

Autoantikörperphänomene in der idiopathischen und kollagen-vaskulär assoziierten Form der pulmonal arteriellen Hypertonie

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

vorgelegt von Rutsch, Moritz Henning
aus Buchholz in der Nordheide

Giessen (2008)

Aus der II. Medizinischen Klinik
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Giessen
Direktor: Prof. Dr. med. Seeger

Gutachter: Prof. Dr. H. Olschewski

Gutachter: Prof. Dr. M. Lange

Tag der Disputation: 04.05.2009

Inhaltsangabe

1.	Einleitung	1
1.1	Pulmonale Hypertonie	1
1.1.1	Idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie (IPAH)	5
	1.1.1.1 Historische Entwicklung	5
	1.1.1.2 Epidemiologie	5
	1.1.1.3 Pathologie und Pathogenese	6
	1.1.1.4 Klinik	7
	1.1.1.5 Prognose der IPAH	8
1.1.2	Kollagen-vaskulär assoziierte Form der pulmonalen Hypertonie (CVD-PAH)	8
	1.1.2.1 Historische Entwicklung	9
	1.1.2.2 Epidemiologie	9
	1.1.2.3 Pathologie und Pathogenese	11
	1.1.2.4 Klinik	13
	1.1.2.5 Prognose der CVD-PAH	14
1.2	Autoantikörperphänomene in der pulmonalen Hypertonie	14
1.3	Autoantikörper und ihre krankheitsspezifische Bedeutung	15
1.4	Fragestellung	15
2.	Methodik	17
2.1	Patientenkollektive	18
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	20
	2.2.1 Einschlusskriterien	21
	2.2.2 Ausschlusskriterien	21
2.3	Zugrunde liegende Untersuchungen	22
	2.3.1 Rechtsherzkatheteruntersuchung	22
	2.3.2 Autoantikörperuntersuchungen	25
	2.3.2.1 Immunfluoreszenzuntersuchungen	25
	2.3.2.2 ELISA-Untersuchungen	25
	2.3.3 Sechs-Minuten-Gehstreckentest	26

2.4	Statistik	27
3.	Ergebnisse	29
3.1	Resultate im Gesamtkollektiv	29
3.1.1	Antinukleäre Autoantikörper (ANA)	30
3.1.1.1	Qualitative ANA Ergebnisse	30
3.1.1.2	Quantitative ANA Ergebnisse	31
3.1.2	Extrahierbare nukleäre Autoantikörper (ENA)	33
3.1.3	dsDNA-, β_2Glykoprotein- und Cardiolipin-Autoantikörper	34
3.1.4	Schilddrüsenautoantikörper	35
3.1.4.1	Akute NO Antwort im IPAH-Kollektiv bei Patienten mit versus ohne Schilddrüsenautoantikörper	37
3.1.5	Verteilung der individuellen Autoantikörperanzahl	39
3.2	Resultate in den Subkollektiven der CVD-PAH-Gruppe	40
3.2.1	Autoantikörperverteilung im CVD-PAH-Kollektiv	40
3.2.2	Vergleich klinischer Daten im CVD-PAH-Kollektiv	42
3.3	Unklassifizierte Patienten	43
4.	Diskussion	44
4.1	Allgemeines	44
4.2	Ergebnisse dieser Arbeit	44
4.3	Fazit	50
5.	Zusammenfassung	52
6.	Literaturverzeichnis	54
7.	Abkürzungsverzeichnis	67
8.	Englische Zusammenfassung	69
9.	Danksagung	70

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten 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.

1. Einleitung

1.1 Pulmonale Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist eine schwere Erkrankung der Gefäße des Lungenkreislaufs. Sie ist gekennzeichnet durch einen progredienten Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstandes, bedingt durch pathologische Vasokonstriktion und Umbauvorgänge (Remodeling) im pulmonalen Gefäßbett. Aufgrund der Drucküberlastung im kleinen Kreislauf hat sie meist innerhalb weniger Jahre eine Rechtsherzdekompensation zur Folge [HUGHES u. RUBIN 1986; RICH 1988; JING et al. 2007]. Die idiopathische PAH (pulmonal arterielle Hypertonie) ist eine PH ohne identifizierbaren Auslöser. Die mittleren Überlebenszeiten liegen zwischen 2,8 und 3,4 Jahren nach Diagnosestellung [D'ALONSO et al. 1991; OAKLEY 1994]. Die Prognose für Patienten mit einer kollagen-vaskulär assoziierten PAH ist noch schlechter [KUHN et al. 2003].

Die Erkrankung kann durch pathologische Umbauvorgänge im Lungenparenchym ausgelöst werden, wie man sie bei interstiellen Fibrosen beobachtet oder auch beispielsweise Folge einer chronischen Lungenembolie sein. Bei einem Teil der Patienten lässt sich hingegen keine auslösende Ursache finden [RICH u. BRUNDAGE 1984; HIGENBOTTAM 1994].

Von einer pulmonal arteriellen Hypertonie spricht man, wenn der mittlere pulmonal arterielle Druck in Ruhe mehr als 25 mmHg beziehungsweise unter Belastung mehr als 30 mmHg beträgt [GALIE et al. 2004]. Der normale pulmonal arterielle Druck liegt in Ruhe bei Gesunden unter 20 mmHg [OLSCHEWSKI et al. 2006].

Die Dyspnoe ist das Hauptsymptom der pulmonal arteriellen Hypertonie, herabgesetzte körperliche Belastbarkeit, Müdigkeit, Angina pectoris, und periphere Ödeme gelten als weitere typische Symptome [RUBIN 1997; GAINE u. RUBIN 1998; BARST et al. 2004].

Aufgrund der Zunahme der Beschwerdesymptomatik erfolgt die Vorstellung beim Arzt. Die Tatsache, dass die Dyspnoe ein eher unspezifisches Symptom ist, führt dazu, dass die pulmonal arterielle Hypertonie häufig erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird [RICH et al. 1987].

Zur Sicherung des klinischen Verdachts und zur Klassifizierung der Erkrankung gehören heute Untersuchungsmethoden wie unter anderem Echokardiographie, Belastungsechokardiographie, Blutanalyse, Belastungstests, Lungenfunktionstests, Thoraxröntgenaufnahme, Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Ventilations-Perfusionsszintigraphie

und Rechtsherzkatheterisierung. Als Goldstandard zur Sicherung der Diagnose gilt die Rechtsherzkatheteruntersuchung, durch die es möglich wird, die für die Erkrankung typische exzessive Erhöhung des pulmonal arteriellen Druckes und des pulmonalvaskulären Widerstandes zu quantifizieren und eine Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung zu treffen [IPPHS Group 1994; DANTZKER 1994; GAINE u. RUBIN 1998].

Im Rahmen der Katheteruntersuchung kann außerdem eine erste Abschätzung der Reaktivität des pulmonalen Stromgebiets auf spezifische Medikamente erfolgen und eventuell sogar schon eine Behandlungsindikation erstellt werden [SITBON et al. 1995]. Mit Hilfe der Rechtsherzkatheterisierung und der anderen diagnostischen Verfahren können zudem verschiedene Formen der pulmonalen Hypertonie voneinander abgegrenzt werden.

Die pulmonal arterielle Hypertonie wurde früher in zwei Kategorien unterteilt: Zum einen in die seltene primäre pulmonale Hypertonie, zum anderen in die häufigere sekundäre pulmonale Hypertonie bei Vorliegen von Risikofaktoren oder einer kausalen Grunderkrankung [RICH et al. 1987]. Als primäre pulmonale Hypertonie (PPH) bezeichnete man die ätiologisch ungeklärte sporadische Form sowie die familiäre Form. Ebenfalls wurden die pulmonalen Hypertonien bei Kollagenosen, nach HIV-Infektionen, bei Vorhandensein portaler Hypertensionen sowie nach Einnahme von Appetitzüglern häufig als primär eingestuft [ABENHAIM et al. 1996; LOYD et al. 1984; SPEICH et al. 1991; MCDONNELL et al. 1983; BRENOT 1994].

Im Jahre 1998 schlug man beim "Second World Symposium on Pulmonary Hypertension" der Weltgesundheitsorganisation in Evian, Frankreich, eine exaktere Klassifikation zur Einteilung der pulmonalen Hypertonie vor [FISHMANN 2001; HUMBERT et al. 2001]. Das Ziel dieser Evian-Klassifikation war die Einführung einer unter den Wissenschaftlern und Ärzten breit akzeptierten Einteilung unter Berücksichtigung von Pathomechanismus, klinischer Symptomatik und therapeutischen Möglichkeiten. Diese Klassifikation war notwendig, um über individuelle Patienten zu diskutieren, Therapiemöglichkeiten und Diagnosen zu standardisieren und Patientenkollektive verschiedener Untersuchungen vergleichbar zu machen [SIMONNEAU et al. 2004]. Unter anderem wurden auf diesem Weltkongress die PPH und die kollagen-vaskulär assoziierte pulmonale Hypertonie (CVD-PAH) voneinander getrennt und eigenständig klassifiziert. Diese Diagnosegruppen ähneln sich bei Betrachtung der Geschlechterverteilung, der histopathologischen Veränderungen und der Hämodynamik. Autoantikörper spielen eine wichtige Rolle in der CVD-PAH, treten jedoch auch bei PPH-Patienten auf. Diese Ähnlichkeiten machen die Diagnosefindung bei Vorliegen diskreter Symptome schwierig.

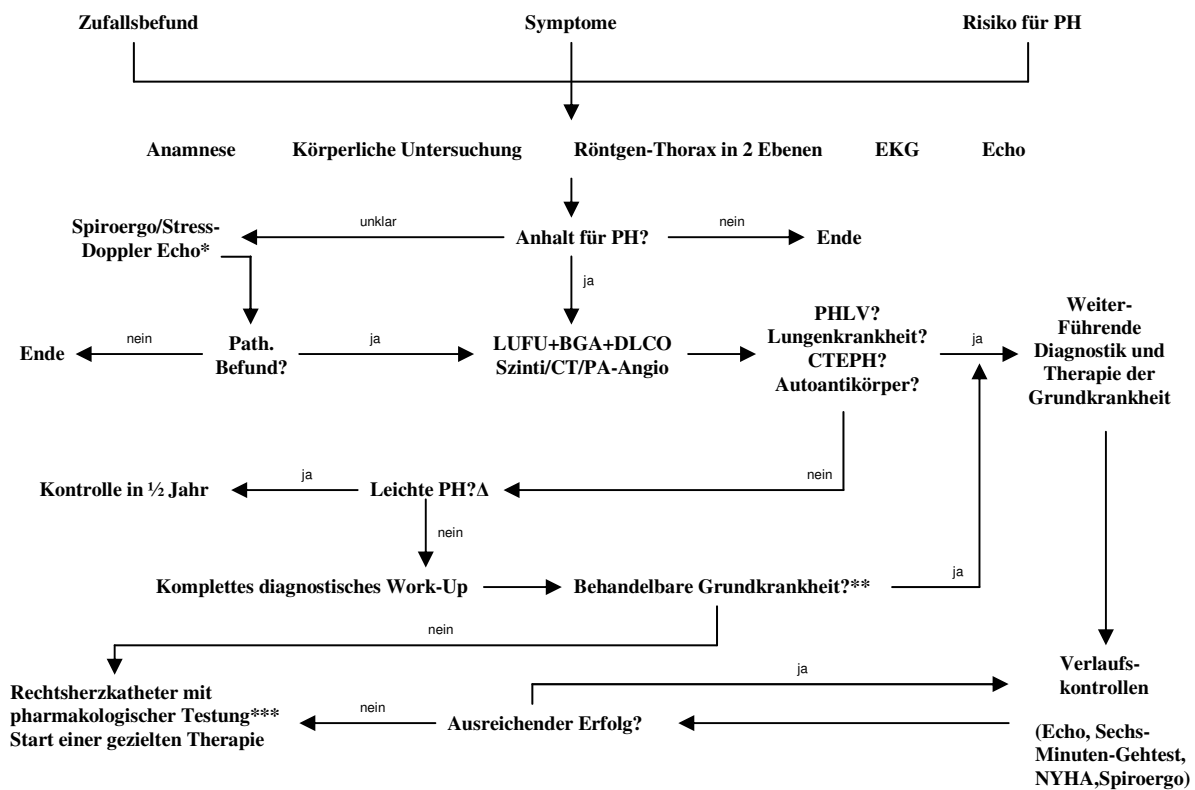


Abb. 1.1: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf pulmonale Hypertonie (PH).

Die erste Zeile beschreibt den Anlass, der zur Diagnostik einer PH führt, die zweite Zeile beschreibt die fünf Untersuchungsmethoden, die stets anzuwenden sind. Ergibt sich ein Anhalt für eine PH, so folgen Untersuchungen zur Ätiologie, die im positiven Fall eine weiterführende Diagnostik und Therapie erfordern. Wird keine behandelbare Grundkrankheit festgestellt, folgt eine Rechtsherzkatheteruntersuchung als Grundlage für die weitere Therapieentscheidung. *In dafür ausgestatteten Zentren. Alternativ kann ein Einschwemm-katheter unter Belastung verwendet werden. **Eine PH in Assoziation mit kollagen-vaskulärer Erkrankung, HIV-Infektion oder Herzvitium ist durch Behandlung der Grundkrankheit nicht ausreichend zu beeinflussen. Eine gezielte Therapie der PH sollte durch die weitere Diagnostik nicht verzögert werden.*** gilt besonders für die idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie, sollte in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Δ NYHA I (-II) und systolischer pulmonal arterieller Druck unter 50mmHg. LUFU, Lungenfunktionstest; BGA, Blutgasanalyse aus arteriellem oder arterialisiertem Blut; DLCO, CO-Diffusionskapazität; PHLV, PH bei Linksherzerkrankungen, CTEPH, chronisch-thromboembolische PH; CT, Computertomographie; PA Angio, Angiographie der Pulmonalarterien; NYHA, Klassifikation der New York Heart Association für Schweregrad einer Herzkrankheit. Modifiziert nach OLSCHEWSKI et al. 2006.

Im Jahre 2003 beim " Third World Symposium on Pulmonary Hypertension" in Venedig, Italien, entschloss man sich, die Grundzüge der Evian Klassifikation beizubehalten. Jedoch wurden einige Modifizierungen durchgesetzt. Der Ausdruck "Primäre Pulmonale Hypertonie" wurde durch den Begriff "Idiopathische Pulmonal Arterielle Hypertonie" ersetzt, die pulmonal-venös-okklusive Form und die pulmonal-kapillär-hämangiomatöse Form wurden neu klassifiziert. Zusätzlich wurde über neue Risikofaktoren diskutiert. Des Weiteren wurden Richtlinien für die Klassifikationen von kongenitalen systemisch-pulmonalen Shunts vorgeschlagen [GALIE et al. 2004]. Die aktuelle Klassifikation ist in Tab. 1.1 dargestellt.

Tab. 1.1: Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Venedig 2003), modifiziert nach Simonneau et al. 2004

1. pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)
 - 1.1. idiopathisch (IPAH)
 - 1.2. familiär (FPAH)
 - 1.3. assoziiert mit (APAH):
 - 1.3.1. kollagen-vaskulärer Krankheit
 - 1.3.2. kongenitalen systemisch-pulmonalen Shunts
 - 1.3.3. portaler Hypertension
 - 1.3.4. HIV-Infektion
 - 1.3.5. Drogen und Toxine
 - 1.3.6. andere (Schilddrüsenkrankheiten, Hämoglobinopathien, Myeloproliferative Erkrankungen, Milzextirpation, etc.)
 - 1.4. assoziiert mit kapillärer oder venöser Manifestation
 - 1.4.1. veno-occlusive pulmonale Hypertonie (PVOD)
 - 1.4.2. pulmonalkapilläre Hämangiomatose (PCH)
 - 1.5. persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
 2. pulmonale Hypertonie mit Linksherzerkrankungen
 - 2.1. linksseitige Vorhof- oder Kammerherzerkrankung
 - 2.2. linksseitiger Klappenherzfehler
 3. pulmonale Hypertonie assoziiert mit Lungenerkrankungen / Hypoxämie
 - 3.1. chronisch obstruktive Lungenerkrankung
 - 3.2. interstitielle Lungenerkrankung
 - 3.3. Schlaf-Apnoe-Syndrom
 - 3.4. alveoläre Hypoventilation
 - 3.5. chronische Höhenexposition
 - 3.6. entwicklungsbedingte Abnormalitäten
 4. pulmonale Hypertonie bei chronisch-thrombotischen und/oder embolischen Krankheiten
 - 4.1. thromboembolische Obstruktion der proximalen Pulmonalarterien
 - 4.2. thromboembolische Obstruktion der distalen Pulmonalarterien
 - 4.3. nicht-thrombotische pulmonale Embolismen (Tumor, Parasiten, Fremdmaterial)
 5. pulmonale Hypertonie aufgrund anderer Erkrankungen
Sarkoidose, Langhanszell-Histiozytose, Kompression der Pulmonalarterien, u.a.
-

1.1.1 Idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie (IPAH)

1.1.1.1 Historische Entwicklung

Julius Klob beschrieb im Jahre 1865 in Wien erstmals die später als idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie bezeichnete Erkrankung [KLOB 1865]. Im Jahre 1891 erfolgte durch Ernst Romberg eine weitere Erwähnung dieser Erkrankung im Rahmen einer Fallbeschreibung. Bei einer Obduktion eines Patienten, der an Rechtsherzversagen verstarb, konnte im pulmonalen Gefäßbett keine pathogenetische Erklärung in Form einer pulmonalen Arteriosklerose gefunden werden [ROMBERG 1891]. Später wurde der Vorläuferbegriff "Primäre Pulmonale Hypertonie" durch Dresdale et al. im Jahre 1951 im Rahmen einer klinischen Beobachtung von 39 Patienten mit ungeklärter pulmonaler Hypertonie eingeführt [DRESDALE et al. 1951]. In den sechziger Jahren wurde durch den vermehrten Einsatz von Appetitzüglern eine regelrechte Epidemie dieser Erkrankung in Europa ausgelöst [KAY et al. 1971; BRENOT et al. 1993; ABENHAIM et al. 1996]. Während der Weltkongresse auf dem Gebiet der pulmonalen Hypertonie in Genf, Schweiz, 1973, in Evian, Frankreich, 1998 und in Venedig, Italien, 2003 wurden Einteilungskriterien für die seit 2003 als idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie (IPAH) bezeichnete Erkrankung immer exakter formuliert [SIMONNEAU et al. 2004]. Jedoch sind bis heute Ätiologie und Pathophysiologie der IPAH Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Eine vollständige Erklärung für das Phänomen der IPAH konnte bisher noch nicht erfolgen [WOOD 1958; FUSTER et al. 1984; PIETRA et al. 1989], obwohl mittlerweile eine Genmutation identifiziert wurde, die für über 50% der PAH-Patienten mit "familiärer" Form und 10-30% der PAH-Patienten mit idiopathischer Form verantwortlich ist [LANE et al. 2000; DENG et al. 2000; THOMSON et al. 2000; NEWMAN et al. 2004; ALDRED et al. 2006].

1.1.1.2 Epidemiologie

Die IPAH ist mit einer geschätzten Inzidenz von 1-2 Fällen pro eine Million Menschen der Gesamtbevölkerung pro Jahr eine sehr seltene Erkrankung [RUBIN 1993]. Bei Einnahme von Appetitzüglern steigt die Inzidenz jedoch auf circa 25- 50 Fälle pro eine Million Menschen der Gesamtbevölkerung pro Jahr an [LOOGEN u. KUBLER 1970; ABENHAIM et al. 1996].

Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung beträgt 36 Jahre. Mit einem Verhältnis 1,7-3,5 zu eins überwiegt die Anzahl weiblicher Patienten. In 10 % aller Fälle ist eine positive Familienanamnese nachweisbar [LOYD et al. 1984; RICH et al. 1987; RUBIN 1993; LANGLEBEN 1994; GAINÉ u. RUBIN 1998]. Neuere Daten belegen jedoch ein höheres Alter bei Diagnosestellung. Rich et al. errechneten an einem 205 köpfigen IPAH-Kollektiv im Jahre 2000 ein Diagnosealter von 47 Jahren bei einem Verhältnis von Mann-zu-Frau von eins zu 4,125 [RICH et al. 2000]. Humbert et al. veröffentlichten im Jahre 2006, dass das Alter bei Diagnosestellung bei 264 IPAH-Patienten 52 Jahre betrug [HUMBERT et al. 2006]. Das Vorhandensein einer genetischen Komponente konnte in einer Untersuchung an 35 Patienten mit IPAH gezeigt werden, in der in 26% der Fälle bei mindestens einem weiteren Familienmitglied eine manifeste pulmonale Hypertonie nachgewiesen werden konnte [GRÜNIG et al. 2000].

1.1.1.3 Pathologie und Pathogenese

Die pulmonale Hypertonie besitzt eine multifaktorielle Pathobiologie. Vasokonstriktion, Remodeling der pulmonalen Gefäßwand und Thrombose führen zu einer Zunahme des pulmonalvaskulären Widerstandes [WAGENVOORT 1960; WOOD 1958; GORLIN et al. 1958; EISENBERG et al. 1990; VOELKEL et al. 1997]. Der Prozess des Remodeling in der Lungenstrombahn betrifft alle Schichten der Gefäßwand und wird unterstützt durch die komplizierte zelluläre Heterogenität der verschiedenen Kompartimente der Pulmonalarterienwände [JEFFERY u. MORRELL 2002]. In der Tat sind viele Zellen, seien es Endothelzellen, Zellen der glatten Muskulatur, Fibroblasten, oder auch Entzündungszellen, sowie Plättchen in den Pathomechanismus einer pulmonalen Hypertonie involviert [JEFFERY u. MORRELL 2002; STENMARK 2002; DAVIE et al. 2004; COOL et al. 1999; LEE et al. 1998; YEAGER et al. 2001; DORFMULLER et al. 2003; HERVÈ et al. 2001]. Man nimmt an, dass die pulmonale Vasokonstriktion eine frühe Komponente in der Entstehung dieser Krankheit ist. Ein starker Anstieg der Vasokonstriktion wird heute auf eine abnormale Funktion oder eine verminderte Expression der Kalium-Kanäle und auf eine endotheliale Dysfunktion zurückgeführt. Die endotheliale Dysfunktion führt zu einer chronisch beeinträchtigten Ausschüttung von Vasodilatoren wie NO und Prostazyklin kombiniert mit einer verstärkten Expression von Vasokonstriktoren wie Endothelin-1 [VOELKEL et al. 1997; JEFFERY u. MORRELL 2002]. Viele dieser Abnormalitäten führen nicht nur zu einem

erhöhten Muskeltonus und verursachen ein Gefäß-Remodeling, sondern bieten auch Angriffspunkte für die pharmakologische Therapie. Frühere genetische und pathophysiologische Untersuchungen haben die Wichtigkeit verschiedener Mediatoren im Pathomechanismus unterstrichen. Ebenso wie Prostazyklin [CHRISTMAN et al. 1992], NO [GIAID u. SALEH 1995], Endothelin-1 [GIAID 1993] gehören auch Angiopoetin-1, Serotonin, Zytokine, Chemokine und die Substanzen der "transforming-growth-factor- β "-Gruppe (TGF- β) zu diesen Mediatoren. Erhöhte Serotoninspiegel wurden bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie beobachtet [HERVÈ et al. 1995] und eine verstärkte Expression und Aktivität des Serotonin-Transporters konnte mit dem vaskulären Remodeling in Zusammenhang gebracht werden [MACLEAN et al. 2000]. Die TGF- β Gruppe wird gebildet von multifunktionalen Mediatoren, einschließlich BMPs (bone morphogenetic proteins), Wachstums- und Differenzierungsfaktoren [MASSAGUE u. CHEN 2000; SHI u. MASSAGUE 2003].

1.1.1.4 Klinik

Die früh auftretenden Symptome sind für gewöhnlich unspezifisch und werden zuerst häufig ignoriert. Außerdem werden die Beschwerden von den behandelten Ärzten leider häufig als psychovegetative Entgleisung oder physischer Kräftenmangel falsch interpretiert. Schwierigkeiten bei der Atmung während der Belastung, charakteristischerweise häufig in Assoziation mit körperlicher Anstrengung oder während einer pulmonalen Infektion, führen als Erstsymptom die Liste der Symptome an. Belastungsabhängige retrosternale Schmerzen und ein thorakaler Druck werden bei präzisen Nachfragen vom Patienten angegeben und gelten als wichtige Symptome. Dasselbe gilt für die generell anhaltende Müdigkeit, welche Folge der physischen Kapazitätsminderung ist. Einige Patienten, speziell die jüngeren, leiden an belastungs-induzierten Synkopen, die bei dieser Patientengruppe auch als Erstsymptom in Erscheinung treten können. Des Weiteren geben Patienten häufig Erschöpfung an. Ödeme an den Beinen werden in den Initialphasen der Erkrankung sehr selten beobachtet, ein trockener unproduktiver Husten ist dagegen öfters vorhanden. Einige Patienten geben ein neu aufgetretenes Herzstolpern an [RICH et al. 1987; OLSCHEWSKI u. SEEGER 2002; OLSCHEWSKI et al. 2006].

Die Bestimmung der Lungenfunktionsparameter dient vor allem zum Ausschluss restriktiver oder obstruktiver Lungenerkrankungen. Bei der idiopathischen pulmonal arteriellen

Hypertonie findet man allenfalls milde Restriktionszeichen und oftmals eine verminderte Kohlenmonoxiddiffusionskapazität [RICH et al. 1987].

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung gilt unter den heutigen Untersuchungsmethoden als Goldstandard, da mit ihr die Erhöhung des pulmonal arteriellen Mitteldruckes und des pulmonalvaskulären Widerstandes bei normalem pulmonal arteriellem Verschlussdruck messbar gemacht werden können [RICH et al. 1987; GAINE u. RUBIN 1998; DRESDALE et al. 1951; WALCOTT et al. 1970; LOYD et al. 1984] .

1.1.1.5 Prognose der IPAH

Im Allgemeinen ist die Prognose der IPAH schlecht. In einer vom nationalen Gesundheitsinstitut der USA geförderten Untersuchung wurde eine durchschnittliche Überlebenszeit von 2,8 Jahren sowie eine 1-Jahres Überlebensrate von 71,8 % angegeben [D`ALONSO et al. 1991]. Humbert beschrieb in einer Untersuchung aus 2006 eine 1-Jahres-Überlebensrate von 89,3% in einem 56 köpfigen Kollektiv mit idiopathischer, familiärer und Appetitzügler-assoziiertes Form [HUMBERT 2006]. Ähnlich kurze Überlebenszeiten wurden auch in groß angelegten Beobachtungen in England, Frankreich und China festgestellt [OAKLEY 1994; BRENOT 1994; JING 2007].

1.1.2 Kollagen-vaskulär assoziierte Form der pulmonalen Hypertonie (CVD-PAH)

Im Rahmen von Bindegewebserkrankungen kann es zu einem Befall der Lungenarterien kommen und zu einer daraus resultierenden pulmonalen Hypertonie. Zu den Erkrankungen mit dem höchsten Risiko zählen zum einen die limitierte Form der Systemischen Sklerose, die früher als CREST-Syndrom bezeichnet wurde, sowie die diffuse Form der Systemischen Sklerose. Außerdem zeigen Patienten mit Mischkollagenosen (Synonym: Sharp-Syndrom), mit Systemischen Lupus erythematodes oder mit einem Sjögren-Syndrom eine erhöhte Prävalenz bezüglich der pulmonalen Hypertonie. Personen, die Symptome verschiedener Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis zeigen, werden als Patienten mit Overlap-Syndrom zusammengefasst. Die pulmonale Hypertonie geht selten der klinischen

Manifestation einer Kollagenose voran. Interessanterweise zeigen klassische Vaskulitiden, wie z. B. die Wegnerische Granulomatose, die Schönlein-Henoch-Erkrankung, die Dermatomyositis und die Thrombangiitis obliterans keine erhöhte Inzidenz einer pulmonalen Hypertonie. Sogar bei Erkrankungen, die speziell die Pulmonalarterien betreffen, wie die Arteriitis nodosa und die Takayasu's Arteriitis scheint sich nicht typischerweise eine pulmonale Hypertonie zu entwickeln [OLSCHEWSKI u. SEEGER 2002].

1.1.2.1 Historische Entwicklung

Noch Anfang der Neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts klassifizierte man Patienten mit serologisch oder klinisch auffälligen rheumatologischen Befunden häufig in die Gruppe der primären pulmonalen Hypertonie. Man rätselte über den Pathomechanismus und gestand der primären pulmonalen Hypertonie eine gewisse immunologische Komponente zu. Aufgrund neuerer Untersuchungen wurde jedoch vorgeschlagen, für dieses Patientenkollektiv eine gesonderte Diagnosegruppe einzuführen [ISERN et al. 1992; YANAI-LANDAU et al. 1995]. Im Jahre 1998 wurde dieser Vorschlag in Evian, Frankreich in die Tat umgesetzt.

1.1.2.2 Epidemiologie

Das Auftreten einer pulmonal arteriellen Hypertonie wurde bei jeder bekannten Form einer kollagen-vaskulären Krankheit beobachtet [HOEPER 2002]. Jedoch variiert die Häufigkeit der pulmonalen Hypertonie zwischen den verschiedenen Formen der kollagen-vaskulären Krankheiten. So ist sie sehr selten eine Komplikation der rheumatoiden Arthritis, der Dermatomyositis oder der Polymyositis. Am häufigsten ist sie mit der Systemischen Sklerose vergesellschaftet [COGHLAN u. HANDLER 2006]. Des Weiteren tritt sie bei rheumatischen Erkrankungen wie dem Lupus erythematodes, der Mischkollagenose und dem Sjögren-Syndrom gehäuft auf [ASHERSON et al. 1990; JONES et al. 1978; HEDGPETH u. BOULWARE 1988; STUPI et al. 1986].

Patienten mit Systemischer Sklerose zeigen in 10 – 33 % eine pulmonale Hypertonie [YAMANE et al. 2000; MURATA et al. 1997]. Mukerjee führte im Jahr 2003 eine Untersuchung mittels eines Registers durch, welches Patienten mit Systemischer Sklerose beinhaltete. Er fand heraus, dass die Prävalenz für die pulmonal arterielle Hypertonie 12 %

betrug. Die durchschnittliche Zeit zwischen Diagnose der Systemischen Sklerose und der pulmonal arteriellen Hypertonie betrug 14 Jahre, und diese Kombinationsdiagnose wurde gehäuft zu Beginn des Rentenalters gestellt (mittleres Diagnosealter: 66 Jahre) [MUKERJEE et al. 2003]. In einer Beobachtung aus Japan wurden 125 Patienten mit Systemischer Sklerose mit Hilfe der Echokardiographie auf pulmonal arterielle Hypertonie untersucht. Sie ließ sich mit einer Prävalenz von 16% nachweisen [YAMANE et al. 2000]. Dagegen konnte im japanischen nationalen Register für Patienten mit Systemischer Sklerose lediglich eine Prävalenz für die pulmonal arterielle Hypertonie von 2,64 % ermittelt werden [YOSHIDA u. KATAYAMA 2001]. Diese Zahl steht im Einklang mit einer Veröffentlichung über eine Population aus Griechenland [VLACHOYIANNOPOULOS et al. 2000]. Diese Beobachtungen bestätigten die Vermutung, dass die pulmonal arterielle Hypertonie eine seltenere Komplikation der Systemischen Sklerose ist, als Schätzungen von etwa 10 %, welche von tertiären Zentren für pulmonale Hypertonie an kleinen fraglich repräsentativen Kollektiven von Patienten mit Systemischer Sklerose vorgenommen worden sind. Jedoch offenbarten Autopsieuntersuchungen an Patienten mit CREST-Syndrom (Synonym: limitierte Form der Systemischen Sklerose) in 50 % aller Fälle Veränderungen im Pulmonalgefäßbett, die auf eine pulmonale Hypertonie hindeuteten [YOUSAM 1990]. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um genauere Informationen über die Inzidenz einer pulmonal arteriellen Hypertonie bei Patienten mit Systemischer Sklerose zu erhalten.

Während die limitierte Form der Systemischen Sklerose stärker mit der pulmonalen Hypertonie assoziiert zu sein scheint, ist die diffuse Form mit der Ausbildung einer Lungenfibrose assoziiert. Man nimmt an, dass diese beiden Formen der Systemischen Sklerose unterschiedliche Pathomechanismen aktivieren.

Bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses wird die pulmonale Hypertonie in 5-10 % aller Fälle diagnostiziert [ASHERSON et al. 1990; PAN et al. 2000; SHEN et al. 1999]. Verschiedene große Register über Patienten mit Lupus erythematoses wurden in den letzten Jahrzehnten aufgebaut. Diese schlossen im Ganzen 1499 Patienten ein und offenbarten weniger als 80 Patienten, die an pulmonal arterieller Hypertonie erkrankt waren [TANAKA et al. 2002; LI u. TAM 1999; BADUI et al. 1985; PAN et al. 2000]. Pessimistischere Schätzungen wurden ebenfalls veröffentlicht, jedoch waren die Patientenkollektive bedeutend kleiner [WINSLOW et al. 1995]. Das größte der oben erwähnten Register schätzt die Prävalenz für die pulmonal arterielle Hypertonie bei 2,8 % ein [PAN et al. 2000]. Li et al. konnten mit Hilfe der Echokardiographieuntersuchung bei 419 Patienten mit systemischem Lupus erythematoses eine im Vergleich zu Pan erhöhte Prävalenz (4,3 %) für die pulmonal

arterielle Hypertonie finden. In dieser Untersuchung war das mittlere Diagnosealter mit 30 Jahren recht jung, des Weiteren wurde eine Regression der pulmonal arteriellen Hypertonie bei dem Großteil der Lupus-Patienten beschrieben.

Auch bei der Mischkollagenose (Synonym: Sharp-Syndrom, MCTD) wurde eine Assoziation zur pulmonal arteriellen Hypertonie bestätigt. Hier existieren ebenfalls Daten, die die Prävalenz für die Ausbildung eines Lungenhochdruckes zwischen 5 % und 15 % schätzen [YOSHIDA u. KATAYAMA 2001; HOFFMANN u. GREIDINGER 2000; MICHELS 1997; ALPERT et al. 1983].

In der Literatur wird das Sjögren-Syndrom häufig mit pulmonalen Manifestationen in Zusammenhang gebracht [LESLIE et al. 2007], auch die Assoziation mit der pulmonal arteriellen Hypertonie wird beschrieben [BERTONI et al. 2005].

Auch das Overlap-Syndrom als Ausdruck mehrerer oder ineinander übergehender Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis zeigt eine Assoziation mit der pulmonalen Hypertonie [TURKCAPAR et al. 2006].

Das durchschnittliche Alter bei der Stellung beider Diagnosen (Kollagenose und pulmonale Hypertonie) beträgt 66 Jahre und ist somit höher als bei IPAH [MUKERJEE et al. 2003]. Auch Humbert veröffentlichte ähnliche Zahlen bezüglich des Altersunterschiedes und zeigte, dass das Geschlechterverhältnis sogar noch mehr in Richtung des weiblichen Geschlechts tendiert als bei der IPAH (Frauenanteil 79 % versus 62,1 %) [HUMBERT et al. 2006].

1.1.2.3 Pathologie und Pathogenese

Gründliche histologische Untersuchungen haben gezeigt, dass die Veränderungen bei pulmonaler Hypertonie aufgrund einer kollagen-vaskulären Erkrankung denen der idiopathischen Form entsprechen. Somit sind die wichtigen histologischen Veränderungen zum einen die Hypertrophie der Media, zum anderen die Verdickung der Intima im Bereich der kleinen und mittleren Pulmonalarterien [TUDER et al. 1994; PIETRA et al. 1989]. Plexiforme Läsionen werden auch bei der assoziierten Form der pulmonal arteriellen Hypertonie gefunden. Bei Patienten mit der diffusen oder limitierten Form der Systemischen Sklerose werden als typische Veränderungen konzentrische Intima-Verdickungen gefunden [COOL et al. 1997]. Die Intima-Verdickung wurde lange als fibrosierender Prozeß betrachtet, jedoch zeigten aktuelle Beobachtungen, dass der Endothelproliferation sowohl für die idiopathische Form, als auch für die mit kollagen-vaskulären Erkrankungen assoziierten Form

der pulmonalen Hypertonie eine pathogenetische Bedeutung zukommt [TUDER et al. 1994; COOL et al. 1999]. Jedoch sind die morphologischen Veränderungen nicht nur auf die Endothelzellen beschränkt; so wurde auch im Bereich der glatten Muskelzellen eine Proliferation beobachtet [MITANI et al. 2001]. Diese Beobachtungen unterstützen die Hypothese, dass die pulmonale Hypertonie in erster Linie eine proliferative Erkrankung ist.

Dieser Gedanke wird weiter von der Identifikation des Genes für die familiäre und sporadische Form der pulmonalen Hypertonie unterstützt. Das BMPR-2-Gen (bone morphogenetic receptor protein type-2) fällt in die TGF- β -Rezeptor-Gruppe (transforming growth factor) [DENG et al. 2000; MACHADO et al. 2001]. Bislang gibt es jedoch keine Untersuchungen, die das Auftreten von BMPR-2-Mutationen bei assoziierten Formen der pulmonalen Hypertonie bestätigen.

Verschiedene andere Faktoren beeinflussen die Pathogenese und die Progression der pulmonalen Hypertonie. Bei Patienten mit einer kollagen-vaskulären Erkrankung scheint die Entzündungsreaktion ein wichtiger Faktor für die Entstehung einer pulmonalen Hypertonie zu sein [HOEPER 2002]. Ansammlungen von Makrophagen und T-Lymphozyten im Bereich der vaskulären Läsionen wurden bei der idiopathischen als auch assoziierten Form gefunden und scheinen mit einem vaskulären Remodeling-Effekt verknüpft zu sein [COOL et al. 1997]. Entzündungszellen produzieren Wachstumsfaktoren wie z. B. "platelet-derived growth factor" oder "vascular endothelial cell growth factor", die wiederum auch in der Pathogenese einer pulmonalen Hypertonie eine Rolle spielen [HUMBERT et al. 1998; EDDAHIBI et al. 2000; VOELKEL et al. 1996]. Das traditionelle Konzept, welches die pulmonale Hypertonie als Resultat einer alleinigen lang-anhaltenden massiven Vasokonstriktion sieht, gilt heute als veraltet. Jedoch existiert die Meinung, dass die Vasokonstriktion bei der mit kollagen-vaskulären Erkrankungen assoziierten pulmonalen Hypertonie eine grundsätzliche Rolle spielt und einen Ansatzpunkt für die Behandlung darstellt [HOEPER 2002].

Pulmonale in-situ-Thrombosen werden sowohl bei der idiopathischen Form, als auch bei der mit kollagen-vaskulären Erkrankungen assoziierten Form gefunden [WELSH et al. 1996; HOEPER et al. 1998]. Besonders bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses und Antiphospholipid-Antikörpern treten Thrombosen auf, hier ist die Klassifizierung in eine idiopathische, kollagen-vaskulär assoziierte oder chronisch-thromboembolische Form der pulmonalen Hypertonie schwierig.

1.1.2.4 Klinik

Die klinische Manifestation dieser Erkrankungen zeigt zum einen die für die IPAH bereits aufgeführten Symptome [RICH et al. 1987; RUBIN 1997], zum anderen addieren sich auf dieses Beschwerdebild die für die jeweilige Kollagenose typischen klinischen Zeichen. Unter die Gruppe der Systemischen Sklerosen (Synonym: Progressive Systemische Sklerose, Systemische Sklerodermie) fallen die limitierte (lSSc) und die diffuse Form (dSSc). Patienten mit der limitierten Verlaufsform zeigen die Zeichen des CREST-Syndroms (Calcinosis cutis, Raynaud-Syndrom, Ösophagusbeteiligung, Sklerodaktylie und Teleangiectasie) sowie in 70 % der Fälle Antizentromer-Autoantikörper (Synonym: ACA), jedoch ohne Nachweis von SCL70-Autoantikörpern (Synonym: Topoisomerase 1 Autoantikörper). Patienten mit der diffusen Verlaufsform zeigen generalisierte Ödeme und Sklerose, sowie die Beteiligung innerer Organe. In 40 % der Fälle können SCL70-Autoantikörper nachgewiesen werden [SUBCOMMITTEE FOR SCLERODERMA 1980; HEROLD 2007]. Die Mischkollagenose (Synonym: Sharp-Syndrom, mixed connective tissue disease) stellt sich dar durch eine Raynaud-Symptomatik, oft in Verbindung mit sklerodermieartigen Hautveränderungen mit geschwollenen Händen oder Sklerodaktylie. Typisch ist der Nachweis von antinukleären Autoantikörpern (ANAs), die in der genauen Differenzierung als Ribonukleinprotein-Autoantikörper (U1RNP-Autoantikörper) erkannt werden können [ALARCON u. VILLAREAL 1987; HEROLD 2007]. Der systemische Lupus erythematoses stellt sich als Chamäleon-Krankheit dar, die mit völlig verschiedenen Manifestationen in Erscheinung treten kann. Grundsätzlich handelt es sich um eine Systemerkrankung der Haut und des Gefäßbindegewebes zahlreicher Organe mit Vaskulitis der kleinen Arterien und Arteriolen, verbunden mit Ablagerungen von Immunkomplexen, die unter anderem aus Autoantikörpern gegen doppelsträngige DNA (dsDNA-Autoantikörper) bestehen [HOCHBERG 1997; HEROLD 2007]. Augenaustrocknung (Xerophthalmie) und Mundaustrocknung (Xerostomie) werden zu den Symptomen des Sjögren-Syndroms gezählt. In 70 % der Fälle treten SSA/Ro-Autoantikörper oder SSB/La-Autoantikörper auf [VITALI 2003; HEROLD 2007].

Bei Vorliegen von Symptomen verschiedener Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis werden die Patienten als Overlap-Syndrom klassifiziert.

Die Symptome der kollagen-vaskulären Erkrankung treten meist vor der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie auf. Die durchschnittliche Zeit zwischen der Diagnose der Systemischen Sklerodermie und der pulmonalen Hypertonie beträgt nach aktuellen Beobachtungen 14 Jahre [MUKERJEE et al. 2003].

1.1.2.5 Prognose der CVD-PAH

Patienten mit einer CVD-PAH weisen je nach Form der kollagen-vaskulären Erkrankung eine Tendenz zu erhöhter Mortalität auf. In einer Untersuchung über pulmonale Hypertonie bei 722 Patienten mit systemischer Sklerose in den Ländern des United Kingdom wurde eine 1-Jahres-Mortalität bei Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium (mean PAP > 54 mmHg) von 40 % festgestellt. Die Mortalität bestätigte sich in dieser Gruppe als höher verglichen mit einem IPAH-Kollektiv [MUKERJEE et al. 2003].

Chung et al. verglichen die Mortalität zwischen 20 Patienten mit systemischem Lupus erythematodes und 34 Patienten mit idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie. Die Überlebensrate für Lupus-Patienten betrug nach drei Jahren 44,9 % und nach fünf Jahren 16,8 % und fiel schlechter aus als bei den IPAH-Patienten (73,4 % / 68,2 %) [CHUNG et al. 2006].

1.2 Autoantikörperphänomene in der pulmonalen Hypertonie

Untersuchungen aus der Zeit vor dem Weltkongress der pulmonalen Hypertonie in Frankreich im Jahre 1998 brachten in Kollektiven mit primärer pulmonaler Hypertonie Erkenntnisse über autoimmune Phänomene. Die Autoimmunität wurde als Bestandteil des Pathomechanismus der primären pulmonalen Hypertonie gesehen, begründet durch eine relativ frequente Koexistenz von klinischen oder serologischen rheumatischen Befunden. Walcott et al. beschrieben 23 Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie, die in 30 % das Raynaud-Phänomen, in 13 % die Symptome einer Arthritis und in 13 % einen positiven antinukleären Serologie-Befund aufwiesen [WALCOTT et al. 1970]. Andere Beobachtungen ergaben weitaus höhere Patientenanteile mit positiven ANA-Werten [YANEVA u. ARNETT 1989; YANAI-LANDAU et al. 1995]. Rich et al. dokumentierten bei ihren Beobachtungen an 43 Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie und 16 Patienten mit sekundärer pulmonaler Hypertonie, dass 40 % der ANA-Untersuchungen in der Gruppe mit primärer Form positiv ausfielen, wo hingegen das ANA-Aufkommen im Kollektiv der sekundären Form dem der Allgemeinbevölkerung entsprach [RICH et al. 1986]. Das nationale amerikanische Register für pulmonale Hypertonie konnte an weitaus größeren Patientenkollektiven positive ANA-Aufkommen in Höhe von 29 % zeigen [RICH et al. 1987]. Es wurde diskutiert, ob rheumatische Phänomene mit einer primären pulmonalen Hypertonie koexistieren oder als

Ursache gesehen werden können, was eine Klassifizierung im Bereich der sekundären Formen entspräche. Zu dieser Zeit nahmen die kollagen-vaskulär assoziierten Formen immer eine Mittelstellung zwischen primärer und sekundärer pulmonaler Hypertonie ein. Verschiedene Untersuchungen schlugen die Einführung einer neu definierten Diagnosegruppe für rheumatisch assoziierte pulmonale Hypertonien vor [ISERN et al. 1992; YANAILANDAU et al. 1995]. Im Jahre 1998 wurde in Evian, Frankreich diese Form in der neuen Klassifizierung für pulmonale Hypertonien berücksichtigt und seitdem als eigenständige Diagnosegruppe geführt. Nach wie vor ist jedoch die Diagnose in einigen Fällen schwierig zu treffen. Beispielsweise würde eine durch eine kollagen-vaskuläre Krankheit ausgelöste Fibrose in die Gruppe der durch Fehler im Atmungssystem ausgelösten sekundären Hypertonien, wie z. B. eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung, gezählt werden, obwohl in dieser Diagnosegruppe Autoimmunphänomene normalerweise nicht vorkommen. Würde man in einem anderen Fall einen Patienten mit positivem Serologie-Befund, aber ohne entsprechende Klinik in die primäre Form einordnen? Weitere Untersuchungen sind notwendig, um exaktere Diagnosekriterien festzulegen.

1.3 Autoantikörper und ihre krankheitsspezifische Bedeutung

ANAs spielen bei Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis eine wichtige Rolle, einige von ihnen sind hoch erkrankungsspezifisch. Antizentromer-Autoantikörper sind fast nur bei Patienten mit limitierter kutaner Form der Systemischen Sklerose zu finden [TAN et al. 1980]. Scl70-Autoantikörper (Topoisomerase-I) sind hoch spezifisch für die diffuse Form der Systemischen Sklerose [DOUVAS et al. 1979; SHERO et al. 1986]. Cardiolipin- und dsDNA-Autoantikörper werden beim systemischen Lupus erythematoses gefunden [MCCARTY 1986; LOVE u. SANTORO 1990], SSA/Ro- und SSB/La-Autoantikörper werden mit dem systemischen Lupus erythematoses und dem Sjögren-Syndrom in Zusammenhang gebracht [REICHLIN 1982; ALEXANDER et al. 1982].

1.4 Fragestellung

Die idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie ist eine seltene lebensbedrohliche Erkrankung unbekannter Ursache. Sie ist assoziiert mit dem weiblichen Geschlecht und

Autoantikörpern [GALIE et al. 2004; RICH et al. 1987; YANAI-LANDAU et al. 1995]. Die gleichen Assoziationen werden auch bei Patienten mit kollagen-vaskulären Erkrankungen gefunden [HEROLD 2007]. Diese Patienten, speziell die an Systemischer Sklerose erkrankten, sind für die Entstehung einer pulmonal arteriellen Hypertonie prädisponiert. Histologische Veränderungen in den kleinen Pulmonalarterien dieser Patienten sind identisch zu den Veränderungen bei Patienten mit IPAH [TUDER et al. 1994; COOL et al. 1997; COOL et al. 1999]. Auch die hämodynamischen Parameter verhalten sich ähnlich. Deshalb gab es Vorschläge, die idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie als Untergruppe der kollagen-vaskulären Krankheiten zu betrachten [RICH et al. 1986].

Generell ist es schwierig, die Autoantikörperergebnisse aus verschiedenen Laboratorien zu vergleichen, da für die Untersuchungsmethoden keine akzeptierten Standardisierungen existieren.

Es ist nicht genau bekannt, ob und wie sich die Autoimmunphänomene zwischen der idiopathischen Form und der mit kollagen-vaskulären Erkrankungen assoziierten Form der pulmonalen Hypertonie voneinander unterscheiden.

Daher wurden in der vorliegenden Untersuchung Autoantikörperphänomene eines Kollektivs von Patienten mit idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie mit einem Patientenkollektiv mit kollagen-vaskulär assoziierten Formen der pulmonalen Hypertonie verglichen. Gleichzeitig wurden klinische, demographische und hämodynamische Daten, inklusive der Akutantwort auf Vasodilatoren in der Rechtsherzkatheteruntersuchung, dieser Kollektive gegenübergestellt.

Dabei wurden vor allem folgende Fragen näher untersucht:

- Wie häufig sind Autoantikörper bei der kollagen-vaskulär assoziierten pulmonal arteriellen Hypertonie im Vergleich zur idiopathischen Form?
- Wie unterscheiden sich die antinukleären Autoantikörper-Titer (ANA)?
- Wie unterscheiden sich die Subgruppen der Autoantikörper bzgl. assoziierter Form versus idiopathischer Form?
- Welche besondere Bedeutung haben Schilddrüsenautoantikörper?

2. Methodik

Die diagnostischen Untersuchungen wurden an der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Gießen zwischen Januar 1990 und Oktober 2003 durchgeführt. Die diagnostischen Kriterien für Patienten mit idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie (IPAH) und kollagen-vaskulär assoziierter pulmonal arterieller Hypertonie (CVD-PAH) basieren auf der Klassifikation, die im Jahre 2003 auf dem World Symposium für pulmonale Hypertonie in Venedig, Italien vorgeschlagen wurde. Die pulmonale Hypertonie wurde definiert über einen anhaltenden mittleren pulmonal arteriellen Druck (mean PAP) von mehr als 25 mmHg und einen pulmonal arteriellen Verschlussdruck (PAWP) von weniger als 15 mmHg. Die IPAH definiert sich als pulmonaler Hochdruck ohne Vorliegen von Begleiterkrankungen, die als Ursache der pulmonalen Hypertonie (PH) gesehen werden können. Dementsprechend wurden zum Ausschluss anderer Ursachen an den PH-Patienten verschiedene Untersuchungen durchgeführt. Die Screeninguntersuchungen umfassten unter anderem eine Prüfung der Lungenfunktionsparameter zur Erkennung möglicher obstruktiver oder restriktiver Ventilationsstörungen und zur Einschätzung der Diffusionskapazität, eine Echokardiographie zum Ausschluss von Vorhofseptumdefekten und Shuntvitien und zur Messung der Größe und Auswurfleistung des rechten Ventrikels, eine Ventilations-Perfusionsszintigraphie und eine Pulmonalisangiographie bei Verdacht auf Lungenembolien, die Thorax-Röntgenaufnahme und gegebenenfalls eine "high resolution"-Computertomographie (HRCT) der Lunge bei klinischem Verdacht auf eine zugrunde liegende Lungenfibrose, eine Gastroskopie zur Einschätzung einer möglichen vorhandenen portalen Hypertension, eine HIV-Serologie, die Erhebung des kompletten Gerinnungsstatus zum Ausschluss möglicher Blutgerinnungsstörungen und die Bestimmung von Autoantikörpern.

In die CVD-PAH-Gruppe wurden Patienten eingeteilt, die klinische Zeichen einer kollagen-vaskulären Erkrankung boten, wie Haut-, Gelenk- oder Pleura-Auffälligkeiten oder die Beteiligung innerer Organe. Entsprechend der klinischen und serologischen Untersuchungen wurden die CVD-PAH-Patienten entsprechend aktueller Klassifikationen als Sjögren-Syndrom (SS) [VITALI 2003], Systemischer Lupus erythematodes (SLE) [HOCHBERG 1997], limitierte oder diffuse Form der Systemischen Sklerose (ISSc / dSSc) [SUBCOMMITTEE FOR SCLERODERMA CRITERIA 1980] oder Mischkollagenose (MCTD) [ALARCON SEGOVIA u. VILLAREAL 1987] eingeteilt. Patienten wurden in die Gruppe des Overlap-Syndroms klassifiziert, falls sie Symptome verschiedener Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis präsentierten.

2.1 Patientenkollektive

In eine offene unkontrollierte retrospektive Untersuchung über Autoantikörperphänomene bei pulmonaler Hypertonie wurden Patienten aufgenommen, die sich zwischen Januar 1990 und Februar 2003 am Universitätsklinikum Gießen einer kompletten klinischen Untersuchung zur weiteren diagnostischen Abklärung ihrer pulmonalen Hypertonie unterzogen. Aus den 623 wegen Verdacht auf pulmonale Hypertonie zugewiesenen Patienten wurden diejenigen selektiert, die einen pulmonalen Mitteldruck >25 mmHg hatten und weder an einer linksventrikulären noch einer Lungenkrankheit litten, keine thromboembolischen Ereignisse hatten, keine Sarkoidose und beispielsweise keine Malignome. Es wurden auch Patienten mit M. Osler, mit Speicherkrankheiten und hämatologischen Grundkrankheiten sowie Hämoglobinopathien ausgeschlossen. Nach Vervollständigung der Untersuchungen und Prüfung auf Ausschlusskriterien verblieben 178 Patienten mit den klinischen Symptomen einer IPAH oder einer CVD-PAH. Von diesen Patienten wurden diejenigen in unsere Studie eingeschlossen, bei denen eine Autoantikörperserologie vorlag. Diese Daten lagen von insgesamt 94 Patienten vor. 69 der 94 Patienten litten unter einer idiopathischen pulmonal arteriellen Hypertonie (IPAH), 23 unter einer mit kollagen-vaskulärer Erkrankung assoziierten Form der pulmonal arteriellen Hypertonie (CVD-PAH). Ursache für die CVD-PAH war in sieben Fällen ein Overlap-Syndrom, in sechs Fällen das Vorliegen der limitierten Form der Systemischen Sklerose, bei vier Patienten eine Mischkollagenose, das Sjögren-Syndrom lag bei drei verschiedenen Patienten vor, die diffuse Form der Systemischen Sklerose lag in zwei Fällen vor und ein Patient litt unter einem systemischen Lupus erythematodes.

Zwei Patienten blieben unklassifiziert, nachdem die Untersuchungen einen zweideutigen Befund ergaben. Die serologischen Untersuchungen waren auffällig und ließen den Verdacht auf eine CVD-PAH zu, jedoch wiesen die körperlichen Untersuchungen keine rheumatologischen Symptome auf und somit war die Klinik mit einer IPAH vereinbar.

72 Patienten des Gesamtkollektivs waren weiblich, 22 männlich. Dabei waren im IPAH-Kollektiv 52 Patienten weiblich und 17 männlich und im CVD-PAH-Kollektiv 18 weiblich und fünf männlich. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung war im IPAH-Kollektiv signifikant niedriger als im CVD-PAH-Kollektiv. Die unklassifizierte Gruppe bestand aus 2 Patientinnen, die mit 36,1 Jahren das niedrigste Durchschnittsalter im Gruppenvergleich aufwiesen. Eine Hashimoto-Thyreoiditis in der Vorgeschichte konnte in 5,4 % des Gesamtkollektivs beobachtet werden. Unter den IPAH-Patienten fand sie sich in 7,2 % und

unter den CVD-PAH-Patienten war sie nicht vorhanden. Eine der zwei unklassifizierten Patientinnen litt an dieser Erkrankung. 11,7 % der Patienten des Gesamtkollektivs, 13 % des IPAH-Kollektivs und 8,7 % des CVD-PAH-Kollektivs wiesen eine Hypothyreose auf.

Bei Betrachtung der hämodynamischen Daten konnte ein deutlich erhöhter mittlerer pulmonal arterieller Druck (mean PAP) im Gesamtkollektiv festgestellt werden. Der pulmonal vaskuläre Widerstand (PVR) war ebenfalls erhöht, der Cardiac Index (Herzindex) lag unter der unteren Normgrenze von $2,5 \text{ l/min/m}^2$ (Tab. 1). Im Gegensatz zum CVD-PAH-Kollektiv zeigten die IPAH-Patienten im Durchschnitt einen um 5 mmHg höheren mittleren pulmonal arteriellen Druck, sowie einen erhöhten PVR-Wert. Der Cardiac Index war in der IPAH-Gruppe dementsprechend erniedrigt.

In der klinischen Untersuchung betrug die durchschnittliche Strecke des Sechs-Minuten-Gehtests 360 Meter, wobei die CVD-PAH-Patienten trotz günstigerer hämodynamischer Druckverhältnisse durchschnittlich 95 Meter weniger als die IPAH-Patienten bewältigten (Tab. 1).

Tabelle 1. Demographische, klinische und hämodynamische Parameter des Gesamtkollektivs und der Subgruppen.

	Gesamtkollektiv	IPAH	CVD-PAH	unklassifiziert
n	94	69	23	2
Männlich	22 (23,4%)	17 (24,6%)	5 (21,7%)	0
Weiblich	72 (76,6%)	52 (75,4%)	18 (78,3%)	2 (100%)
Erkrankungsalter Δ (Jahre)*	45,7 \pm 12,7	43,9 \pm 12,3	51,7 \pm 12,2	36,1 \pm 15,3
mean PAP (mmHg)	55 \pm 16	57 \pm 16	52 \pm 14	54 \pm 3
PVR (dyn s cm ⁻⁵)	1068 \pm 550	1151 \pm 645	1045 \pm 531	778 \pm 191
CI (l/min/m ²)	2,29 \pm 0,65	2,18 \pm 0,63	2,28 \pm 0,73	2,99 \pm 0,29
6MW (m)*	360 \pm 132!!	380 \pm 106†	285 \pm 131‡	513 \pm 100
Hashimoto	6	5	0	1
Hypothyreose	11	9	2	0

IPAH, idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie; CVD-PAH, pulmonal arterielle Hypertonie assoziiert mit kollagen-vaskulären Erkrankungen; *p < 0,05 bezüglich Unterschied zwischen IPAH- and CVD-PAH-Gruppe; †n=62; ‡n=22; !!n=84; Δ , mittleres Erkrankungsalter bei Diagnosestellung; mean PAP, mittlerer pulmonal arterieller Druck; PVR, pulmonal vaskulärer Widerstand; CI, Cardiac Index; 6MW, Sechs-Minuten-Gehtest; Mittelwert \pm Standardabweichung.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Zunächst wurden die potentiell für die Untersuchung geeigneten Patienten mit Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie detaillierten Screeninguntersuchungen unterzogen, um sowohl die Diagnose der Erkrankung zu sichern, als auch die für die Beobachtung gültigen Ein- und Ausschlusskriterien zu prüfen.

2.2.1 Einschlusskriterien

- Pulmonal arterieller Mitteldruck (mean PAP) > 25 mmHg in Ruhe

2.2.2 Ausschlusskriterien

:

- Vorgeschichte einer pulmonalen Hypertonie bis zum Ende des ersten Lebensjahres.
- Kongenitale Störungen im Bereich von Lunge, Thorax und Zwerchfell.
- Kongenitale oder erworbene Klappenvitien und myokardiale Funktionsstörungen, soweit nicht durch die pulmonale Hypertonie erklärt.
- Vorausgegangene Lungenembolien, entsprechend einer Ventilations-Perfusions-Szintigraphie. Bei grenzwertigen Befunden zusätzliche Diagnosesicherung durch eine Pulmonalisangiographie.
- Obstruktive Ventilationsstörungen mit einer relativen Einsekundenkapazität von mehr als zwei Standardabweichungen unterhalb des Normwertes.
- Interstitielle Lungenkrankheit mit einer totalen Lungenkapazität von mehr als zwei Standardabweichungen unterhalb des Normwertes in der Untersuchung der Lungenfunktionsparameter und mit fibrotischen Veränderungen in der Lungenaufnahme.
- HIV-Infektion durch Blut-Serologie bestätigt.
- Portale Hypertension durch bildgebende Verfahren und Gastroskopie gesichert.
- Schlaf-Apnoe-Syndrom durch Somnographie nachgewiesen.
- Anamnestische chronische Höhenexposition.
- Pulmonalvenöse Druckerhöhung mit einem pulmonalarteriellen Verschlussdruck > 15 mmHg.

Patienten, die diesen Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen, wurden dann aufgrund ihrer Krankheitssymptomatik in die Gruppen IPAH, CVD-PAH und "unklassifiziert" eingeteilt. Als IPAH wurden Patienten eingestuft, die keine klinischen Befunde einer möglichen zugrunde liegenden Krankheit boten, als CVD-PAH-Patienten wurden die Patienten klassifiziert, die klinische Symptome aus dem rheumatischen Formenkreis präsentierten. Patienten mit uneindeutigen klinischen Symptomen (diskrete Mundtrockenheit, Schirmer-Test grenzwertig) aber mit hochtitrigen Autoantikörpern wurden in die Gruppe der unklassifizierten Patienten eingeteilt.

2.3 Zugrunde liegende Untersuchungen

2.3.1 Rechtsherzkatheteruntersuchung

Die Rechtsherzkatheterisierung ist eine Methode zur Untersuchung der Hämodynamik des Pulmonalkreislaufs. Dazu verwendet man in der Regel spezielle mehrlumige Einschwemmkatheter mit distalem Ballon und Thermistor wie beispielsweise den Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter (siehe Abbildung 2.1). Zur Anlage des Katheters wird unter Lokalanästhesie eine zentrale Vene, meist die Vena jugularis interna oder die Vena subclavia, selten auch die Vena femoralis punktiert. In Seldingertechnik wird anschließend über einen Führungsdraht eine Schleuse in die Vene eingelegt. Durch diesen Zugang kann der Katheter über die Vena cava superior oder die Vena cava inferior unter ständiger Drucküberwachung bis zum rechten Vorhof vorgeschoben werden. Die Füllung des am distalen Katheter angebrachten Ballons erleichtert dann das Einschwemmen in die Arteria pulmonalis. Das Einführen des Katheters erfolgt in der Regel ohne Röntgenkontrolle, da die Katheterposition durch Analyse der gleichzeitig registrierten Druckkurven erkennbar ist. Nach optimaler Platzierung des Katheters können die entsprechenden Messungen vorgenommen werden.

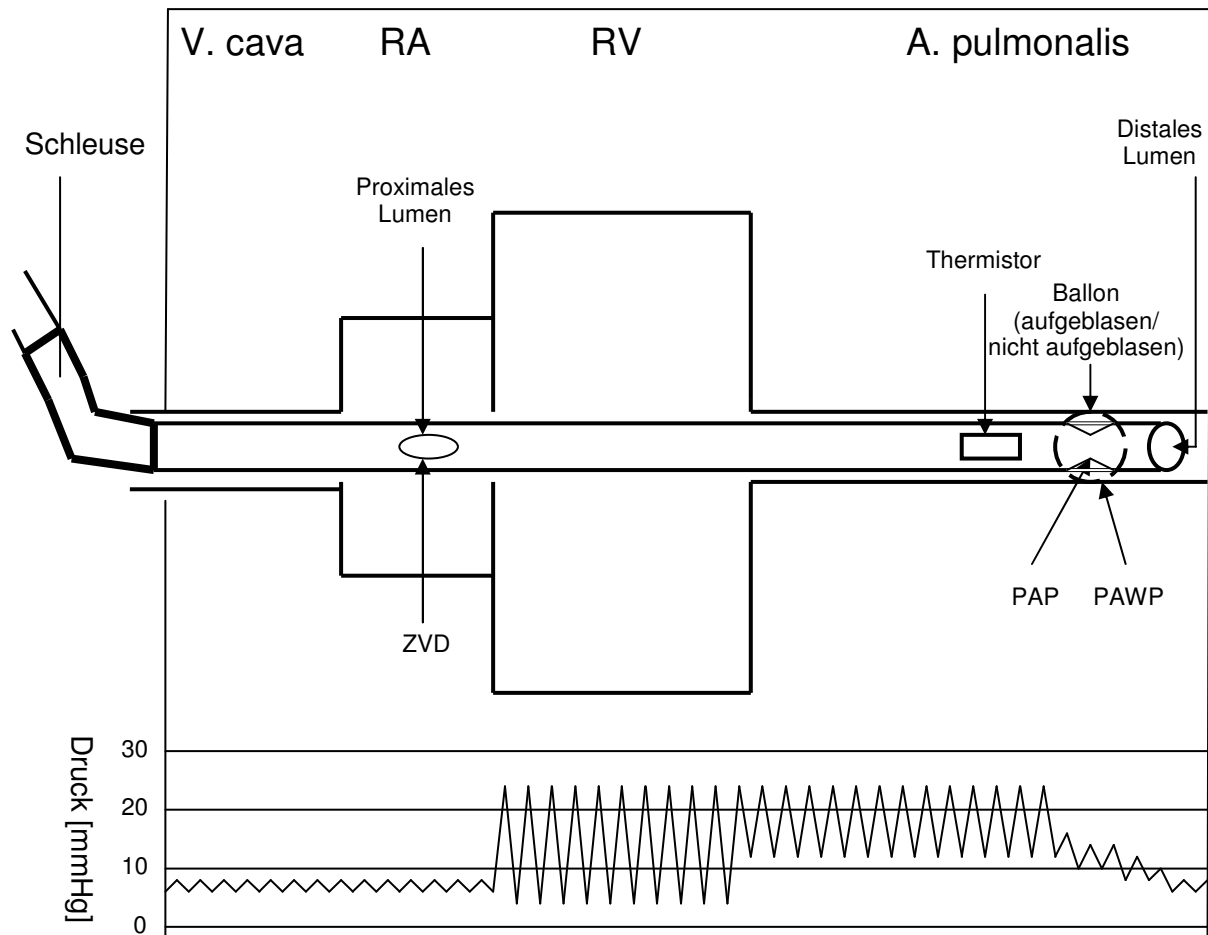


Abb 2.1: Darstellung der Rechtsherzkatheteruntersuchung. Modifiziert nach STIERLE et al. 1999. V. cava, Vena cava; RA, rechter Vorhof; RV, rechte Kammer; A. pulmonalis, Arteria pulmonalis; ZVD, zentralvenöser Druck; PAP, pulmonal arterieller Mitteldruck, Druckmessung bei nicht aufgeblasenem Ballon; PAWP, pulmonal arterieller Verschlussdruck, Druckmessung distal des aufgeblasenem Ballons.

Der pulmonal arterielle Druck (PAP) wird bei nicht aufgeblasenem Ballon proximal des Ballons gemessen.

Zur Messung des pulmonal arteriellen Verschlussdruckes muss der Katheter so weit in einen peripheren Pulmonalast vorgeschoben werden, dass der aufgeblasene Ballon das Gefäßlumen vollständig abdichtet („wedge“ position). Der Druckaufnehmer distal des Ballons misst dann den Druck im Lungenkapillarnetz, welcher unter diesen Bedingungen dem Druck im linken Vorhof entspricht.

Das Herzzeitvolumen kann entweder mit Hilfe der Thermodilutionsmethode oder unter Anwendung des Fick'schen Gesetzes bestimmt werden.

Bei der Herzzeitvolumenmessung mittels Thermodilutionsmethode werden 10 ml kalte Kochsalzlösung im Bolus über das proximale Kathetervolumen in den rechten Vorhof injiziert. Über den am distalen Ende des Katheters angebrachten Temperaturfühler (Thermistor) wird die sich ergebende Temperaturänderung in der Pulmonalarterie registriert. Das Herzzeitvolumen wird aus der so ermittelten Temperaturdifferenz berechnet. Dieses Verfahren liefert auch bei niedrigen Herzzeitvolumen exakte Messungen [EATON 1988; VOELKER et al. 1988; MUKHERJEE et al. 1991; FERRIS u. KONNO 1992; HOEPER et al. 1999].

Fick postulierte im Jahr 1870, dass die Menge Sauerstoff, die der Blutkreislauf pro Zeit aus der Lunge aufnimmt, der Differenz aus pulmonalem Sauerstoff Ein- und Ausstrom entspricht. Da der pulmonale Blutfluss der Auswurfleistung des rechten und somit auch linken Ventrikels entspricht, bietet sich hier ein Weg, das HZV zu bestimmen. Auf die Bestimmung des Herzzeitvolumens bezogen bedeutet dies, dass die über die Lunge ins Blut aufgenommene Sauerstoffmenge dem Produkt aus Herzzeitvolumen und arteriovenöser Sauerstoffdifferenz entspricht:

$$VO_2 = HZV \cdot AVDO_2$$

aufgelöst nach dem Herzzeitvolumen ergibt diese Gleichung:

$$HZV = VO_2 / AVDO_2$$

VO_2 = Sauerstoffaufnahme; HZV = Herzzeitvolumen; $AVDO_2$ = arteriovenöse Sauerstoffdifferenz.

Zur Bestimmung des Herzzeitvolumens nach dem Fick'schen Gesetz muss man folglich die Sauerstoffaufnahme über die Lunge und die Differenz zwischen dem Sauerstoffgehalt im arteriellen und pulmonal arteriellen Blut ermitteln.

Aus diesen Werten können folgende Parameter berechnet werden:

Cardiac Index (Herzindex):

$$CI = \text{HZV} / \text{KOF}$$

CI = Cardiac Index; HZV = Herzzeitvolumen; KOF = Körperoberfläche.

Pulmonalvaskulärer Widerstand (pulmonary vascular resistance, PVR):

$$\text{PVR} = (\text{PAP} - \text{PAWP}) / \text{HZV} \cdot 80$$

PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand; PAP = pulmonalarterieller Mitteldruck;

PAWP = pulmonal arterieller Verschlussdruck; HZV = Herzzeitvolumen.

2.3.2 Autoantikörperuntersuchungen

2.3.2.1 Immunfluoreszenzuntersuchungen

Das Auftreten von antinukleären Autoantikörpern (ANA) wurde mit der indirekten Immunfluoreszenzuntersuchung mit Hilfe des "Euroimmun commercial kit" (Euroimmun, Lübeck, Deutschland) nachgewiesen. ANAs wurden an Leberzellen des Menschen und Affen gemessen. Titer > 1:80 wurden als positiv gewertet. Quantitative ANA-Bestimmungen wurden durch weitere Verdünnung der positiven Patienten-Proben ermittelt [SCHLUMBERGER et al. 1994].

2.3.2.2 ELISA- Untersuchungen

ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ist ein weit verbreitetes Verfahren, um einzelne Proteine nachweisen zu können. Dabei nutzt man die Mechanismen des Immunsystems. Wird eine Substanz vom Immunsystem als fremd erkannt, bildet es

Substanzen, die an das fremde Molekül andocken und es so markieren. Soll ein bestimmtes Protein nachgewiesen werden, müssen die dazu passenden Antigene bekannt sein und zuvor mit verschiedenen gentechnischen oder zellbiologischen Verfahren hergestellt worden sein. Im ersten Schritt binden die im Patientenserum vorhanden spezifischen Antikörper an das synthetisch hergestellte Antigen. In einem zweiten Schritt bindet ein enzymmarkierter zweiter Antikörper (Konjugat) an den zuvor gebildeten Antigen-Antikörper-Komplex. Die enzymmarkierten Konjugat-Antikörper-Antigen-Komplexe setzen ein zugefügtes Substrat im Rahmen einer Farbreaktion um. Die Farbentwicklung des Chromogens ist proportional zu der gesuchten Autoantikörperkonzentration.

Antigen-beschichtete Microtiter-Platten (Varelisa Commercial Kits, PharmaciaDiagnostics, Portage, Michigan, USA) wurden zur Bestimmung der CENP-B-, SSA/Ro-, SSB/La-, Sm-, RNP/Sm-, SCL70-, JO1- und U1RNP-Autoantikörper (ENA, extrahierbare nukleäre Autoantikörper) ausgewählt. Im ersten Schritt wurden die Microtiter-Platten mit Antigenen gegen alle acht ENA beschichtet. Bei einem positiven Ergebnis wurden in einem zweiten Schritt Microtiter-Platten verwendet, die lediglich mit einem Antigen gegen einen extrahierbaren nukleären Autoantikörper beschichtet waren.

Für die Untersuchung auf Autoantikörper gegen doppelsträngige DNA und β_2 -Glycoprotein wurden Varelisa Microtiter-Platten verwendet, die lediglich mit einem einzelnen Antigen beschichtet waren.

Bei der mit Varelisa Commercial Kits durchgeführten Untersuchung auf Thyreoglobulin- und Thyreoperoxidase-Autoantikörper wurden gleichzeitig sechs verschiedene Kalibratoren ansteigender Konzentration mitausgewertet, die eine Aussage über die Quantität des Autoantikörpers in der Patientenprobe zuließen. Gemessene Autoantikörper-Werte werden in Units pro Liter angegeben. Die Normalwerte sind je nach Labor und Nachweismethode unterschiedlich. Die Aussagekraft der gemessenen Autoantikörper muss deshalb immer in Beziehung zu den jeweiligen Normalwerten der jeweiligen Nachweismethode gesetzt werden. In der von uns durchgeführten Methode wurden Titer > 100 U/l als positiv gewertet.

2.3.3 Sechs-Minuten-Gehstrecke

Der Gehstreckentest ist ein einfaches, reproduzierbares Untersuchungsverfahren zur Erfassung der körperlichen Belastbarkeit.

Seit McGavin et al. im Jahre 1976 erstmals die körperliche Leistungsfähigkeit von Patienten mit chronischer Bronchitis mit Hilfe eines Zwölf-Minuten-Gehstreckentests untersuchten, hat sich dieser Belastungstest gerade bei Patienten mit stark eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit etabliert [BUTLAND et al. 1982; GUYATT et al. 1985]. Solche Patienten sind oft nicht in der Lage, Maximalbelastungstests wie den Tretmühlentest oder Fahrradergometertest zu absolvieren. Außerdem lässt die Leistung im Gehstreckentest einen relativ präzisen Rückschluss auf die körperliche Leistungsfähigkeit im Rahmen alltäglicher Tätigkeiten zu, da die Anforderungen dieses Tests an die Belastungstoleranz eng mit denen alltäglicher Aktivitäten korrespondieren [GUYATT et al. 1984; GUYATT et al. 1985; MIYAMOTO et al. 2000]. Zur Erzielung möglichst valider Ergebnisse sollten die Testbedingungen streng standardisiert sein, da schon kurze Aufmunterungen oder Veränderungen der Teststrecke die Leistungen im Gehstreckentest erheblich beeinflussen können [GUYATT et al. 1984].

Butland et al. stellten im Jahre 1982 in einer vergleichenden Untersuchung des Zwei-, Sechs- und Zwölf-Minuten-Gehtests fest, dass eine kürzere Testdauer die Aussagekraft nicht reduziert. Daher wird seitdem vor allem bei schwerkranken Patienten zur Untersuchung der körperlichen Belastbarkeit bevorzugt der Sechs-Minuten-Gehstreckentest eingesetzt.

2.4 Statistik

Für die Datenerfassung und -verarbeitung wurden das Datenverwaltungsprogramm MS Access 2002 und das Tabellenkalkulationsprogramm MS Excel 2002 verwendet. Das Statistikprogramm SPSS diente zur statistischen Analyse der Daten.

Die Graphiken wurden mit Hilfe von MS Access 2002 und MS Powerpoint 2002 erstellt.

Mittelwert und Standardabweichung wurden zunächst mit Hilfe von Ms Excel 2002 berechnet. Das qualitative Auftreten von Autoantikörpern wurde zwischen der IPAH- und CVD-PAH-Gruppe mit Hilfe des zwei-geteilten Fisher-Exact-Tests verglichen und auf signifikante Unterschiede geprüft.

Zwischen der IPAH- und CVD-PAH-Gruppe wurden quantitative ANA-Titer und das Auftreten mehrerer Autoantikörper bei einzelnen Patienten verglichen. Dabei wurde der Pearson-Chi-Square-Test angewendet.

Der Student's t-Test wurde angewendet nach Überprüfung auf Normalverteilung durch den Kolmogorov-Smirnov-Test für die übrigen Untersuchungen auf signifikante Unterschiede zwischen IPAH- und CVD-PAH-Gruppe.

Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

In der vorliegenden Untersuchung wurden die klinischen und serologischen Daten von 94 Patienten mit Zeichen einer idiopathischen (IPAH) oder einer kollagen-vaskulär assoziierten Form der pulmonal arteriellen Hypertonie (CVD-PAH) analysiert. Bei diesen Patienten wurde eine komplette Diagnostik (Abb. 1.1) am Universitätsklinikum Gießen in den Jahren zwischen 1990 und 2003 durchgeführt. Die Untersuchungen auf ANA und ENA lagen bei 69 IPAH-Patienten und bei 23 CVD-PAH-Patienten vor. Zwei Patienten mit kompletter Diagnostik blieben unklassifiziert, nachdem die Klinik nicht eindeutig einer IPAH oder CVD-PAH zugeordnet werden konnte. Die serologischen Untersuchungen waren auffällig (hochtitrige Autoantikörper) und ließen den Verdacht auf eine CVD-PAH zu, jedoch wiesen die körperlichen Untersuchungen keine rheumatologischen Symptome auf und somit war die Klinik mit einer IPAH vereinbar.

3.1 Resultate im Gesamtkollektiv

In den Tabellen 3.1 - 3.4 wird die Anzahl der positiven Patienten neben der Anzahl der untersuchten Patienten und der daraus resultierende Prozentanteil bezüglich eines Autoantikörpers angegeben, sowie das mit dem zweigeteilten Fisher-Exact-Test für die vorliegenden Daten zwischen den Gruppen IPAH und CVD-PAH ermittelte Signifikanzniveau p .

3.1.1 Antinukleäre Autoantikörper (ANA)

3.1.1.1 Qualitative ANA-Ergebnisse

Tabelle 3.1 Qualitatives ANA-Vorkommen im IPAH- und CVD-PAH-Kollektiv.

Autoantikörper	CVD-PAH		IPAH		p
	Positiv	%	positiv	%	
ANA	23/23	100,0	7/66	10,6	<0,001

p für den Vergleich zwischen IPAH- und CVD-PAH-Gruppe; ANA, Antinukleäre Autoantikörper.

Qualitative ANA-Titer wurden im Gesamtkollektiv bei 89 Patienten durchgeführt, 23 Patienten waren an der kollagen-assoziierten Form (CVD-PAH) und 66 an der idiopathischen Form der pulmonal arteriellen Hypertonie erkrankt. In dieser Untersuchung, in der ANA-Titer > 1:80 als positiv gewertet wurden, konnten Autoantikörper gegen nukleäre Antigene im Zellkern im gesamten CVD-PAH-Kollektiv nachgewiesen werden. Dagegen wiesen lediglich sieben IPAH-Patienten einen positiven ANA-Befund auf, was einem Prozentanteil von knapp über zehn entspricht. Im Auftreten von ANAs unterscheiden sich die Gruppen signifikant ($p < 0,001$).

3.1.1.2 Quantitative ANA-Ergebnisse

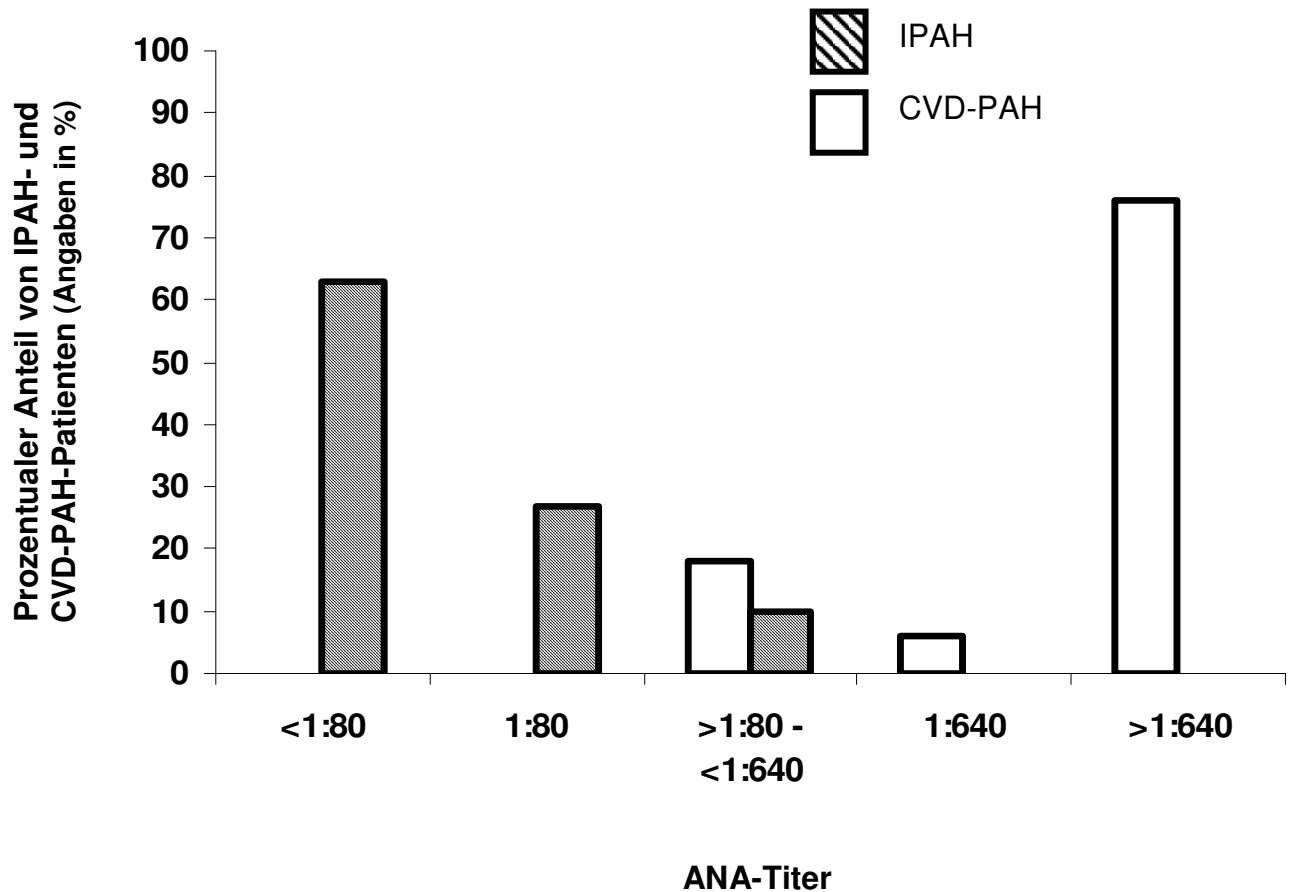


Abb. 3.1 Quantitative ANA-Titer Verteilung im IPAH- und CVD-PAH-Kollektiv.

In der weiteren Analyse der ANA-Ergebnisse wurden die Konzentrationen der Autoantikörper gegen zelluläre Strukturen (ANA) gruppiert. ANA-Titer-Konzentrationen von 1:40, 1:20 und geringer wurden in die Gruppe <1:80, von 1:160 und 1:320 in die Gruppe >1:80 - <1:640 und von 1:1280 sowie höhere Konzentrationen in die Gruppe <1:640 eingeteilt. Konzentrationen von 1:80 und 1:640 wurden als eigenständige Gruppe geführt. In Abbildung 3.1 wurde auf der y-Achse der relative Gruppenanteil in Prozent gegen die von links nach rechts ansteigenden gruppierten ANA-Titer-Konzentrationen aufgeführt.

Quantitative ANA-Ergebnisse lagen im Gesamtkollektiv bei 68 Patienten vor. An der idiopathischen Form (IPAH) waren 51 Patienten erkrankt, an der kollagen-assoziierten Form (CVD-PAH) 17.

Es ist zu erkennen, dass knapp zwei Drittel der IPAH-Patienten einen negativen ANA-Befund (ANA-Titer < 1:80) aufwiesen, der Median dieser Gruppe lag bei 1:80. Bei 14 von 51 IPAH-Patienten stellte sich ein ANA-Titer von 1:80 dar. Mit ansteigendem ANA-Titer fiel die Anzahl der IPAH-Patienten. ANA-Titer Konzentrationen von 1:640 oder höher wurden bei keinem Patienten mit idiopathischer Form gefunden. Die Gruppe mit ANA-Titer zwischen >1:80 und <1:640 präsentierte sich als Bereich, indem Patienten beider Diagnosegruppen zu finden waren. Diese Gruppe beinhaltete acht Patienten, fünf mit idiopathischer Form (62,5 %) und drei mit kollagen-assoziiierter Form der pulmonal arteriellen Hypertonie (37,5 %). Mit ansteigendem ANA-Titer nahm die Anzahl der CVD-PAH-Patienten stark zu. 13 von 17 CVD-PAH-Patienten wiesen ANA-Titer von >1:640 auf, auch der Median in dieser Gruppe lag bei >1:640. Ein Patient mit assoziierten Form (CVD-PAH) präsentierte einen ANA-Titer von 1:640.

Der Pearson-Chi-Square-Test zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die quantitativen ANA-Titer in der CVD-PAH-Gruppe waren deutlich höher als in der IPAH-Gruppe.

3.1.2 Extrahierbare nukleäre Autoantikörper (ENA)

Tabelle 3.2 Extrahierbare nukleäre Autoantikörper bei IPAH- and CVD-PAH-Patienten.

Autoantikörper	CVD-PAH		IPAH		p
	Positiv	%	positiv	%	
CENP-B	7/22	31,8	0/65	0,0	<0,001
SSA/Ro	9/23	39,1	1/65	1,5	<0,001
SSB/La	0/22	0,0	1/65	1,5	1
Sm	4/22	18,2	0/65	0,0	0,003
RNP/Sm	6/22	27,3	0/65	0,0	<0,001
Scl-70	2/22	9,1	0/65	0,0	0,062
JO-1	0/22	0,0	0/65	0,0	
U1RNP	7/21	33,3	0/65	0,0	<0,001

p für den Vergleich zwischen IPAH- und CVD-PAH-Gruppe; CENP-B, Antizentromer-Autoantikörper; SSA/Ro, SSA/Ro-Autoantikörper; SSB/La, SSB/La-Autoantikörper; Sm, Sm-Autoantikörper; RNP/Sm, RNP/Sm-Autoantikörper; Scl-70, Topoisomerase-I-Autoantikörper; JO-1, JO-1-Autoantikörper; U1RNP, U1RNP-Autoantikörper.

Tabelle 3.2 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der qualitativen ENA-Untersuchungen. Insgesamt wurden ENAs häufiger im CVD-PAH-Kollektiv gefunden als im IPAH-Kollektiv. Antizentromer-Autoantikörper wurden in der CVD-PAH-Gruppe bei sieben von 22 Patienten entdeckt, was einem Prozentanteil in der Gruppe von 31,8 % entsprach. Diesen in der CVD-PAH am dritthäufigsten vorkommenden Autoantikörper wies dagegen keiner der 65 IPAH-Patienten auf. Mit dem Fisher-Exact-Test konnte für diesen Autoantikörper ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestätigt werden. Ebenfalls signifikant häufiger trat der SSA/Ro-Autoantikörper in der CVD-PAH-Gruppe auf. Unter 23 getesteten Patienten war der SSA/Ro-Autoantikörper neunmal nachzuweisen. Mit 39,1 % war er der am häufigsten in der CVD-PAH-Gruppe vorkommende Autoantikörper. Lediglich ein IPAH-Patient unter 65 Getesteten wies diesen Autoantikörper auf. Gleichermaßen wies nur ein IPAH-Patient den SSB/La Antikörper auf. Dieser konnte in der CVD-PAH-Gruppe bei keinem der 23

untersuchten Personen gefunden werden und ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte nicht bestätigt werden. Mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,003$ unterschied sich das Auftreten des Sm-Autoantikörpers signifikant zwischen den Gruppen. Den in der IPAH-Gruppe nicht nachgewiesenen Autoantikörper wiesen in der CVD-PAH-Gruppe 18,2 % der Patienten auf. Des Weiteren konnten bei den IPAH-Patienten keine RNP/Sm-, Scl-70-, JO-1- oder U1-RNP-Autoantikörper serologisch gefunden werden. In der CVD-PAH-Gruppe konnte der Scl-70-Autoantikörper bei 9,1 %, der RNP/Sm-Autoantikörper bei 27,3 % und der U1RNP-Autoantikörper bei 33,3 % der Patienten entdeckt werden. RNP/Sm- und U1RNP-Autoantikörper traten statistisch signifikant häufiger unter CVD-PAH-Patienten auf. Der U1RNP-Autoantikörper war der in der CVD-PAH-Gruppe am zweithäufigsten vorkommende Autoantikörper. Der JO-1-Autoantikörper trat nicht unter den IPAH- und CVD-PAH Patienten auf.

3.1.3 dsDNA-, β_2 -Glykoprotein- und Cardiolipin-Autoantikörper

Tabelle 3.3 dsDNA-, β_2 -Glykoprotein- und Cardiolipin-Autoantikörper bei IPAH- und CVD-PAH-Patienten.

Autoantikörper	CVD-PAH		IPAH		p
	Positiv	%	positiv	%	
dsDNA	4/20	20,0	0/59	0,0	0,003
β_2 -Glykoprotein	1/13	7,7	2/43	4,7	0,555
Cardiolipin	1/14	7,1	4/45	8,9	1

p für den Vergleich zwischen IPAH- and CVD-PAH-Gruppe; dsDNA, dsDNA-Autoantikörper; β_2 -Glykoprotein, β_2 -Glykoprotein-Autoantikörper; Cardiolipin, Cardiolipin-Autoantikörper.

Autoantikörper gegen doppelsträngige DNA (dsDNA) wurden im Gesamtkollektiv bei 79 Patienten untersucht und konnten hier in 5 % nachgewiesen werden. Dieser Autoantikörper konnte unter 20 untersuchten CVD-PAH-Patienten bei jedem Fünften gefunden werden. Unter 59 untersuchten IPAH-Patienten konnte dieser Autoantikörper nicht nachgewiesen werden. Das Auftreten dieses Autoantikörpers unterscheidet sich zwischen den Gruppen mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,003$.

Im Gesamtkollektiv wurden 56 Patienten auf den β_2 -Glykoprotein-Autoantikörper untersucht, in 5 % konnte er nachgewiesen werden. Dieser Autoantikörper konnte unter 13 CVD-PAH-Patienten bei einem Patienten, unter 43 IPAH-Patienten bei zwei Patienten gefunden werden. In dieser Untersuchung konnte bei Betrachtung des β_2 -Glykoprotein-Autoantikörpers kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen eruiert werden.

59 Patienten aus dem Gesamtkollektiv wurden einer Untersuchung auf den Cardiolipin-Autoantikörper unterzogen. 8 % dieser Patienten präsentierten diesen Autoantikörper. Unter 14 Patienten mit kollagen-assoziiierter Form konnte der Cardiolipin-Autoantikörper in 7 %, unter 45 Patienten mit idiopathischer Form in 9 % gefunden werden. Es bestand bezüglich des Auftretens dieses Autoantikörpers kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

3.1.4 Schilddrüsenautoantikörper

Tabelle 3.4 Schilddrüsenautoantikörper bei IPAH- und CVD-PAH-Patienten.

Autoantikörper	CVD-PAH		IPAH		p
	Positiv	%	positiv	%	
TG	2/12	16,7	8/53	15,1	1
TPO	0/12	0,0	8/53	15,1	0,333

p für den Vergleich zwischen IPAH- and CVD-PAH-Gruppe; TG, Thyreoglobulin-Autoantikörper; TPO, Schilddrüse-Peroxidase-Autoantikörper.

Die Schilddrüsenautoantikörper Thyreoglobulin (TG) und Schilddrüse-Peroxidase (TPO) wurden im Gesamtkollektiv bei 65 Patienten untersucht. Im Gesamtkollektiv konnten Thyreoglobulin-Autoantikörper in 15 % gefunden werden, Schilddrüse-Peroxidase-Autoantikörper in 12 %. 53 Patienten waren an der idiopathischen Form erkrankt, Thyreoglobulin-Autoantikörper wurden in dieser Gruppe bei 15 % entdeckt. Auch Schilddrüse-Peroxidase-Autoantikörper konnten bei 15 % dieser Patienten nachgewiesen werden. Zwölf der auf Schilddrüsenautoantikörper untersuchten Patienten waren an der kollagen-assoziierten Form erkrankt. In dieser Gruppe konnten Thyreoglobulin-Autoantikörper bei 17 % der Patienten entdeckt werden. Der Schilddrüse-Peroxidase-Autoantikörper konnte hingegen in der Gruppe mit kollagen-assoziierte Form nicht nachgewiesen werden.

Bei der Analyse der Ergebnisse konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen eruiert werden. Die Thyreoglobulin-Autoantikörper kamen in beiden Gruppen annähernd gleich häufig vor. Der Schilddrüse-Peroxidase-Autoantikörper konnte nur bei IPAH-Patienten nachgewiesen werden.

3.1.4.1 Akute NO-Antwort im IPAH-Kollektiv bei Patienten mit versus ohne Schilddrüsenautoantikörper

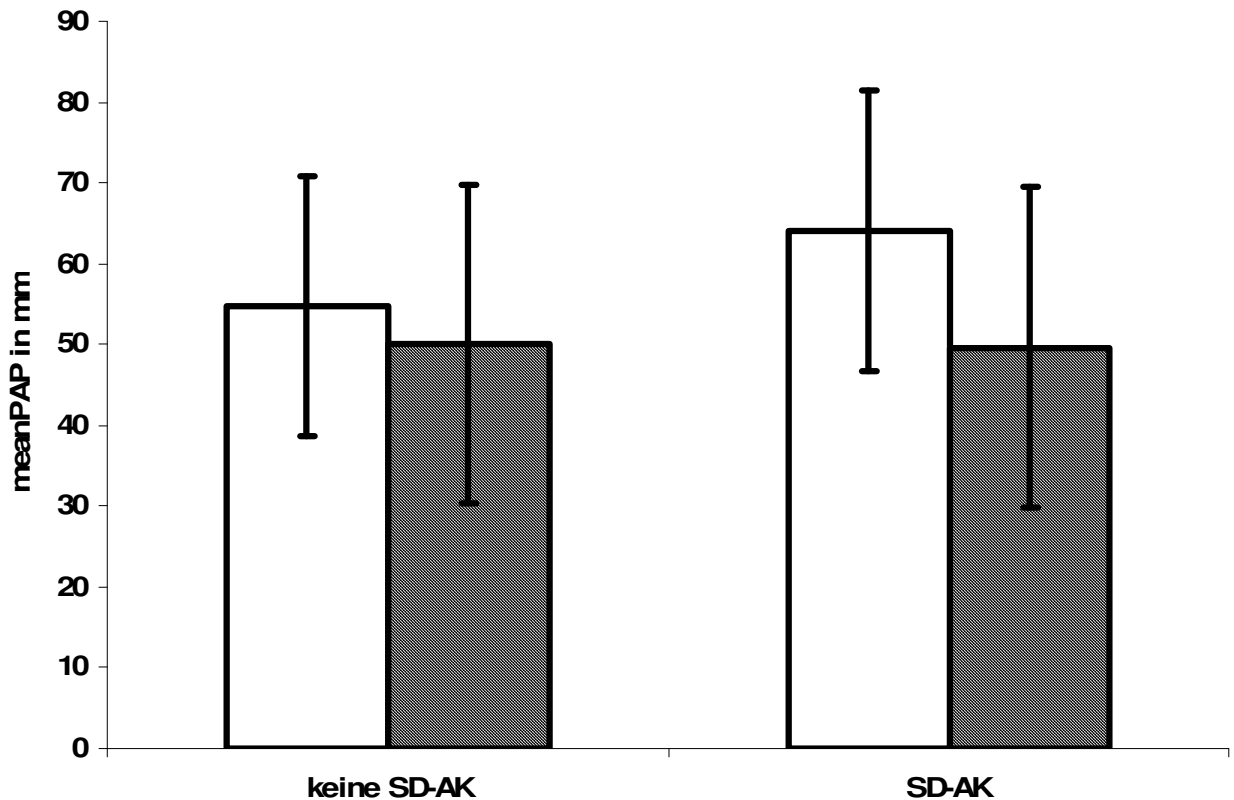


Abb. 3.2 Darstellung des mittleren pulmonal arteriellen Druckes (mean PAP) vor und während der Gabe von inhalierbarem Stickstoffmonoxid (NO) bei IPAH-Patienten mit (SD-AK) und ohne (keine SD-AK) Thyreoglobulin- oder Schilddrüsen-Peroxidase-Autoantikörper (Schilddrüsenautoantikörper); n, 53 IPAH-Patienten, 12 mit und 41 ohne Schilddrüsenautoantikörper; Y-Achse, mittlerer pulmonal arterieller Druck in mmHg; unshraffiert, Ausgangsdruckverhältnisse in der Lungenstrombahn; schraffiert, Lungenstrombahndruckverhältnisse während der Gabe von NO in der Rechtsherzkathetertestung; $p = 0,0015$.

In Abbildung 3.2 ist auf der Y-Achse der mittlere pulmonal arterielle Druck in mmHg für Patienten ohne (keine SD-AK) und mit Schilddrüsenautoantikörpern (SD-AK) vor (unshraffiert) und während Stickstoffmonoxid-Inhalation (schraffiert) dargestellt.

53 Patienten mit idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie wurden auf Thyreoglobulin- oder Schilddrüse-Peroxidase-Autoantikörper untersucht, von diesen wiesen zwölf Schilddrüsenautoantikörper auf. Bei 41 dieser IPAH-Patienten konnten keine Schilddrüsenautoantikörper gefunden werden.

Die IPAH-Patienten mit Schilddrüsenautoantikörpern wiesen mit $64,1 \pm 17,3$ mmHg vor der Inhalation von NO einen höheren mittleren pulmonal arteriellen Druck gegenüber den IPAH-Patienten ohne SD-AK ($54,7 \pm 16,2$ mmHg) auf. Nach Gabe von NO näherten sich die Druckverhältnisse einander an. In der Gruppe mit SD-AK wurde ein mittlerer pulmonal arterieller Druck von $49,7 \pm 19,9$ mmHg gemessen, in der Gruppe ohne SD-AK ein Druck von $50,2 \pm 19,7$ mmHg.

Bei der weiteren Analyse der Zahlen konnte in der SD-AK-Gruppe ein mean PAP-Abfall von $14,4 \pm 11,1$ mmHg gegenüber einem mean PAP Abfall von $4,6 \pm 8,6$ mmHg in der Gruppe ohne SD-AK beobachtet werden. Nach dem Student's t-Test war der mean PAP-Abfall in der Gruppe mit SD-AK signifikant höher ($p = 0,0015$).

Die IPAH-Patienten mit Schilddrüsenautoantikörpern waren im Mittel mit $40,0 \pm 10,3$ Jahren etwas jünger als die IPAH-Patienten ohne SD-AK, die einen Alterdurchschnitt von $44,8 \pm 12,6$ Jahren aufwiesen. Das Geschlechterverhältnis in der SD-AK-Gruppe ähnelte mit neun Frauen und drei Männern dem des IPAH-Gesamtkollektivs.

3.1.5 Verteilung der individuellen Autoantikörperanzahl

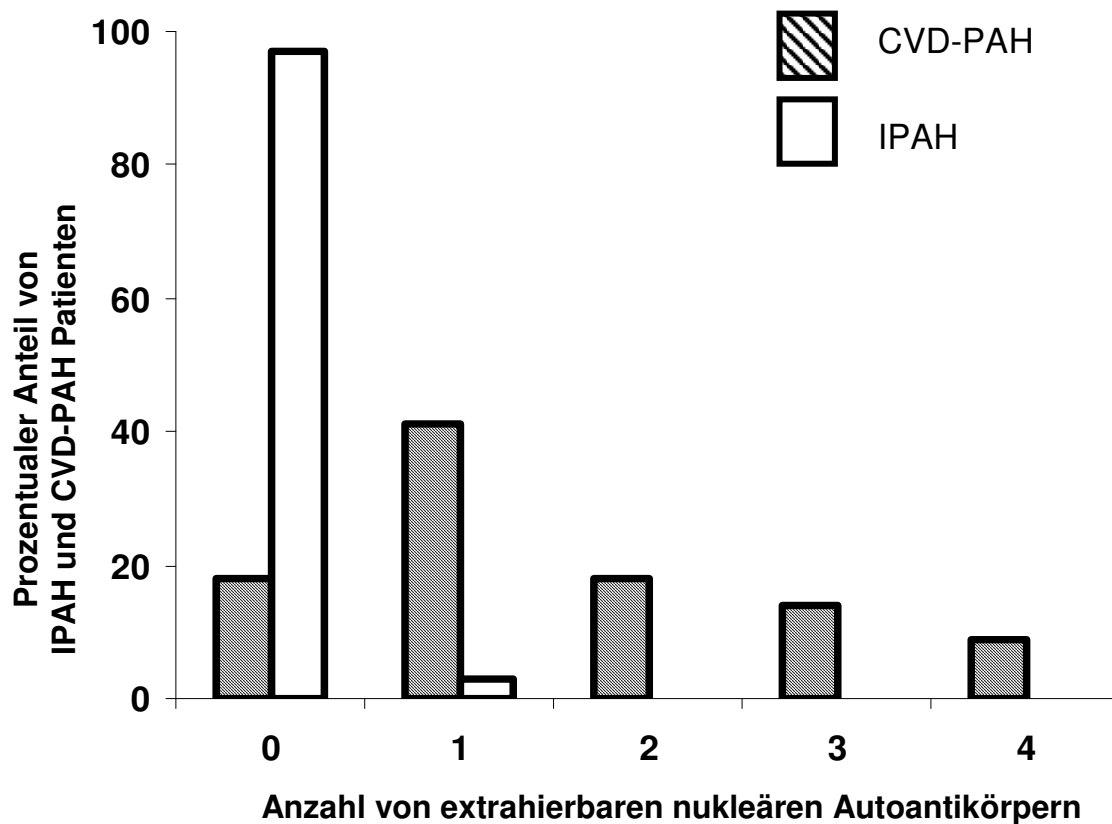


Abb. 3.3 Verteilung der individuellen Anzahl von extrahierbaren nukleären Autoantikörpern bei IPAH- und CVD-PAH-Patienten.

Die Abbildung 3.3 stellt dar, wie viele extrahierbare nukleäre Autoantikörper (ENA) die einzelnen Patienten gleichzeitig aufwiesen. In dieser Abbildung wird das 65-köpfige IPAH-Kollektiv dem 22-köpfigen CVD-PAH-Kollektiv gegenübergestellt.

Auf der Y-Achse ist der relative Anteil in der Gruppe in Prozent dargestellt. Auf der X-Achse ist die ENA-Anzahl aufgeführt.

Vier von fünf CVD-PAH-Patienten wiesen mindestens einen ENA auf. Bei 40 % dieser Patienten wurden sogar mindestens zwei ENAs gefunden. Zwei von 22 CVD-PAH-Patienten zeigten sogar ein positives Ergebnis für vier extrahierbare nukleäre Autoantikörper. Bei vier CVD-PAH-Patienten konnten keine extrahierbaren nukleären Autoantikörper gefunden werden. Beim größten Anteil der IPAH-Patienten wurden keine ENAs nachgewiesen, nur

zwei von 65 wiesen extrahierbare nukleäre Autoantikörper auf, Häufungen von mehr als einem ENA konnten bei Patienten mit idiopathischer Form nicht beobachtet werden.

3.2 Resultate in den Subkollektiven der CVD-PAH-Gruppe

Das CVD-PAH-Kollektiv setzte sich aus Patienten mit verschiedenen Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis zusammen. Sieben Patienten waren am Overlap-Syndrom erkrankt, sechs an der limitierten Form und zwei an der diffusen Form der Systemischen Sklerose. Vier Patienten wiesen die Diagnose einer Mischkollagenose auf, drei litten an einem Sjögren-Syndrom und ein Patient war von einem systemischen Lupus erythematodes betroffen. In diesem Abschnitt werden Autoantikörperphänomene, klinische sowie hämodynamische Parameter zwischen den CVD-PAH-Subkollektiven verglichen.

3.2.1 Autoantikörperverteilung im CVD-PAH-Kollektiv

Tabelle 3.5. Autoantikörper in den CVD-PAH-Subgruppen.

CVD-PAH-Subgruppen	Autoantikörper									
	n	U1RNP	CENP-B	SSA/Ro	SSB/La	Sm	RNP/Sm	Scl-70	JO-1	dsDNA
Overlap	7	3	2	5		1	2			1
lcSSc	6		5					1		
MCTD	4	4		1		2	4			1
Sjögren	3			3		1				
dcSSs	2							1		1
SLE	1									1

Overlap, Overlap-Syndrom; lcSSc, limitierte Form der Systemischen Sklerose; MCTD, Mischkollagenose; Sjögren, Sjögren-Syndrom; dcSSc, diffuse Form der Systemischen Sklerose; SLE, systemischer Lupus erythematoses; CENP-B, Antizentromer-Autoantikörper; SSA/Ro, SSA/Ro-Autoantikörper; SSB/La, SSB/La-Autoantikörper; Sm, Sm-Autoantikörper; RNP/Sm, RNP/Sm-Autoantikörper; Scl-70, Topoisomerase-I-Autoantikörper; JO-1, JO-1-Autoantikörper; U1RNP, U1RNP-Autoantikörper; dsDNA, dsDNA-Autoantikörper.

Tabelle 3.5 gibt an, welche unterschiedlichen Autoantikörper bei wie vielen Patienten in den verschiedenen CVD-PAH-Subkollektiven im Rahmen dieser Untersuchung gefunden worden sind.

In der Gruppe der Overlap-Patienten wurden fünf von acht der extrahierbaren nukleären Autoantikörper nachgewiesen. SSB/La-, JO1- und Scl70-Autoantikörper wurden nicht nachgewiesen. Fünf von sieben Overlap-Patienten wiesen SSA/Ro-Autoantikörper auf.

Fünf von sechs Patienten mit der limitierten Form der Systemischen Sklerose wiesen Antizentromer-Autoantikörper auf. Sonst konnten in dieser Diagnosegruppe kaum weitere ENAs oder dsDNA-Autoantikörper entdeckt werden.

U1RNP- und RNP/Sm-Autoantikörper wurden bei allen Patienten mit einer Mischkollagenose nachgewiesen, auch SSA/Ro-, Sm- und dsDNA-Autoantikörper konnten bei einem Teil dieser Patienten entdeckt werden.

SSA/Ro-Autoantikörper wurden bei allen Patienten mit Sjögren-Syndrom gefunden.

Bei dem Patienten mit systemischen Lupus Erythematoses wurden Autoantikörper gegen doppelsträngige DNA festgestellt.

3.2.2 Vergleich klinischer Daten im CVD-PAH-Kollektiv

Tabelle 3.6 Klinische und hämodynamische Parameter in der CVD-PAH-Subgruppe.

CVD-PAH-Subgruppen	n	6MW (m)	Mean PAP (mmHg)	PVR (dyn*s*cm ⁻⁵)	CI (l/min/m ²)
Overlap	7	285 ± 153	52 ± 11	1020 ± 435	2,43 ± 0,73
lcSSc	6	190 ± 63 ‡	55 ± 9	1174 ± 563	1,98 ± 0,58
MCTD	4	345 ± 83	41 ± 14	671 ± 366	2,37 ± 0,90
Sjögren	3	367 ± 72	64 ± 21	1545 ± 943	2,05 ± 0,71
dcSSc	2	154 ± 30	41 ± 16	1159 ± 1158	1,71 ± 1,07
SLE	1	530	71	807	3,37

mean PAP, mittlerer pulmonal arterieller Druck; PVR, pulmonale vaskuläre Resistenz; CI, Cardiac Index; n, Subgruppenpatientenanzahl; ‡, n = 5; 6MW, Sechs-Minuten-Gehtest; Mittelwerte ± Standardabweichung; Overlap, Overlap-Syndrom; lcSSc, limitierte Form der Systemischen Sklerose; MCTD, Mischkollagenose; Sjögren, Sjögren-Syndrom; dcSSc, diffuse Form der Systemischen Sklerose; SLE, systemischer Lupus erythematoses.

Tabelle 3.6 beschreibt sowohl klinische als auch hämodynamische Parameter der CVD-PAH-Subkollektive. Bei Betrachtung der klinischen Parameter fällt auf, dass Patienten mit

limitierter oder diffuser Form der Systemischen Sklerose eine geminderte Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest aufwiesen (190 ± 63 m; 154 ± 30 m). Des Weiteren fiel bei Betrachtung der hämodynamischen Werte auf, dass die diffuse Form einen im Vergleich zu den anderen CVD-PAH-Subgruppen einen niedrigen mittleren pulmonal arteriellen Druck aufweist (41 ± 16 mmHg). Daneben wiesen auch Patienten mit einer Mischkollagenose einen im Vergleich zu den anderen Gruppen eher niedrigen pulmonal arteriellen Mitteldruck auf (41 ± 14 mmHg). Im Gegensatz dazu konnten bei den am Sjögren-Syndrom und am systemischen Lupus erythematodes erkrankten Patienten vergleichsweise große Gehstrecken im Sechs-Minuten-Gehtest (367 ± 72 m ; 530 m) beobachtet werden, die gleichzeitig mit hohen Mitteldrücken in den Pulmonalarterien einhergingen (64 ± 21 mmHg, 71 mmHg).

3.3 Unklassifizierte Patienten

Zwei Patientinnen wurden weder als IPAH noch CVD-PAH klassifiziert, zumal Klinik und Serologie keine eindeutige Diagnose zuließen.

Bei einer Patientin wurden hohe ANA-Titer von $> 1:640$ gefunden, darüber hinaus konnten sowohl SSA/Ro-Autoantikörper als auch SSB/La-Autoantikörper nachgewiesen werden. Klinisch waren aber keine Zeichen eines Sjögren-Syndroms nachweisbar, auch klinische Zeichen einer anderen kollagen-vaskulären Erkrankung waren nicht vorhanden.

Bei der anderen Patientin konnten ebenfalls hohe ANA-Titer, sowie SSA/Ro- und SSB/La-Autoantikörper serologisch entdeckt werden. Sie zeigte sehr diskrete Symptome, wie zum Beispiel einen grenzwertigen Schirmer Test, die nicht für die klinische Diagnose eines Sjögren-Syndroms ausreichten.

4. Diskussion

4.1 Allgemeines

Die idiopathische Form der pulmonal arteriellen Hypertonie (IPAH) wurde in zahlreichen früheren Untersuchungen [RICH et al. 1986; ISERN et al. 1992; YANAI-LANDAU et al. 1995] mit Autoimmunphänomenen in Zusammenhang gebracht. Auch Patienten mit der kollagen-vaskulär assoziierten Form der pulmonalen Hypertonie (CVD-PAH) zeigen Autoantikörperphänomene [VEGH et al. 2006]. Die Bedeutung dieser Autoantikörper ist bis heute nicht vollständig geklärt, jedoch wird eine Assoziation zwischen der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie und dem serologischen Nachweis von Autoantikörpern diskutiert. Im Zuge eines immer besseren Verständnisses der pathophysiologischen Vorgänge ist es wichtig, Autoimmunphänomene verschiedener Diagnosegruppen exakt zu charakterisieren.

In den letzten Jahrzehnten sind immer wieder Untersuchungen durchgeführt worden, die Autoimmunphänomene bei idiopathischer und sekundärer Form der pulmonalen Hypertonie untersuchten [RICH et al. 1986; ISERN et al. 1992], ein Vergleich zwischen den Autoantikörpern bei idiopathischer und kollagen-vaskulärer assoziierter Form, die alle im gleichen Labor bestimmt wurden, liegt bislang nicht vor.

4.2 Ergebnisse dieser Arbeit

In dieser Arbeit wurde eine genau diagnostizierte Population von IPAH-Patienten mit an kollagen-vaskulär assoziierten Formen der pulmonalen Hypertonie erkrankten Patienten (CVD-PAH) klinisch, hämodynamisch und serologisch verglichen. Alle Patienten wurden zwischen 1990 und 2003 hinsichtlich ihrer hämodynamischen Parameter durch die Swan-Ganz-Rechtsherzkatheterisierung mit pharmakologischer NO-Akut-Testung untersucht. In die Untersuchung wurden 94 Patienten eingeschlossen, die im Rahmen der kompletten Untersuchung auf antinukleäre Autoantikörper (ANA) oder extrahierbare nukleäre Autoantikörper (ENA) getestet worden waren. Alle bis auf zwei Patienten konnten eindeutig der IPAH- oder der CVD-PAH-Gruppe zugeordnet werden.

Wir stellten zunächst die hämodynamischen und demographischen Parameter unseres IPAH-Kollektivs den an pulmonaler Hypertonie erkrankten Patientenkollektiven aus vergangenen Veröffentlichungen gegenüber. Sollten sich diese Charakteristika ähneln, lässt dies auf eine sorgfältig durchgeführte Diagnostik unserer an pulmonaler Hypertonie erkrankten Patienten schließen und unterstreicht die Bedeutung unserer Autoantikörperbeobachtungen für die Diagnosegruppen IPAH und CVD-PAH.

Zunächst verglichen wir unsere Daten mit den Ergebnissen aus dem nord-amerikanischen NIH-Register [RICH et al. 1987]. Im NIH-Register wurde eine Population von 187 Patienten beobachtet. Diese waren an primärer pulmonaler Hypertonie (PPH) erkrankt. Der Begriff "PPH" wurde auf dem Weltkongress für pulmonale Hypertonie in Venedig, Italien im Jahre 2003 durch den Ausdruck "idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie" ersetzt. Somit beschreiben diese Begriffe ähnliche Patientenkollektive. Der mittlere pulmonal arterielle Druck stellte sich bei unseren IPAH-Patienten gegenüber den PPH-Patienten aus dem NIH-Register (57 ± 16 vs. 60 ± 18 mmHg) als ähnlich heraus. Auch bei Betrachtung der übrigen hämodynamischen Daten zeigten sich keine bedeutenden Unterschiede. Die Patienten aus dem NIH-Register wiesen einen Cardiac Index von $2,3 \pm 0,9$ l/min/m² auf, bei unseren IPAH-Patienten betrug der Cardiac Index $2,2 \pm 0,6$ l/min/m². Das mittlere Alter bei Diagnosestellung unseres Kollektivs war leicht erhöht (44 vs. 36 Jahre). Rich et al. beschrieben ein Geschlechterverhältnis von 1,7:1 (Frauen:Männer). Unsere Untersuchung zeigte ein höheres Frauen:Männer-Verhältnis von 3:1.

In Untersuchungen aus Frankreich [HUMBERT et al. 2006] wurden kürzlich Daten von 264 an IPAH und 103 an CVD-PAH erkrankten Patienten veröffentlicht. In dieser Beobachtung ähnelte das Geschlechterverhältnis der IPAH-Patienten dem NIH-Register (1,6:1), aber das Durchschnittsalter bei Diagnose war sogar höher als in unserem IPAH-Kollektiv (52 Jahre). Die Gründe für diese Unterschiede sind unklar, lassen jedoch Raum für Spekulationen. Unsere IPAH-Gruppe war jedoch sehr ähnlich im Vergleich zu den IPAH-Kollektiven, an denen in der Vergangenheit wichtige kontrollierte randomisierte Studien über medikamentöse Behandlungsstrategien bei pulmonal arterieller Hypertonie durchgeführt wurden sind [OLSCHEWSKI et al. 2002; SIMONNEAU et al. 2002; RUBIN et al. 2002; GALIE et al. 2005; BARST et al. 2006] und stellt eine gut charakterisierte Population dar, zumal bei den Patienten in einer speziell für die pulmonale Hypertonie eingerichteten universitären Ambulanz durch umfangreiche Untersuchungsmethoden mögliche andere zugrunde liegenden Ursachen ausgeschlossen worden sind. Das durchschnittliche Erkrankungsalter in der Gruppe der 103 CVD-PAH-Patienten in der Untersuchung von Humbert et al. stellte sich gegenüber

unserem CVD-PAH-Kollektiv mit 56 ± 15 Jahren zu $51,7 \pm 12,2$ Jahren, genauso wie der Frauenanteil von 79,6 % zu 78,3 % als leicht erhöht heraus, unterstreicht jedoch, dass CVD-PAH-Patienten gegenüber IPAH-Patienten eher älter und zu einem größeren Anteil weiblich sind.

In unserer IPAH-Gruppe fanden wir antinukleäre Antikörper (ANA) in 10,6 % der Patienten (7/66). Dies ähnelt den Ergebnissen von Walcott et al., die 23 Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie beschrieben, von denen 13 % einen positiven Test auf antinukleäre Antikörper aufwiesen [WALCOTT et al. 1970]. Im Jahre 1986 untersuchten Rich et al. 43 Patienten mit primärer Form und 16 Patienten mit sekundärer Form der pulmonalen Hypertonie. Sie konnten zeigen, dass an primärer Form leidende Patienten in 40 % der Fälle einen positiven ANA-Befund aufwiesen, jedoch das Auftreten von ANAs in der Gruppe der sekundären Form dem der Allgemeinbevölkerung entsprach [RICH et al. 1986]. Ähnliche hohe ANA-Aufkommen wurden im NIH-Register beobachtet [RICH et al. 1987], in dem 29 % der PPH-Patienten einen positiven ANA-Befund aufwiesen. Ebenfalls konnten in einer Gruppe von 40 PPH-Patienten aus Israel sogar in 43 % der Fälle ANA nachgewiesen werden [YANAI-LANDAU et al. 1995]. In einer anderen Untersuchung aus Amerika wurden in einer Gruppe von 31 PPH-Patienten in 19 % der Fälle ANA nachgewiesen, während in der Kontrollgruppe der 24 Patienten mit sekundären Formen der pulmonalen Hypertonie das ANA-Aufkommen mit 8 % bedeutend geringer war [ISERN et al. 1992]. Unsere Untersuchung zeigte geringere ANA-Aufkommen unter IPAH-Patienten.

Dieses Untersuchungsergebnis mag implizieren, dass sich die deutsche Patienten-Population von Populationen anderer Länder unterscheidet. Jedoch darf auch vermutet werden, dass in Untersuchungen, die vor dem Zweiten Weltkongress in Evian, Frankreich durchgeführt worden sind, CVD-PAH-Patienten aufgrund fehlender klarer Klassifikationskriterien als IPAH-Patienten diagnostiziert worden sind.

In unserer Untersuchungspopulation war die Patientenverteilung zwischen IPAH und CVD-PAH bei ungefähr drei zu eins. Aus dieser Perspektive lässt sie sich gut mit den Untersuchungen zur Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie bei IPAH- und CVD-PAH-Patienten und mit dem französischen Epidemiologie-Register vergleichen [OLSCHEWSKI et al. 2002; RUBIN et al. 2002; GALIE et al. 2005; HUMBERT et al. 2006]. Auf der anderen Seite ist diese Patientenverteilung bemerkenswert, weil vermutet wird, dass die Zahl der CVD-PAH-Patienten zweimal höher als die Anzahl der IPAH-Patienten ist [BRAUNWALD

2004]. Diese Diskrepanz mag durch die Tatsache erklärt werden, dass die meisten Patienten mit kollagen-vaskulär assoziierter Form der pulmonalen Hypertonie an eher milden Ausprägungsformen leiden und daraus resultierend keine Diagnose oder Überweisung in eine Spezialklinik für pulmonale Hypertonie erhalten.

In unserer Untersuchung präsentierten alle CVD-PAH-Patienten einen positiven ANA-Befund. In 76 % der Fälle konnten sogar Titer von $> 1:640$ gemessen werden (Abb. 3.1). Während die meisten IPAH-Patienten keinen oder maximal einen extrahierbaren nukleären Autoantikörper (ENA) zeigten, konnten bei der CVD-PAH-Gruppe bis zu vier ENA pro Patient entdeckt werden. Im Durchschnitt präsentierten diese Patienten $1,5 \pm 1,2$ ENA. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass sich sowohl Quantität als auch Qualität von ENA zwischen IPAH- und CVD-PAH-Gruppe unterscheiden.

Der am häufigsten nachgewiesene extrahierbare nukleäre Autoantikörper war der SSA/Ro-Autoantikörper (13 % aller Patienten, 39 % der CVD-PAH-Patienten), gefolgt vom U1RNP-Autoantikörper (8 % aller Patienten), Antizentromer-Autoantikörper (8 % aller Patienten) und RNP/Sm-Autoantikörper (7 % aller Patienten) (Tab. 3.2).

Es ist ein ins Auge fallendes Ergebnis, dass der SSA/Ro-Autoantikörper der häufigste der extrahierbaren nukleären Autoantikörper in der gesamten Population war. SSA/Ro-Autoantikörper könnten einen Befund repräsentieren, der stark mit der Ausbildung einer pulmonalen Hyperonie einhergeht. Diese Autoantikörper werden in der Normalbevölkerung in 0,1 bis 1,6 % der Fälle gefunden [MANOUSSAKIS et al. 1987]. In Untersuchungen über Patienten, die an einer kollagen-vaskulären Erkrankung leiden, wurden SSA/Ro-Autoantikörper in 11,3 % der Fälle gefunden [SINGH et al. 1989]. Unsere Ergebnisse stehen in Einklang mit denen von Singh et al., welche eine Assoziation zwischen SSA/Ro-Autoantikörpern und einer pulmonalen Hypertonie beschrieben.

Wir konnten in 33 % der CVD-PAH-Patienten U1RNP-Autoantikörper finden. Dieser Autoantikörper konnte in einer Kontrolluntersuchung bei 64 gesunden Personen nicht entdeckt werden [MANOUSSAKIS et al. 1987]. Das ist bemerkenswert und lässt eine Verbindung zwischen diesem spezifischen ENA und einer CVD-PAH vermuten.

Antizentromer-Autoantikörper wurden in bis zu 0,5 % der Proben von Gesunden gefunden [LEE et al. 1993]. Verglichen damit zeigten 83 % der Patienten mit der limitierten Form der Systemischen Sklerose (lcSSc), 32 % der CVD-PAH-Patienten und 8 % aller Patienten

Antizentromer-Autoantikörper. Sie waren relativ häufig, aber auch relativ spezifisch für die lcSSc. Chang et al. [CHANG et al. 2006] hatten vermutet, dass die Ausbildung einer schweren pulmonal arteriellen Hypertonie relativ ungewöhnlich bei Systemischer Sklerose ist, abgesehen jedoch von der limitierten Form, die recht häufig mit der pulmonal arteriellen Hypertonie assoziiert zu sein scheint.

In einer großen Population von Sklerodermie Patienten in Amerika [MAYES et al. 2003] ähnelte die Anzahl der Patienten mit Scl-70-Autoantikörpern der Patientenzahl mit Antizentromer-Autoantikörpern, wo hingegen in unserer Untersuchung die Relation sieben zu zwei war. Das mag implizieren, dass Antizentromer-Autoantikörper enger mit der pulmonal arteriellen Hypertonie verknüpft sind als Scl-70-Autoantikörper. Jedoch kann es auch durch die Tatsache erklärt sein, dass eine pulmonal arterielle Hypertonie in der diffusen Form der Systemischen Sklerose häufig mit einer Lungenfibrose einhergeht. Patienten mit Lungenfibrose waren von unserer Untersuchung ausgeschlossen.

Chu et al. beschrieben hohe Inzidenzen von Schilddrüsen-Peroxidase- und Thyreoglobulin-Autoantikörpern bei IPAH-Patienten (50 % und 46 %)[CHU et al. 2002]. Interessanterweise konnte in unserer IPAH-Population ein deutlich geringeres Auftreten von Schilddrüsen-Peroxidase- und Thyreoglobulin-Autoantikörpern gezeigt werden. Diese Autoantikörper konnten jeweils bei 15 % unserer IPAH-Patienten nachgewiesen werden. Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe waren diese Autoantikörper kaum erhöht [NAITO et al. 1990; KOHNO et al. 1991]. Das Auftreten von Schilddrüsenautoantikörpern unter CVD-PAH-Patienten ähnelte dem Vorkommen in der IPAH-Gruppe, jedoch wies keiner der an der assoziierten Form der pulmonalen Hypertonie erkrankten Patienten Thyreoglobulin-Autoantikörper auf.

Bei Betrachtung der IPAH-Subgruppe mit Schilddrüsen-Peroxidase- oder Thyreoglobulin-Autoantikörpern fiel auf, dass diese Patienten im Schnitt etwas jünger waren. Im Vergleich zu den IPAH-Patienten ohne Schilddrüsenautoantikörper zeigten diese Patienten eine signifikant stärkere Akutantwort auf inhaliertes NO in der Rechtsherzkatheteruntersuchung. Diese Tatsache lässt vermuten, dass Schilddrüsenautoantikörper mit dem vasoreaktiven Typ der IPAH assoziiert sind (Abb. 3.2).

Bei unseren Patienten war die Auftretswahrscheinlichkeit von Cardiolipin-Autoantikörpern gering. Unter den IPAH-Patienten konnten diese in 7 %, unter den CVD-PAH-Patienten in 9 % nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse stimmen mit denen von Wolf et al. [WOLF et al. 2000] überein, die in 10 % aller IPAH-Patienten diesen Autoantikörper nachweisen konnte. Dieser Autoantikörper stellt sich somit eher als unspezifisch dar.

Autoantikörper gegen doppelsträngige DNA (dsDNA-Autoantikörper) konnten nur bei CVD-PAH-Patienten serologisch entdeckt werden. Sie zeigten jedoch eine niedrige Auftretswahrscheinlichkeit. Dieses impliziert, dass eine Assoziation zwischen einer pulmonalen Hypertonie bei einer kollagen-vaskulären Erkrankung und diesem Autoantikörper eher unwahrscheinlich ist.

Bei der Analyse der hämodynamischen und klinischen Parameter stellte sich heraus, dass Patienten mit sowohl der limitierten als auch der diffusen Form der Systemischen Sklerose massiv verminderte Sechs-Minuten-Gehtests aufwiesen (Tab.3.6). Dagegen sind die hämodynamischen Parameter dieser Patienten vergleichbar mit denen der anderen CVD-PAH-Subgruppen. Es ist zu vermuten, dass extrapulmonale Manifestationen dieser Erkrankung eine wesentliche Rolle für die Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit bei Patienten mit Systemischer Sklerose spielen.

In unserer Population konnten zwei Patienten nicht eindeutig der IPAH- oder CVD-PAH-Gruppe zugeordnet werden und wurden als unklassifiziert eingestuft. Interessanterweise waren dies zwei junge Frauen, die hohe ANA-Titer-Konzentrationen und sowohl SSA/Ro- als auch SSB/La-Autoantikörper präsentierten. In der körperlichen Untersuchung konnten jedoch keine eindeutigen klinischen Zeichen einer kollagen-vaskulären Erkrankung erkannt werden. Abgesehen von einem IPAH-Patienten waren dies die einzigen Patienten, deren Serologie bezüglich SSB/La Autoantikörper positiv ausfielen. Nach dieser Datenlage besteht die Möglichkeit, dass dieser Autoantikörper die Ausbildung von klinischen Zeichen einer fortgeschrittenen kollagen-vaskulären Erkrankung maskiert oder dass diese Patienten eine eigenständige Form einer kollagen-vaskulären Erkrankung ausbilden, die über einen IPAH-ähnlichen Phänotyp charakterisiert ist.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in einem exakt diagnostizierten IPAH-Kollektiv viel weniger Autoantikörpern gefunden werden, als in einer CVD-PAH-Population.

Schilddrüsenautoantikörper könnten mit dem vasoreaktiven Typ der IPAH vergesellschaftet sein. SSA/Ro-, Antizentromer- und U1RNP-Autoantikörper scheinen mit der Ausbildung einer pulmonalen Hypertonie verknüpft zu sein.

4.4 Fazit

Das Ziel dieser Untersuchung war es, Patienten mit idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie (IPAH) mit Patienten zu vergleichen, die von der Kollagenose-assoziierten Form der pulmonalen Hypertonie (CVD-PAH) betroffen waren. Dabei wurden Autoantikörperphänomene, körperliche Belastbarkeit und hämodynamische Parameter betrachtet.

Autoantikörperprofile, die 13 verschiedene Autoantikörper beinhalteten, wurden bestimmt. Ein Sechs-Minuten-Gehtest und die Swan-Ganz-Katheteruntersuchung mit pharmakologischer Testung von inhalierbarem Stickstoffmonoxid wurden durchgeführt.

Das Gesamtkollektiv beinhaltete 94 Patienten, die an IPAH oder CVD-PAH erkrankt waren. 69 Patienten wurden als IPAH diagnostiziert (Durchschnittsalter bei Diagnosestellung $43,9 \pm 12,3$ Jahre, mittlerer pulmonal arterieller Druck 57 ± 16 mmHg), 23 als CVD-PAH ($51,7 \pm 12,2$ Jahre, 52 ± 14 mmHg) und zwei blieben unklassifiziert. Antinukleäre Autoantikörper (ANA) wurden in 10,6 % der IPAH-Patienten gefunden. Unter den CVD-PAH-Patienten boten 100 % einen positiven ANA-Befund ($p < 0.001$). Unter den extrahierbaren nukleären Autoantikörpern (ENA) wurden im Gesamtkollektiv am häufigsten SSA/Ro-Autoantikörper (11 %) nachgewiesen. Diese Autoantikörper konnten unter CVD-PAH-Patienten sogar in 39 % der Fälle nachgewiesen werden. Antizentromer-Autoantikörper und U1RNP-Autoantikörper konnten in jeweils 8 % aller Patienten gefunden werden, unter CVD-PAH-Patienten wurden sie knapp bei jedem Dritten nachgewiesen. IPAH-Patienten mit Thyreoglobulin- oder Schilddrüsen-Peroxidase-Autoantikörpern zeigten eine stärkere Akutantwort auf inhaliertes NO verglichen gegenüber IPAH-Patienten ohne Schilddrüsenautoantikörper (mittlerer pulmonal arterieller Druckabfall: $14,4 \pm 11,1$ mmHg versus $4,6 \pm 8,6$ mmHg, $p = 0,0015$).

IPAH-Patienten präsentierten deutlich weniger Autoantikörper als Patienten mit CVD-PAH. Schilddrüsenautoantikörper könnten mit dem vasoreaktiven Typ der IPAH vergesellschaftet sein. SSA/Ro-, Antizentromer- und U1RNP-Autoantikörper sind stark mit der pulmonal arteriellen Hypertonie assoziiert.

5. Zusammenfassung

Die idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie (IPAH) präsentiert sich als seltene lebensbedrohliche Erkrankung unbekannter Ursache. Sie ist assoziiert mit dem weiblichen Geschlecht und Autoantikörpern [YANAI-LANDAU et al. 1995; RICH et al. 1987; GALIE et al. 2004]. Auch bei Patienten mit Kollagenose-assoziiierter PAH (CVD-PAH) werden diese Zusammenhänge gefunden [HUMBERT et al. 2006, VEGH et al. 2006]. Es ist nicht genau bekannt, ob und wie sich die Autoimmunphänomene zwischen der idiopathischen Form und der Kollagenose-assoziierten Form voneinander unterscheiden. Daher wurden in der vorliegenden Untersuchung Autoantikörperphänomene eines Kollektivs von IPAH-Patienten mit denen eines CVD-PAH-Patientenkollektivs verglichen. Außerdem wurden klinische, demographische und hämodynamische Daten inklusive der Akutantwort auf Vasodilatoren in der Rechtsherzkatheterisierung gegenübergestellt.

94 PAH-Patienten wurden in die Untersuchung eingeschlossen, darunter 69 IPAH-Patienten (Durchschnittsalter bei Diagnosestellung $43,9 \pm 12,3$ Jahre, mittlerer pulmonal arterieller Druck 57 ± 16 mmHg) und 23 CVD-PAH-Patienten ($51,7 \pm 12,2$ Jahre, 52 ± 14 mmHg). Zwei Patienten blieben aufgrund zweideutiger Befunde unklassifiziert. Antinukleäre Antikörper (ANA) konnten bei ungefähr jedem zehnten IPAH-Patienten nachgewiesen werden, in der CVD-PAH-Gruppe wurden sie bei jedem Patienten entdeckt. Am häufigsten konnte aus der Gruppe der extrahierbaren nukleären Autoantikörper (ENA) der SSA/Ro-Autoantikörper entdeckt werden. Er konnte im Gesamtkollektiv in 11 % der Fälle gefunden werden, unter den CVD-PAH-Patienten trat er in 39 % der Fälle auf. Diese Datenlage betont eine starke Assoziation zwischen dem SSA/Ro-Autoantikörper und der Ausbildung einer pulmonal arteriellen Hypertonie, zumal dieser Autoantikörper in einer Untersuchung an Patienten mit kollagen-vaskulären Erkrankungen nur in 11,3 % der Fälle nachgewiesen wurde [SINGH et al. 1989]. Auch Antizentromer-Autoantikörper und U1RNP-Autoantikörper, die in 32 % und 33 % der CVD-PAH-Patienten und in jeweils 8 % aller Patienten gefunden wurden, zeigen eine Assoziation zur Ausbildung einer pulmonal arteriellen Hypertonie. IPAH-Patienten, deren Serologie Thyreoglobulin- oder Schilddrüsen-Peroxidase-Autoantikörper aufwies, zeigten eine stärkere Akutantwort auf inhaliertes NO gegenüber den anderen IPAH-Patienten (mittlerer pulmonal arterieller Druckabfall: $14,4 \pm 11,1$ mmHg versus $4,6 \pm 8,6$ mmHg). Diese Tatsache lässt annehmen, dass Schilddrüsenautoantikörper mit dem vasoreaktiven Typ der IPAH vergesellschaftet sind. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Patienten mit IPAH deutlich weniger Autoantikörper präsentieren als Patienten mit CVD-PAH.

Schilddrüsenautoantikörper scheinen mit dem vasoreaktiven Typ der IPAH vergesellschaftet zu sein. SSA/Ro-, Antizentromer- und U1RNP-Autoantikörper sind eng mit der pulmonal arteriellen Hypertonie verknüpft.

6. Literaturverzeichnis

1. **[kein Autor aufgeführt]** 1980 Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 23:581-590
2. **[kein Autor aufgeführt]** 1994 The International Primary Pulmonary Hypertension Study (IPPHS). *Chest* 105:37S-41S
3. **Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, Higenbottam T, Oakley C, Wouters E, Aubier M, Simonneau G, Begaud B** 1996 Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 335:609-616
4. **Alarcon Segovia D, Villareal M** 1987 Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC (eds). *Mixed connective tissue diseases and anti-nuclear antibodies*. Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, pp33-40
5. **Aldred MA, Vijaykrishnan J, James V, Soubrier F, Gomez-Sanchez MA, Martensson G, Galie N, Manes A, Corris P, Simonneau G, Humbert M, Morrell NW, Trembath RC** 2006 BMPR2 gene rearrangements account for a significant proportion of mutations in familial and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 27:212-213
6. **Alexander EL, Hirsch TJ, Arnett FC, Provost TT, Stevens MB** 1982 Ro(SSA) and La(SSB) antibodies in the clinical spectrum of Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 9:239-246
7. **Alpert MA, Goldberg SH, Singsen BH, Durham JB, Sharp GC, Ahmad M, Madigan NP, Hurst DP, Sullivan WD** 1983 Cardiovascular manifestations of mixed connective tissue disease in adults. *Circulation* 68:1182-1193
8. **Asherson RA, Higenbottam TW, Dinh Xuan AT, Khamashta MA, Hughes GR** 1990 Pulmonary hypertension in a lupus clinic: experience with twenty-four patients. *J Rheumatol* 17:1292-1298
9. **Badui E, Garcia-Rubi D, Robles E, Jimenez J, Juan L, Deleze M, Diaz A, Mintz G** 1985 Cardiovascular manifestations in systemic lupus erythematosus. Prospective study of 100 patients. *Angiology* 36:431-441

10. **Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, Naeije R, Galie N** 2006 Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 47:2049-2056
11. **Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S** 2004 Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43:40S-47S
12. **Bertoni M, Niccoli L, Porciello G, Storri L, Nannini C, Manes A, Palazzini M, Galie N, Cantini F** 2005 Pulmonary hypertension in primary Sjogren's syndrome: report of a case and review of the literature. *Clin Rheumatol* 24:431-434
13. **Braunwald E** 2004 Heart failure and cor pulmonale. In: D. L. Kasper, E. Braunwald, A. Fauci, S. Hauser, D. Longo, and J. L. Jameson (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15 ed., McGraw Hill: New York, pp 565-669
14. **Brenot F** 1994 Primary pulmonary hypertension. Case series from France. *Chest* 105:33S-36S
15. **Brenot F, Herve P, Petitpretz P, Parent F, Duroux P, Simonneau G** 1993 Primary pulmonary hypertension and fenfluramine use. *Br Heart J* 70:537-541
16. **Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM** 1982 Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 284:1607-1608
17. **Chang B, Schachna L, White B, Wigley FM, Wise RA** 2006 Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol* 33:269-274
18. **Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, Loyd JE** 1992 An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 327:70-75
19. **Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL** 2002 High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 122:1668-1673
20. **Chung SM, Lee CK, Lee EY, Yoo B, Lee SD, Moon HB** 2006 Clinical aspects of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus and in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clin Rheumatol* 25:866-872
21. **Coghlan JG, Handler C** 2006 Connective tissue associated arterial hypertension. *Lupus* 15(3):138-142

22. **Cool CD, Kennedy D, Voelkel NF, Tuder RM** 1997 Pathogenesis and evolution of plexiform lesions in pulmonary hypertension associated with scleroderma and human immunodeficiency virus infection. *Hum Pathol* 28:434-442
23. **Cool CD, Stewart JS, Werahera P, Miller GJ, Williams RL, Voelkel NF, Tuder RM** 1999 Three-dimensional reconstruction of pulmonary arteries in plexiform pulmonary hypertension using cell-specific markers. Evidence for a dynamic and heterogeneous process of pulmonary endothelial cell growth. *Am J Pathol* 155:411-419
24. **D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, et al.** 1991 Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 115:343-349
25. **Dantzker DR** 1994 Primary pulmonary hypertension. The American experience. *Chest* 105:26S-28S
26. **Davie NJ, Crossno JT, Jr., Frid MG, Hofmeister SE, Reeves JT, Hyde DM, Carpenter TC, Brunetti JA, McNiece IK, Stenmark KR** 2004 Hypoxia-induced pulmonary artery adventitial remodeling and neovascularization: contribution of progenitor cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 286:L668-678
27. **Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, Kalachikov S, Cayanis E, Fischer SG, Barst RJ, Hodge SE, Knowles JA** 2000 Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 67:737-744
28. **Dorfmuller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M** 2003 Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 22:358-363
29. **Douvas AS, Achten M, Tan EM** 1979 Identification of a nuclear protein (Scl-70) as a unique target of human antinuclear antibodies in scleroderma. *J Biol Chem* 254:10514-10522
30. **Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ** 1951 Primary pulmonary hypertension. I. Clinical and hemodynamic study. *Am J Med* 11:686-705
31. **Eaton S** 1988 Preliminary pulsatile flow bench validation of a thermodilution right ventricular ejection fraction system. *Intensive Care Med* 14 Suppl 2:458-460
32. **Eddahibi S, Humbert M, Sediame S, Chouaid C, Partovian C, Maitre B, Teiger E, Rideau D, Simonneau G, Sitbon O, Adnot S** 2000 Imbalance between platelet vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor in pulmonary

- hypertension. Effect of prostacyclin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 162:1493-1499
33. **Eisenberg PR, Lucore C, Kaufman L, Sobel BE, Jaffe AS, Rich S** 1990 Fibrinopeptide A levels indicative of pulmonary vascular thrombosis in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 82:841-847
 34. **Ferris SE, Konno M** 1992 In vitro validation of a thermodilution right ventricular ejection fraction method. *J Clin Monit* 8:74-80
 35. **Fishman AP** 2001 Clinical classification of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 22:385-391, vii
 36. **Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL** 1981 The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 47:525-531
 37. **Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL** 1984 Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 70:580-587
 38. **Gain SP, Rubin LJ** 1998 Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 352:719-725
 39. **Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G** 2005 Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 353:2148-2157
 40. **Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, Olschewski H, Peacock A, Pietra G, Rubin LJ, Simonneau G, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, McGregor K, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Barbera JA, Gibbs S, Hoeper M, Humbert M, Naeije R, Pepke-Zaba J** 2004 Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 25:2243-2278
 41. **Giaid A, Saleh D** 1995 Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 333:214-221
 42. **Gorlin R, Clare FB, Zuska JJ** 1958 Evidence for pulmonary vasoconstriction in man. *Br Heart J* 20:346-350
 43. **Grünig E, Mereles D, Borst M, Barth U, Olschewski H, Hoeper M, Abushi A, Kücherer H, Kübler W, Janssen B** 2000 Prävalenz der familiären primären pulmonalen Hypertonie. *Pneumologie* 45:37(Sonderheft 31)

44. **Guyatt GH, Pugsley SO, Sullivan MJ, Thompson PJ, Berman L, Jones NL, Fallen EL, Taylor DW** 1984 Effect of encouragement on walking test performance. *Thorax* 39:818-822
45. **Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB** 1985 The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 132:919-923
46. **Hedgpeth MT, Boulware DW** 1988 Pulmonary hypertension in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 47:251-253
47. **Herold G** 2007 *Innere Medizin*. Köln: Herold, G.
48. **Herve P, Humbert M, Sitbon O, Parent F, Nunes H, Legal C, Garcia G, Simonneau G** 2001 Pathobiology of pulmonary hypertension. The role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 22:451-458
49. **Herve P, Launay JM, Scrobohaci ML, Brenot F, Simonneau G, Petitpretz P, Poubeau P, Cerrina J, Duroux P, Drouet L** 1995 Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 99:249-254
50. **Higenbottam T** 1994 Pathophysiology of pulmonary hypertension. A role for endothelial dysfunction. *Chest* 105:7S-12S
51. **Hochberg MC** 1997 Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40:1725
52. **Hoepfer MM** 2002 Pulmonary hypertension in collagen vascular disease. *Eur Respir J* 19:571-576
53. **Hoepfer MM, Maier R, Tongers J, Niedermeyer J, Hohlfeld JM, Hamm M, Fabel H** 1999 Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 160:535-541
54. **Hoepfer MM, Sosada M, Fabel H** 1998 Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 12:1446-1449
55. **Hoffman RW, Greidinger EL** 2000 Mixed connective tissue disease. *Curr Opin Rheumatol* 12:386-390
56. **Hughes JD, Rubin LJ** 1986 Primary pulmonary hypertension. An analysis of 28 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 65:56-72
57. **Humbert M, Monti G, Fartoukh M, Magnan A, Brenot F, Rain B, Capron F, Galanaud P, Duroux P, Simonneau G, Emilie D** 1998 Platelet-derived growth factor

- expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients. *Eur Respir J* 11:554-559
58. **Humbert M, Nunes H, Sitbon O, Parent F, Herve P, Simonneau G** 2001 Risk factors for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 22:459-475
 59. **Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G** 2006 Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 173:1023-1030
 60. **Isern RA, Yaneva M, Weiner E, Parke A, Rothfield N, Dantzker D, Rich S, Arnett FC** 1992 Autoantibodies in patients with primary pulmonary hypertension: association with anti-Ku. *Am J Med* 93:307-312
 61. **Jeffery TK, Morrell NW** 2002 Molecular and cellular basis of pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 45:173-202
 62. **Jing ZC, Xu XQ, Han ZY, Wu Y, Deng KW, Wang H, Wang ZW, Cheng XS, Xu B, Hu SS, Hui RT, Yang YJ** 2007 Registry and survival study in chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Chest* 132:373-379
 63. **Jones MB, Osterholm RK, Wilson RB, Martin FH, Commers JR, Bachmayer JD** 1978 Fatal pulmonary hypertension and resolving immune-complex glomerulonephritis in mixed connective tissue disease. A case report and review of the literature. *Am J Med* 65:855-863
 64. **Kay JM, Smith P, Heath D** 1971 Aminorex and the pulmonary circulation. *Thorax* 26:262-270
 65. **Klob J** 1865 Endocarditis pulmonalis deformans. *Wochenblatt der kk Gesellschaft der Ärzte in Wien* 21:357-361
 66. **Kohno Y, Yamaguchi F, Saito K, Niimi H, Nishikawa T, Hosoya T** 1991 Anti-thyroid peroxidase antibodies in sera from healthy subjects and from patients with chronic thyroiditis: differences in the ability to inhibit thyroid peroxidase activities. *Clin Exp Immunol* 85:459-463
 67. **Kuhn KP, Byrne DW, Arbogast PG, Doyle TP, Loyd JE, Robbins IM** 2003 Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol. *Am J Respir Crit Care Med* 167:580-586
 68. **Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Phillips JA, 3rd, Loyd JE, Nichols WC, Trembath RC** 2000 Heterozygous germline mutations in *BMPR2*,

- encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium. *Nat Genet* 26:81-84
69. **Langleben D** 1994 Familial primary pulmonary hypertension. *Chest* 105:13S-16S
 70. **Lee SD, Shroyer KR, Markham NE, Cool CD, Voelkel NF, Tuder RM** 1998 Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 101:927-934
 71. **Lee SL, Tsay GJ, Tsai RT** 1993 Anticentromere antibodies in subjects with no apparent connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 52:586-589
 72. **Leslie KO, Trahan S, Gruden J** 2007 Pulmonary pathology of the rheumatic diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 28:369-378
 73. **Li EK, Tam LS** 1999 Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: clinical association and survival in 18 patients. *J Rheumatol* 26:1923-1929
 74. **Loogen F, Kubler W** 1970 [Primary pulmonary hypertension]. *Z Kreislaufforsch* 59:865-867
 75. **Love PE, Santoro SA** 1990 Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med* 112:682-698
 76. **Loyd JE, Primm RK, Newman JH** 1984 Familial primary pulmonary hypertension: clinical patterns. *Am Rev Respir Dis* 129:194-197
 77. **Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Lane KB, Morgan NV, Wheeler L, Phillips JA, 3rd, Newman J, Williams D, Galie N, Manes A, McNeil K, Yacoub M, Mikhail G, Rogers P, Corris P, Humbert M, Donnai D, Martensson G, Tranebjaerg L, Loyd JE, Trembath RC, Nichols WC** 2001 *BMPR2* haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet* 68:92-102
 78. **MacLean MR, Herve P, Eddahibi S, Adnot S** 2000 5-hydroxytryptamine and the pulmonary circulation: receptors, transporters and relevance to pulmonary arterial hypertension. *Br J Pharmacol* 131:161-168
 79. **Manoussakis MN, Tzioufas AG, Silis MP, Pange PJ, Goudevenos J, Moutsopoulos HM** 1987 High prevalence of anti-cardiolipin and other autoantibodies in a healthy elderly population. *Clin Exp Immunol* 69:557-565
 80. **Massague J, Chen YG** 2000 Controlling TGF-beta signaling. *Genes Dev* 14:627-644

81. **Mayes MD, Lacey JV, Jr., Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, Schottenfeld D** 2003 Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 48:2246-2255
82. **McCarty GA** 1986 Autoantibodies and their relation to rheumatic diseases. *Med Clin North Am* 70:237-261
83. **McDonnell PJ, Toye PA, Hutchins GM** 1983 Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related? *Am Rev Respir Dis* 127:437-441
84. **McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJ** 1976 Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J* 1:822-823
85. **Michels H** 1997 Course of mixed connective tissue disease in children. *Ann Med* 29:359-364
86. **Mitani Y, Ueda M, Komatsu R, Maruyama K, Nagai R, Matsumura M, Sakurai M** 2001 Vascular smooth muscle cell phenotypes in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 17:316-320
87. **Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K** 2000 Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 161:487-492
88. **Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, Black CM, Coghlan JG** 2003 Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 62:1088-1093
89. **Mukherjee R, Spinale FG, von Recum AF, Crawford FA** 1991 In vitro validation of a right ventricular thermodilution ejection fraction system. *Ann Biomed Eng* 19:165-177
90. **Murata I, Takenaka K, Yoshinoya S, Kikuchi K, Kiuchi T, Tanigawa T, Ito K** 1997 Clinical evaluation of pulmonary hypertension in systemic sclerosis and related disorders. A Doppler echocardiographic study of 135 Japanese patients. *Chest* 111:36-43
91. **Naito N, Saito K, Hosoya T, Tarutani O, Sakata S, Nishikawa T, Niimi H, Nakajima H, Kohno Y** 1990 Anti-thyroglobulin autoantibodies in sera from patients with chronic thyroiditis and from healthy subjects: differences in cross-reactivity with thyroid peroxidase. *Clin Exp Immunol* 80:4-10

92. **Newman JH, Trembath RC, Morse JA, Grunig E, Loyd JE, Adnot S, Coccolo F, Ventura C, Phillips JA, 3rd, Knowles JA, Janssen B, Eickelberg O, Eddahibi S, Herve P, Nichols WC, Elliott G** 2004 Genetic basis of pulmonary arterial hypertension: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol* 43:33S-39S
93. **Oakley CW** 1994 Primary pulmonary hypertension. Case series from the United Kingdom. *Chest* 105:29S-32S
94. **Olschewski H, Hoeper MM, Borst MM, Ewert R, Grunig E, Kleber FX, Kopp B, Opitz C, Reichenberger F, Schmeisser A, Schranz D, Schulze-Neick I, Wilkens H, Winkler J, Worth H** 2006 [Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension]. *Pneumologie* 60:749-771
95. **Olschewski H, Seeger W** 2002 Pulmonary hypertension. Pathophysiology, diagnosis, treatment, and development of a pulmonary-selective therapy. Bremen: Uni-Med
96. **Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Speich R, Hoeper MM, Behr J, Winkler J, Sitbon O, Popov W, Ghofrani HA, Manes A, Kiely DG, Ewert R, Meyer A, Corris PA, Delcroix M, Gomez-Sanchez M, Siedentop H, Seeger W** 2002 Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 347:322-329
97. **Pan TL, Thumboo J, Boey ML** 2000 Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 9:338-342
98. **Pietra GG, Edwards WD, Kay JM, Rich S, Kernis J, Schloo B, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al.** 1989 Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute, Primary Pulmonary Hypertension Registry. *Circulation* 80:1198-1206
99. **Reichlin M** 1982 Clinical and immunological significance of antibodies to Ro and La in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25:767-771
100. **Rich S** 1988 Primary pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 31:205-238
101. **Rich S, Brundage BH** 1984 Primary pulmonary hypertension. Current update. *Jama* 251:2252-2254
102. **Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK, et al.** 1987 Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 107:216-223

103. **Rich S, Kieras K, Hart K, Groves BM, Stobo JD, Brundage BH** 1986 Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 8:1307-1311
104. **Rich S, Rubin L, Walker AM, Schneeweiss S, Abenheim L** 2000 Anorexigens and pulmonary hypertension in the United States: results from the surveillance of North American pulmonary hypertension. *Chest* 117:870-874
105. **Romberg E** 1891 Ueber Sklerose der Lungenarterie. *Deutsch Arch Klin Med* 48:197-204
106. **Rubin LJ** 1993 Primary pulmonary hypertension. *Chest* 104:236-250
107. **Rubin LJ** 1997 Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 336:111-117
108. **Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G** 2002 Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 346:896-903
109. **Schlumberger W, Olbrich S, Müller-Kunert E, Stöcker W** 1994 Autoantikörper-Diagnostik mit der Substratkombination Humane Epithelzellen (HEP-2) und Primatenleber. Differenzierung der Antikörper durch Enzymimmuntests. In: *Euroimmun- Firmenschrift*
110. **Shen JY, Chen SL, Wu YX, Tao RQ, Gu YY, Bao CD, Wang Q** 1999 Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 18:147-151
111. **Shero JH, Bordwell B, Rothfield NF, Earnshaw WC** 1986 High titers of autoantibodies to topoisomerase I (Scl-70) in sera from scleroderma patients. *Science* 231:737-740
112. **Shi Y, Massague J** 2003 Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell* 113:685-700
113. **Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ** 2002 Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 165:800-804
114. **Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fishman A** 2004 Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43:5S-12S
115. **Singh RR, Malaviya AN, Kailash S, Varghese T, Singh H, Sundaram KR** 1989 Antibodies to extractable nuclear antigens in connective tissue disorders in India: prevalence and clinical correlations. *Asian Pac J Allergy Immunol* 7:107-112

116. **Sitbon O, Brenot F, Denjean A, Bergeron A, Parent F, Azarian R, Herve P, Raffestin B, Simonneau G** 1995 Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension. A dose-response study and comparison with prostacyclin. *Am J Respir Crit Care Med* 151:384-389
117. **Speich R, Jenni R, Opravil M, Pfab M, Russi EW** 1991 Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest* 100:1268-1271
118. **Stenmark KR, Gerasimovskaya E, Nemenoff RA, Das M** 2002 Hypoxic activation of adventitial fibroblasts: role in vascular remodeling. *Chest* 122:326S-334S
119. **Stierle U, Krüger D, Mitusch R** 1999 Kardiologie. In: Stierle U, Niedermeyer M.(eds). *Klinikleitfaden Kardiologie*. 2. Auflage. Jena: Urban & Schwarzenberg, p34
120. **Stupi AM, Steen VD, Owens GR, Barnes EL, Rodnan GP, Medsger TA, Jr.** 1986 Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 29:515-524
121. **Tan EM, Rodnan GP, Garcia I, Moroi Y, Fritzler MJ, Peebles C** 1980 Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. Anti-centromere antibody and its relationship to CREST syndrome. *Arthritis Rheum* 23:617-625
122. **Tanaka E, Harigai M, Tanaka M, Kawaguchi Y, Hara M, Kamatani N** 2002 Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: evaluation of clinical characteristics and response to immunosuppressive treatment. *J Rheumatol* 29:282-287
123. **Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, Morgan NV, Humbert M, Elliott GC, Ward K, Yacoub M, Mikhail G, Rogers P, Newman J, Wheeler L, Higenbottam T, Gibbs JS, Egan J, Crozier A, Peacock A, Allcock R, Corris P, Loyd JE, Trembath RC, Nichols WC** 2000 Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-beta family. *J Med Genet* 37:741-745
124. **Tuder RM, Groves B, Badesch DB, Voelkel NF** 1994 Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 144:275-285
125. **Turkcapar N, Olmez U, Ozer D, Duzgun N, Duman M** 2006 A case of overlap syndrome with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis and secondary Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int* 26:841-845
126. **Vegh J, Szodoray P, Kappelmayer J, Csipo I, Udvardy M, Lakos G, Aleksza M, Soltesz P, Szilagyi A, Zeher M, Szegedi G, Bodolay E** 2006 Clinical and

- immunoserological characteristics of mixed connective tissue disease associated with pulmonary arterial hypertension. *Scand J Immunol* 64:69-76
127. **Vitali C** 2003 Classification criteria for Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 62:94-95; author reply 95
 128. **Vlachoyiannopoulos PG, Dafni UG, Pakas I, Spyropoulou-Vlachou M, Stavropoulos-Giokas C, Moutsopoulos HM** 2000 Systemic scleroderma in Greece: low mortality and strong linkage with HLA-DRB1*1104 allele. *Ann Rheum Dis* 59:359-367
 129. **Voelkel NF, Hoepfer M, Maloney J, Tudor RM** 1996 Vascular endothelial growth factor in pulmonary hypertension. *Ann N Y Acad Sci* 796:186-193
 130. **Voelkel NF, Tudor RM, Weir E** 1997 Pathophysiology of primary pulmonary hypertension. In: Rubin I, Rich S (eds). *Primary pulmonary hypertension*. Dekker: New York. pp83-129
 131. **Voelker W, Gruber HP, Ickrath O, Unterberg R, Karsch KR** 1988 Determination of right ventricular ejection fraction by thermodilution technique--a comparison to biplane cineventriculography. *Intensive Care Med* 14 Suppl 2:461-466
 132. **Wagenvoort CA** 1960 Vasoconstriction and medial hypertrophy in pulmonary hypertension. *Circulation* 22:535-546
 133. **Walcott G, Burchell HB, Brown AL, Jr.** 1970 Primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 49:70-79
 134. **Welsh CH, Hassell KL, Badesch DB, Kressin DC, Marlar RA** 1996 Coagulation and fibrinolytic profiles in patients with severe pulmonary hypertension. *Chest* 110:710-717
 135. **Winslow TM, Ossipov MA, Fazio GP, Simonson JS, Redberg RF, Schiller NB** 1995 Five-year follow-up study of the prevalence and progression of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 129:510-515
 136. **Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, Eschwege V, Jaillet H, Meyer D, Simonneau G** 2000 Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 15:395-399
 137. **Wood P** 1958 Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. *Br Heart J* 20:557-570
 138. **Yamane K, Ihn H, Asano Y, Yazawa N, Kubo M, Kikuchi K, Soma Y, Tamaki K** 2000 Clinical and laboratory features of scleroderma patients with pulmonary hypertension. *Rheumatology (Oxford)* 39:1269-1271

139. **Yanai-Landau H, Amital H, Bar-Dayan Y, Levy Y, Gur H, Lin HC, Alosachie IJ, Peter JB, Shoenfeld Y** 1995 Autoimmune aspects of primary pulmonary hypertension. *Pathobiology* 63:71-75
140. **Yaneva M, Arnett FC** 1989 Antibodies against Ku protein in sera from patients with autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol* 76:366-372
141. **Yeager ME, Halley GR, Golpon HA, Voelkel NF, Tudor RM** 2001 Microsatellite instability of endothelial cell growth and apoptosis genes within plexiform lesions in primary pulmonary hypertension. *Circ Res* 88:E2-E11
142. **Yoshida S, Katayama M** 2001 [Pulmonary hypertension in patients with connective tissue diseases]. *Nippon Rinsho* 59:1164-1167
143. **Yousem SA** 1990 The pulmonary pathologic manifestations of the CREST syndrome. *Hum Pathol* 21:467-474

7. Abkürzungsverzeichnis

6MW	Sechs-Minuten Gehstreckentest
ACA	Antizentromer Autoantikörper
AK	Autoantikörper
ANA	Antinukleäre Autoantikörper
APAH	Assoziierte pulmonal arterielle Hypertonie
BGA	Blutgasanalyse
BMP	Bone morphogenetic proteins
CI	Cardiac Index
CO	Kohlenstoffmonoxid
CREST	Calzinosi, Raynaud-Phänomen, Ösophageale Dysfunktion, Sklerodaktylie, Teleangiectasien
CT	Computertomographie
CTEPH	Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie
CVD-PAH	Kollagen assoziierte pulmonal arterielle Hypertonie
dcSSc	Diffuse Form der Systemischen Sklerose
DLCO	CO-Diffusionskapazität
dsDNA	Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure
dyn	cgs-Einheit der Kraft
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ENA	Extrahierbarer nukleärer Autoantikörper
FPAH	familiäre pulmonal arterielle Hypertonie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IPAH	Idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie
l	Liter
lcSSc	limitierte kutane Form der Systemischen Sklerose
LUFU	Lungenfunktion
m	Meter
MCTD	Mischkollagenose
meanPAP	Mittlerer pulmonal arterieller Druck
min	Minute

mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
n	Patientenanzahl
NIH	Nationales Gesundheitsinstitut der USA
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	New York Heart Association
p	Signifikanzniveau
PA-Angio	Angiographie der Pulmonalarterien
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PAWP	Pulmonal arterieller Verschlussdruck
PCH	pulmonalkapilläre Hämangiomatose
PH	Pulmonale Hypertonie
PHLV	Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen
PPH	Primäre pulmonale Hypertonie
PVOD	pulmonale veno-occlusive Krankheit
PVR	pulmonal vaskulärer Widerstand
RA	Rechter Vorhof
RV	Rechte Kammer
SCL70	Topoisomerase 1
SD-AK	Schilddrüsenautoantikörper
SLE	Systemischer Lupus Erythematosus
SS	Sjögren Syndrom
Szinti	Szintigraphieuntersuchung
TG	Thyreoglobulin
TGF	Transforming Growth Factor
TPO	Schilddrüsen-Peroxidase
U	Unit
U1RNP	U-1-Ribonukleinprotein

8. Englische Zusammenfassung

Idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) is a life-threatening disease. Female gender is a risk factor and frequently autoantibodies have been described. Therefore, IPAH might represent a manifestation of occult collagen vascular disease.

The aim of this study was to compare IPAH patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with clinically defined forms of collagen vascular disease (CVD-PAH) in terms of autoantibodies, physical capacity and hemodynamics.

Antibody profiles employing 13 different autoantibodies were determined and Swan-Ganz catheterization with pharmacologic testing with inhaled NO was performed.

A total of 94 PAH were enrolled, 69 were classified as IPAH (age 43.9 ± 12.3 yr, PAP 57 ± 16 mmHg), 23 as PAH-CVD (age 51.7 ± 12.2 yr, PAP 52 ± 14) and 2 remained unclassified.

Anti nuclear antibodies (ANA) were found in 10.6 % of IPAH patients, compared with 100% in CVD-PAH patients ($p < 0.001$). Among extractable nuclear antigen (ENA) autoantibodies, anti-SSA/Ro (11%), anti-CENP-B (8%) and anti-U1RNP (8%) antibodies were most common. IPAH patients with thyroid antibodies showed a stronger response to inhaled NO compared to the other IPAH patients (PAP-decrease 14.4 ± 11.1 mmHg vs. 4.6 ± 8.6 mmHg, $p < 0.01$).

IPAH patients present with much less antinuclear antibodies than PAH associated with collagen vascular disease. Antithyroid antibodies may be associated with the acute vasoreactive type of IPAH. Anti-SSA/Ro, anti-CENP-B, and anti-U1RNP antibodies are strongly associated to PAH.

9. Danksagung

Zum Abschluss meiner Arbeit möchte ich mich recht herzlich bei Prof. Dr. med. Horst Olschewski für das Thema meiner Doktorarbeit und für das Ermöglichen dieser wissenschaftlichen Arbeit bedanken. Ganz besonders bedanke ich mich bei Dr. rer. nat. Thomas Schmehl, der stets ein offenes Ohr für anfallende Probleme hatte und Möglichkeiten aufzeigte, diese zu lösen. Beide haben diese Arbeit mit ihren Ideen, ihrer Erfahrung und vielen fruchtbaren Diskussionen immer wieder vorangetrieben.

An dieser Stelle möchte ich mich noch bei meinen Eltern und meinem Bruder für die Unterstützung während des Studiums bedanken.

Außerdem möchte ich mich bei Timo für die Unterstützung bei der Literatur Recherche bedanken.

Zum Schluss sind noch Anke, Benni, Christian, Jan und Mirko zu erwähnen, die einen immer wieder ermutigten, diese Arbeit durchzuführen.