als auch in der SSc Gruppe (0,45/Bild/Patient). Dies ist allerdings auf die bei einer COPD ebenfalls ausgeprägte systemische Entzündungskomponente zurückzuführen. Es wurde also insgesamt kein Zusammenhang zwischen der Kapillardichte und Konfiguration und dem Auftreten einer PAH nachgewiesen. Somit ist eine Druckerhöhung im pulmonal-arteriellen Kreislauf bei diesen Ursachen als isolierter Prozess ohne systemische Auswirkungen auf die Mikrozirkulation anzusehen. Allerdings bot die PAH-other-Gruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe im Bereich von arteriellem und venösem Schenkel und am Apex leicht aufgeweitete Kapillaren. Es ist abzuwägen, ob in diesem Fall einer hochgradigen P(A)H, mit eventuell manifestem Cor pulmonale eine Dilatation im Kapillarbett zur Folge hat oder ob die Beobachtung auf medikamentöse

Einflüsse zurückzuführen ist. Zur Klärung dieser Frage sind weiterführende Untersuchungen nötig.

Auch im speziellen Fall einer SSc, bei der von einer vorwiegend vaskulären Pathogenese ausgegangen wird, welche sich systemisch ausbreitet und erst im Verlauf auch die Lunge betrifft, konnten keine Unterschiede bezüglich des Kapillarbildes zwischen SSc Patienten mit und ohne PAH festgestellt werden. Den Daten zur Folge scheint das Maß der peripheren, kapillären Veränderungen keinen Zusammenhang mit dem Auftreten einer pulmonalen Hypertonie zu haben. Die Reduktion der Kapillardichte, das Auftreten von Hämorrhagien, Neoangiogenese und Ektasien bis hin zu Megakapillaren sind somit als direkte Folge der Kollagenose zu sehen. Es konnte also dargelegt werden, dass die Kapillarmikroskopie keine geeignete Untersuchungsmethode zur Diagnose einer PAH im Allgemeinen ist.

Patienten mit bereits bekannter PAH unklarer Genese können allerdings von einer frühzeitigen kapillarmikroskopischen Untersuchung profitieren. Findet sich hier eine Kapillardichte von $<7/\text{mm}$ so ist die Diagnose einer SSc induzierten PAH sehr wahrscheinlich (Sensitivität 80%, Spezifität 97,7%) und es kann nach weiterer Absicherung der Diagnose eine frühzeitige Therapie und ein umfangreiches, bei der SSc empfohlenes Organscreening eingeleitet werden.

Gerade im Hinblick auf die hohe Mortalität der Lungenbeteiligung bei SSc ist die Kapillarmikroskopie ein einfaches, schnelles und kostengünstiges Instrument zur Differentialdiagnostik einer unklaren PAH. In Bezug auf die Einteilung von Patienten mit bereits bekannter PAH unklarer Genese ist die frühzeitige Kapillarmikroskopie unseren Daten zu Folge also hilfreich und sollte in den diagnostischen Algorithmus bei Hinweisen für eine pulmonale Hypertonie in die Leitlinien eingegliedert werden, um so eine korrekte Einteilung und damit verbundene frühzeitige und adäquate Therapie der pulmonalen Hypertonie gewährleisten zu können.

7. Summary

A total of 123 patients with COPD-PH (chronic obstructive pulmonary disease-pulmonary hypertension), ctePH (chronic thromboembolic pulmonary hypertension), iPAH (idiopathic pulmonary-arterial hypertension), LHDPH (left heart disease associated pulmonary hypertension), SSc-PAH (systemic sclerosis, pulmonary-arterial hypertension), SSc-non-PAH and 10 healthy patients were examined using capillary videomicroscopy to assess the diagnostic value of this method in terms of pulmonary hypertension.

In summary, our data of SSc depicts a systemic disease that, regardless of any pulmonary involvement, shows the classic microscopic capillary pattern for this disease with decreased capillary density (CD, SSc total 4.68/mm), enlarged capillaries, giant shapes, hemorrhages and neoangiogenesis. No differences in CD could be detected between the group of SSc-PAH patients (4.76/mm) and SSc patients without PAH (4.62/mm). With respect to the capillary dimensions and the capillary pattern, both groups were equal as well. All other groups analyzed with P(A)H causing diseases ("P(A)H-other-group": COPD-PH, CTEPH, iPAH, LHDPH) offered a normal CD. The CD was without significant differences both within the P(A)H-other group (9.2 to 10.4 /mm), and in comparison to a healthy control group (9.46/mm). The same applies to the capillary pattern. Only in terms of hemorrhages an increased number could be found in both the COPD-PH (0.56/image/patient) and in the SSc group (0.45/image/patient). This is, however, due to the systemic inflammatory component in COPD. Overall, there was no correlation detected between the capillary density and severity of PAH. Consequently, increased pressure in the pulmonary arterial circulation irrespective of the underlying cause can be regarded as an isolated process without systemic effects for the microcirculation. The arterial and venous capillary branch as well as the apex were wider in the P(A)H-other-group in comparison to the healthy control group. It is worth considering, whether this is caused either by severe P(A)H and consecutively increased venous pressure or by vasoactive therapy. Further studies are needed to clarify this question.

Moreover, no differences were detected in terms of capillary patterns in SSc patients with and without PAH, whereby mainly a systemic vasculopathy can be assumed, which spreads during the course of the disease affecting in a frequent number the

pulmonary circulation. The data implicated that the pattern of capillaroscopic changes is not linked to the presence of pulmonary hypertension specifically. The reduction in capillary density, the occurrence of hemorrhages, neoangiogenesis and enlarged capillaries as well as giant shapes can thus be seen as a consequence of the connective tissue disease in general. It could therefore be proven that capillary videomicroscopy is not an appropriate to guide the diagnosis of PAH in general.

In contrast, patients with PAH of unknown origin can, however, benefit from early capillary microscopy analysis. In cases of a capillary density of $<7/mm$, a diagnosis of SSc-associated PAH is very likely (sensitivity 80%, specificity 97.7%) and, after further confirmation of the diagnosis, early treatment and a recommended organ screening of SSc patients can be carried out. Especially in the light of the high mortality of pulmonary involvement in SSc, the capillary microscopy is a simple, fast and cost-effective tool for the differential diagnosis of unknown PAH. Regarding the classification of patients with PAH of unknown origin, an early capillary microscopy, according to our data, is helpful to assure correct classification, which then should be followed by early and adequate treatment of pulmonary hypertension. Capillary microscopy should therefore be included into the diagnostic algorithm for the differential diagnosis of pulmonary hypertension.

8. Abkürzungsverzeichnis

ACA – Anti Centromer Antikörper
ACE – Angiotensin Converting Enzyme
ACR – American College of Rheumatology
AECA – Anti Endothelin Zell Antikörper
Ak – Antikörper
ANA – antinukleäre Antikörper
ANOVA – Analysis of Variance
Anti ATR – Anti Angiotensin Rezeptor
Anti ETR – Anti Endothelin Rezeptor
Anti Th – Anti Thyoxinhydrolase
BSG – Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CD – capillary density
CGRP – Calcitonin Gene Related Protein
COPD – Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CREST – calcinosis, raynaud, esophageal, sklerodaktylie, teleangiektasie
CSURI – Capillaroscopic Skin Ulcer Risk Index
ctePH – chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CTGF – connective tissue growth facto
dcSSc – diffuse systemische Sklerose
DLCO – diffusing capacity for carbon monoxide
DNSS – deutsches Netzwerk für Sklerodermie
ERK – extrazelluläre signalregulierende Kinase
ERS – European Respiratory Society
ET – Endothelin
EURORDIS – European Organisation of Rare Diseases
EUSTAR – Eular Scleroderma Trials and Research Group
GvH – graft versus host
IL – interleukin
ILD – interstitial lung disease
iPAH – idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie
KD – Kapillardichte
lcSSc – limitierte systemische Sklerose
LHDPH – left-heart disease associated pulmonary hypertension
MDSS – Medsger Disease Severity Score
mPAP – mean pulmonary arterial pressure
NYHA – New York Heart Association
PAH – pulmonale arterielle Hypertonie
PDE – Phosphodiesterase
PDGFR – platlet-derived growth factor receptor
PH – pulmonale Hypertonie
Pm Scl – polymyositis sclerodermie
ROS – reactive oxygen species
RP – Raynaud Phänomen
RSS – Rodnan Skin Score
6MWT – 6 Minute Walk Test
SLE – sytemischer Lupus erythematodes
sPAP – systolic pulmonary arterial pressure
SSc – systemische Sklerose
TGF – transforming growth factor
U1 RNP – Ribo Nukleo Protein
UCTD – Undifferentiated Connective Tissue Disease
WHO – World Health Organisation

9. Tabellen und Abbildungsverzeichnis

9.1 Tabellen

- Tabelle 1 – ACR Klassifikationskriterien für die systemische Sklerose (1980)
- Tabelle 2 – ACR/EULAR Klassifikationskriterien für Systemische Sklerose (2012)
- Tabelle 3 – Einteilung der systemischen Sklerose nach LeRoy
- Tabelle 4 – SSc Einteilung nach dem DNSS
- Tabelle 5 – Übersicht über die wichtigsten Kapillarveränderungen
- Tabelle 6 – Patientenmerkmale und klinische Parameter
- Tabelle 7 – Signifikanzniveaus der klinischen Parameter
- Tabelle 8 – Kapillardichte und Kapillarabmessungen
- Tabelle 9 – Signifikanzniveaus der kapillarmikroskopischen Veränderungen
- Tabelle 10 – Kapillarmessungen bei gesunden Probanden und in der SSc-Kohorte
- Tabelle 11 – Kapillarabmessungen bei gesunden Probanden und in der PAH other Gruppe
- Tabelle 12 – Quantitative und qualitative Auswertung kapillarmikroskopischer Veränderungen

9.2 Abbildungen

- Abb. 1 – histologische Merkmale der pulmonal-arteriellen Hypertonie
- Abb. 2 – pulmonal-vaskuläres Remodelling im Rahmen einer SSc induzierten PAH
- Abb. 3 – diagnostischer Algorithmus der ERS bei Hinweisen auf eine PH
- Abb. 4 – Hautinflammation und Fibrose im Rahmen einer SSc
- Abb. 5 – „Madonnenfinger“
- Abb. 6 – Raynaud Phänomen
- Abb. 7 – Video-Kapillarmikroskopie
- Abb. 8 – Normalbefund einer Kapillarmikroskopie
- Abb. 9 – pathologischer Befund einer Kapillarmikroskopie bei CREST-Syndrom
- Abb. 10 – Überlebensrate bei SSc Patienten mit und ohne PAH
- Abb. 11 – Untersuchungsplatz in der pneumologischen Ambulanz der JLU-Gießen
- Abb. 12 – Kapillaroskop der Firma DS Medica
- Abb. 13 – exemplarische Darstellung einer Kapillarvermessung
- Abb. 14 – Darstellung der Kapillardichte (KD) im „Boxplot“
- Abb. 15 – ROC-Kurve der Kapillardichte
- Abb. 16 A – Korrelationsanalyse PAP und KD für SSc PAH
- Abb. 16 B – Korrelationsanalyse PAP und KD für iPAH

10. Literaturverzeichnis

1. American Rheumatism Association. „Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma): Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostics and Therapeutics Criteria Committee“. *Arthritis Rheum* 1980; 23:581-590.
2. Ahmadi-Simab K, Gross WL. „Pulmonale arterielle Hypertonie bei Kollagenosen: Klinik, Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie“ *Z Rheumatol* 2006; 65:297–305.
3. Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. „New perspectives on the etiology of systemic sclerosis“. *Mol Med Today* 1999; 5(2):74–78.
4. Avouac J, Franssen J, Walker UA, et al. „Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group“. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(3):476–481.
5. Benan M, Hande I, Gul O. „The natural course of progressive systemic sclerosis patients with interstitial lung involvement“. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 349–354.
6. Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, et al. „Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease“. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:629–34.
7. Bhattacharyya S, Wie J, Tourtellotte WG, Hinchcliff M, Gottardi CG, Varga J. „Fibrosis in systemic sclerosis: common and unique pathobiology“. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2012; 5(1):18.
8. Black C. „Pulmonary Arterial Hypertension: Are We Doing Enough to Identify Systemic Sclerosis Patients at High Risk of This Rare Condition?“ *Rheumatology* 2005; 44(2):141–142.

9. Broen JCA, Marieke JH, Timothy RDJ. „Genetics of Systemic Sclerosis: An Update“. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14(1):11–21.
10. Burns CJ, Laing TJ, Gillespie BW, et al. „The epidemiology of scleroderma among women: assessment of risk from exposure to silicone and silica“. *Rheumatol* 1996; 23(11): 904–1911.
11. Cambrey AD, Harrison NK, Dawes KE, 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):439–445.
12. Chiffлот H, Fautrel B, Sordet C, et al. „Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review“. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37(4):223–235.
13. Chotani MA, Flavahan S, Mitra S, Daunt D, Flavahan NA. „Silent alpha(2C)-adrenergic receptors enable cold-induced vasoconstriction in cutaneous arteries“. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000; 278(4):H1075-83.
14. Clements PJ, Hurwitz EL, Wong WK, et al. „Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis: high-dose versus low-dose penicillamine trial“. *Arthritis Rheum* 2000; 43(11):2445–2454.
15. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Smith V. „Capillaroscopy as an Outcome Measure for Clinical Trials on the Peripheral Vasculopathy in SSc - Is it Useful?“ *Int J Rheumatol* 2010; 1–6.
16. Dang H, Dauphinée MJ, Talal N, et al. „Serum antibody to retroviral gag proteins in systemic sclerosis“. *Arthritis Rheum* 1991; 34(10):1336–1337.
17. Dolezalova P, Young SP, Bacon PA, Southwood TR. „Nailfold Capillary Microscopy in Healthy Children and in Childhood Rheumatic Diseases: a Prospective Single Blind Observational Study“. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(5):444–449.

18. Feghali-Bostwick C, Medsger Jr TA, Wright TM. „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):1956–1963.
19. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. „Association Between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Systemic Inflammation: a Systematic Review and a Metaanalysis“. *Thorax* 2004; 59(7):574–580.
20. Gilliant BC. „systemic sclerosis (scleroderma) and related disorders“. in Harrison TR Kasper DL. (Hrsg.) „*Harrisons Principles of Internal Medicine 16th Edition*“ 2005; p.1979-1990.
21. Greidinger EL, Gaine SP, Wise RA, et al. „Primary Pulmonary Hypertension Is Not Associated With Scleroderma-Like Changes in Nailfold Capillaries“. *Chest* 2001; 120(3):796–800.
22. Grimminger F, Olschewski H, Seeger W. „Diagnose und Differentialdiagnose der pulmonalen Hypertonie“. In Schäfers HJ, Seeger W. (Hrsg.) „pulmonale Hypertonie“ 2000 Blackwell Wiss.-Verl., Berlin, Wien, Oxford; 23-63.
23. Haustein UF, Andereg U. „Silica induced scleroderma clinical and experimental aspects“. *J Rheumatol* 1998; 25(10):1917–1926.
24. Ho KT, Reveille JD. „The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma“. *Arthritis Res Ther* 2003; 5(2):80–93.
25. Hoepfer MM, Ghofrani HA, Gorenflo M, et al. „Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie Europäische Leitlinien 2009“. *Pneumologie* 2010; 64:401–414.
26. Hoepfer MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, und Niedermeyer J. „Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension“. *Eur Respir J* 2005; 26(5):858–863.

27. Hofstee HMA, Noordegraaf AV, Voskuyl AE, et al. „Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis“. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:191-5.
28. Huber LC, Distler JHW, Gay S, Distler O. „Pathogenese der systemischen Sklerose (Sklerodermie)“. *Akt Rheumatol* 2006; 31:15 – 23.
29. Hudson M, Steele R, Canadian Scleroderma Research Group (CSRG), Baron M. „Update on Indices of Disease Activity in Systemic Sclerosis“. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 37:93-98.
30. Hügler T, Schuetz P, Daikeler T, et al. „Late-Onset Systemic Sclerosis—a Systematic Survey of the EULAR Scleroderma Trials and Research Group Database“. *Rheumatology* 2011; 50(1):161–165.
31. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, et al. „The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement“. *Rheumatology (Oxford, England)* 2008; 47(8):1185–1192.
32. Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R, et al. „Prognostic Model Based on Nailfold Capillaroscopy for Identifying Raynaud’s Phenomenon Patients at High Risk for the Development of a Scleroderma Spectrum Disorder“. *Arthritis Rheum* 2008; 58(7):2174–2182.
33. Jonigk D, Hoepfer MM, Kreipe H, Länger F. „Histopathologische Aspekte der pulmonalen Hypertonie“. *Pathologe* 2012; 33:183–191.
34. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. „Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis“. *Chest* 2003 123(2):344–350.
35. Kill A, Becker MO, Guenther J, et al. „Anti-AT(1)R and anti-ET(A)R autoantibodies in systemic sclerosis: clues for possible involvement in disease pathology“. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(1):A39–A39.

36. Kleinert S, Tony H, Kneitz C. „Systemische Sklerose“. *Der Internist* 2006; 47(10):1051–1062.
37. Knoop H, Arinir U, Kreuter A, et al. „Lungenbeteiligung bei systemischer Sklerodermie“. *Pneumologie* 2009; 63:497–507.
38. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, et al. „Autoantibodies and Microvascular Damage Are Independent Predictive Factors for the Progression of Raynaud’s Phenomenon to Systemic Sclerosis“. *Arthritis Rheum* 2008; 58(12):3902–3912.
39. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, Rich E, et al. „Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist“. *Arthritis Rheum* 2004; 50(12):3985–3993.
40. Laaban JP, Diebold B, Lafay M, Rochebonne J, Peronneau P. „Detection of pulmonary hypertension by Doppler echocardiography of the inferior vena cava in chronic airflow obstruction“. *Thorax* 1989; 44(5):396–401.
41. Lau CS, McLaren M, Saniabadi A, Belch JJ. „Increased whole blood platelet aggregation in patients with Raynaud’s phenomenon with or without systemic sclerosis“. *Scand J Rheumatol* 1993; 22(3):97–101.
42. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, Mouthon L, Gressin V, Rottat L, Clerson R, Cordier JF, Simonneau G, und Humbert M. „Survival in Systemic Sclerosis-associated Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Management Era“. *Ann Rheum Dis* 2012; doi:10.1136
43. Le Pavec J, Humbert M, Mouthon L, Hassoun PM. „Systemic Sclerosis-associated Pulmonary Arterial Hypertension“. *Am J Respir Crit Care* 2010; 181(12):1285–1293.
44. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. „Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis“. *J Rheumatol* 1988; 15(2):202–205.

45. Lunardi C, Dolcino M, Peterlana D, et al. „Antibodies against Human Cytomegalovirus in the Pathogenesis of Systemic Sclerosis: A Gene Array Approach“. *PLoS Medicine* 2006; 3(1):e2.
46. Maricq HR. „Widefield Capillary Microscopy. Technique and Rating Scale for Abnormalities Seen in Scleroderma and Related Disorders“. *Arthritis Rheum* 1981; 24(9):1159–1165.
47. Maricq HR, Weinberger AB, LeRoy EC. „Early detection of scleroderma-spectrum disorders by in vivo capillary microscopy: a prospective study of patients with Raynaud’s phenomenon“. *J Rheumatol* 1982; 9(2):289–291.
48. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA, et al. “Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma)”. *Arthritis Rheum* 1980; 23:581–90.
49. Mayes MD. „Epidemiologic studies of environmental agents and systemic autoimmune diseases.“ *Environ Health Perspect* 1999; 107(5):743–748.
50. Mayes MD, Lacey JV, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, Schottenfeld D. „Prevalence, Incidence, Survival, and Disease Characteristics of Systemic Sclerosis in a Large US Population“. *Arthritis Rheum* 2003; 48(8):2246–2255.
51. Medsger TA, Silman AJ Jr., Steen VD, Black CM, Akesson A, Bacon PA, Harris CA, et al. „A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing“. *J Rheumatol* 1999; 26(10):2159–2167.
52. Meier FMP, Frommer KW, Dinser R, et al. „Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database“. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(8):1355–1360.
53. Meier FMP, Geyer M, Tiede H, et al. „Is nailfold videocapillaroscopy a valuable diagnostic tool in pulmonary hypertension?“ *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (Suppl 3): 684.

54. Meli M, Gitzelmann G, Koppensteiner R, Amann-Vesti BR. „Predictive value of nailfold capillaroscopy in patients with Raynaud’s phenomenon“. *Clin Rheumatol* 2006; 25(2):153–158.
55. Min CK. „The pathophysiology of chronic graft-versus-host disease: the unveiling of an enigma“. *Korean J Hematol* 2011; 46(2):80–87.
56. Müller-Ladner U. „Systemische Sklerose“ *Internist* 2008, 49:278–285.
57. Müller-Ladner U, Distler O, Ibba-Manneschi L, Neumann E, Gay S. „Mechanisms of vascular damage in systemic sclerosis“. *Autoimmunity* 2009; 42(7):587–595.
58. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. „Prevalence and Outcome in Systemic Sclerosis Associated Pulmonary Arterial Hypertension: Application of a Registry Approach“. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(11):1088–1093.
59. Ong YY, Nikoloutsopoulos T, Bond CP, et al. „Decreased Nailfold Capillary Density in Limited Scleroderma with Pulmonary Hypertension.“ *Asian Pac J Allergy Immunol* 1998; 16:81-86.
60. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger Jr. TA. „Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients“. *Arthritis Rheum* 2000; 43(2):444–451.
61. Rajkumar VS, Howell K, Csiszar K, et al. „Shared expression of phenotypic markers in systemic sclerosis indicates a convergence of pericytes and fibroblasts to a myofibroblast lineage in fibrosis“. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(5):R1113–R1123.
62. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. „Primary pulmonary hypertension. A national prospective study“. *Ann Intern Med* 1987; 107(2):216–223.
63. Riemekasten G, Philippe A, Näther M, et al. „Involvement of Functional Autoantibodies Against Vascular Receptors in Systemic Sclerosis“. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(3):530–536.

64. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, et al. „Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension“. *N Engl J Med* 2002; 346(12):896–903.
65. Saar P, Müller-Ladner U. „Die systemische Sklerose-Eine rheumatologische Herausforderung“. *Z Rheumatol* 2006; 65(5):429–440.
66. Sakkas LI, Tourtellotte C, Berney S, Myers AR, Platsoucas CD. „Increased levels of alternatively spliced interleukin 4 (IL-4delta2) transcripts in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic sclerosis“. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6(5):660–664.
67. Sakkas LI, Xu B, Artlett CM, Lu S, Jimenez SA, Platsoucas CD. „Oligoclonal T Cell Expansion in the Skin of Patients with Systemic Sclerosis“. *J Immunol* 2002; 168(7):3649–3659.
68. Sander O, Sunderkötter C, Kötter I, et al. „Capillaroscopy. Procedure and nomenclature“. *Z Rheumatol* 2010; 69(3):253–262.
69. Seeger W, Olschewski H, Grimminger F. „Physiologie und Pathophysiologie der pulmonalen Zirkulation“. In Schäfers HJ, Seeger W. (Hrsg.) „pulmonale Hypertonie“ 2000 Blackwell Wiss.-Verl., Berlin, Wien, Oxford; 1-22.
70. Schioppa E, Impens AJ, Phillips K. „Digital Ischemia in Scleroderma Spectrum of Diseases“. *Inter J Rheumatol* 2010; Article ID 923743:8 pages.
71. Sebastiani M, Manfredi A, Colaci 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):688–694.
72. Smith V, Decuman S, Sulli A, et al. „Do worsening scleroderma capillaroscopic patterns predict future severe organ involvement? a pilot study“. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(10):1636–1639.

73. Smith V, Keyser De F, Pizzorni D, et al. „Nailfold Capillaroscopy for Day-to-day Clinical Use: Construction of a Simple Scoring Modality as a Clinical Prognostic Index for Digital Trophic Lesions“. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(1):180–183.
74. Smith V, Pizzorni C, Keyser De F, et al. „Reliability of the qualitative and semiquantitative nailfold videocapillaroscopy assessment in a systemic sclerosis cohort: a two-centre study“. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(6):1092–1096.
75. Steen VD. „Autoantibodies in systemic sclerosis“. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35(1):35–42.
76. Sulli A, Secchi ME, Pizzorni C, Cutolo M. „Scoring the nailfold microvascular changes during the capillaroscopic analysis in systemic sclerosis patients“. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(6):885–887.
77. Sunderkötter C., Riemekasten G. „Raynaud Phänomen in der Dermatologie“. *Hautarzt* 2006; 57:819–830.
78. Varga J, David A. „Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder“. *J Clin Invest* 2007; 117(3):557–567.
79. Vogelmeier C, Koczulla R, Fehrenbach H, Bals R. „Pathogenese der COPD“. *Internist* 2006; 47:885-894.
80. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, 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):754–763.
81. Zuber JP. „Immunological basis of systemic sclerosis“. *Rheumatology* 2006; 45(3):iii23–iii25.

11. Ehrenwörtliche Erklärung

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

12. Danksagung

Zuerst möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Uwe Lange bedanken. Sie haben mir durch die Vergabe dieser Arbeit und Ihre freundliche Unterstützung eine Chance gegeben, an die ich zeitweise selbst nicht mehr glaubte.

Ein besonderer Dank gilt auch dem Betreuer meiner Arbeit Florian Meier, der mir zu jeder Zeit mit einem nicht selbstverständlichen Engagement zur Seite stand. Vor allem für die geduldigen Erklärungen zum statistischen Teil meiner Arbeit danke ich Dir oftmals.

Weiter weiß ich es sehr zu schätzen, dass mir mein früherer Chef Prof. Dr. med. Peter Hild über eine zeitweise Reduzierung meiner Arbeitszeit in der Asklepios-Klinik überhaupt erst die Möglichkeit eröffnete die Daten zu sammeln, welche dieser Promotion zu Grunde liegen.

Ohne die Ermutigung meiner Mutter Ortrud Müller und meines Vaters Dr. med. vet. Rudolf Müller, sowohl vor als auch während der Erstellung meiner Promotion, wäre diese wohl nie entstanden. Auch für das wiederholte Korrekturlesen danke ich Euch sehr.

Meiner Lebensgefährtin und Mutter unserer gemeinsamen Tochter Sarah Nell danke ich für die Stunden der Diskussion über Kommasetzung, Satzstellung und Formulierungen. Deine liebevolle Unterstützung und Deine Geduld haben mir sehr geholfen.

Zum Abschluss möchte ich mich noch bei meiner Freundin Victoria Gath für die Hilfe bei der Erstellung der englischen Zusammenfassung bedanken. Ein selbstgekauft Essen ist ein sehr fairer Preis.