

Diplomarbeit

**SKLERODERMIE-ASSOZIIERTE BEEINTRÄCHTIGUNG
DER SEXUELLEN FUNKTION**

eingereicht von

Katja Kramberger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin,

Klinische Abteilung für Angiologie

unter der Anleitung von

Priv. Doz. Dr. Franz Hafner

und

Prof. Dr. Marianne Brodmann

Graz, am 28.07.2014

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 28.07.2014

Katja Kramberger



Paul Klee, *Senecio*, 1922, Öl auf Gaze, Kunstmuseum Basel.

Der Maler Paul Klee (1879-1940) litt an Systemischer Sklerose.

Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. Franz Hafner für seine Bereitschaft die Diplomarbeit zu betreuen und zu unterstützen. An dieser Stelle möchte ich mich für seine Hilfsbereitschaft und für die jederzeit freundlich gewährleistete Unterstützung, sowie für wertvolle Ratschläge und Kritik bei der Anfertigung dieser Arbeit, herzlich bedanken.

Mein Dank gilt auch Frau Univ.-Prof. Dr. Marianne Brodmann für die Betreuung dieser Diplomarbeit.

Ich danke meinem Freund Andrej, der mich mit seiner positiven Lebenseinstellung motiviert und mich während meiner Studienzeit immer wieder bestärkt hat.

Ich möchte mich bei meinem Bruder Andraž bedanken, der mir stets mit viel Humor und Mut emotionalen Beistand geleistet hat.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Slavko Kramberger und Petra Deželak, die mir mein Studium ermöglicht haben und mich zu jeder Zeit mit Kraft und Liebe unterstützt haben. Danke für eure Geduld, euer Vertrauen und euren Glauben an mich.

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern.

Zusammenfassung

Hintergrund:

Systemische Sklerose ist eine chronische autoimmunologische Erkrankung, welche mit einer diffusen Schädigung kleiner Gefäße und Fibrose einhergeht. Die Vaskulopathie und Fibrose kann verschiedenen Organe betreffen, wie Lunge, Niere, Gastrointestinaltrakt, Herz und die Haut. Es kommt zu Veränderungen des Mikrogefäßsystems, sowie einer Störung des Immunsystems mit massiver Kollagen-Deposition. In einigen Übersichtsarbeiten wird auf eine zusätzlich mögliche Beeinträchtigung der sexuellen Funktion im Rahmen der Sklerodermie hingewiesen. Eine solche Beteiligung erscheint aufgrund der komplexen Pathogenese nachvollziehbar. Dennoch wurde die Beeinträchtigung der sexuellen Funktion im Vergleich zu den bereits erwähnten und gut dokumentierten Organkomplikationen seltener untersucht und hat auch kaum die Betreuung dieser Patienten beeinflusst. Es ist anzunehmen, dass Auswirkungen an den Geschlechtsorganen, und daraus resultierende Probleme in der Sexualität zur deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen.

Ziel dieser Literaturarbeit ist es eine solche mögliche sexuelle Beeinträchtigung beider Geschlechter zu erheben, die aktuelle Studienlage zu beschreiben und mögliche diagnostische sowie therapeutische Ansätze der sexuellen Beeinträchtigung im Rahmen der Sklerodermie zu beleuchten.

Methoden:

Es wurde eine Literaturrecherche in PubMed durchgeführt. Es wurden aktuelle Artikel über die mögliche sexuelle Störungen, Symptome und sexuelle Beeinträchtigung bei Patienten und Patientinnen, die unter der Sklerodermie leiden, evaluiert.

Ergebnisse:

Die Literaturrecherche konnte insgesamt 28 Publikationen betreffend die sexuelle Beeinträchtigung bei Sklerodermie erheben. Bezogen auf die Geschlechtsverteilung, umfassten davon 12 Publikationen Studien und Fallberichte mit einem weiblichen Kollektiv und 16 Publikationen mit Männern. Die sexuelle Funktionsstörung konnte prinzipiell bei beiden Geschlechtern festgestellt werden. Es wurden zudem hohe Prävalenzen der sexuellen Beeinträchtigung bei beiden Geschlechtern beobachtet, bei Männern von 60%-86% und bei Frauen von

32%-70%. Bei Frauen waren die häufigsten Symptome körperliche und vaginale Schmerzen, sowie vaginale Trockenheit. Die eingeschränkte Sexualität wurde durch vielfältige Manifestationen beeinflusst, wie Hautspannung an Hüften und Gliedern, Gelenkskontrakturen, Muskelschwäche, gastrointestinale Beschwerden, Handfunktionsstörungen, verengter Introitus vaginae, Müdigkeit, oder Depression. Bei Männern konnte als Frühsymptom eine Impotenz festgestellt werden. Der arterielle Blutfluss im Corpus cavernosum war reduziert. Fibrotische Veränderungen des Corpus cavernosum haben zu sexuellen Einschränkungen beigetragen.

Konklusion:

Die Sexualität von Patienten und Patientinnen mit Sklerodermie ist wesentlich beeinträchtigt und nicht allein durch Fibrose oder vaskuläre Veränderungen bedingt. Es ist wichtig, dass der Arzt über die sexuellen Einschränkungen im Zuge dieser System-Erkrankung gut informiert ist und darüber mit den Patientinnen und Patienten diskutiert und sie dementsprechend gut beraten kann.

Abstract

Background:

Systemic sclerosis is a chronic autoimmune disease accompanied by diffuse damage to small vessels and fibrosis. Vasculopathy and fibrosis can affect different organs, such as lungs, kidneys, gastrointestinal tract, heart and skin. Systemic sclerosis is accompanied by changes to the microvascular system, such as disturbances of the immune system with massive collagen depositions. Some systematic reviews, in the context of scleroderma, indicate a possible additional impairment of the sexual function. This specific manifestation is presumed to occur due to the complex pathogenesis of the disease. However, the impairment of sexual function, in comparison with the already mentioned well-documented and researched dysfunctions of other organs, was rarely discussed in research, but it hardly affected the care of these patients. We must presume, that effects on the sexual organs, and the resulting problems in performing sexual activities, lead to a significant impairment of the quality of life.

The aim of this literary work is to reveal such a possible sexual disturbance of both genders, to describe the current knowledge of this organ manifestation and to highlight potential diagnostic and therapeutic approaches to sexual impairment in the context of scleroderma.

Methods:

We performed a literature research at PubMed. We evaluated articles about possible sexual disorders, symptoms and sexual impairment of female and male patients suffering from scleroderma.

Results:

The literature research evaluated 28 publications concerning sexual impairment whilst being diagnosed with scleroderma. Twelve of these publications included studies and case reports of affected women and sixteen publications were studies in male gender. In general, high prevalence of sexual impairment was observed for both genders: 60%-86% for men and 32%-70% for women. The most common symptoms for women were physical and vaginal pain and vaginal dryness. The limited sexuality was influenced by several manifestations, such as skin tension on hips and limbs, joint contractions, muscle weakness, gastrointestinal problems,

hand function disorders, constricted vaginal introitus, fatigue or depression. Impotence represented an early-diagnosed symptom in men. The arterial blood flow to the corpus cavernosum was reduced. The fibrotic changes in the corpus cavernosum contributed to the sexual limitations.

Conclusion:

The sexuality of male and female patients with scleroderma is significantly impaired. The causes for this scleroderma-related complication are not fibrosis or vascular changes alone. It is important for the doctor to be well informed about possible sexual limitations in the course of this systemic disease, so that these can be discussed with the patients and appropriate advice can be given.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNG	III
ZUSAMMENFASSUNG	I
ABSTRACT	III
INHALTSVERZEICHNIS	V
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	VI
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IX
TABELLENVERZEICHNIS	X
1 EINLEITUNG	1
1.1 SKLERODERMIE	1
1.1.1 <i>Definition</i>	1
1.1.2 <i>Klassifikationen</i>	2
1.1.3 <i>Ätiologie und Pathogenese</i>	6
1.2 ORGANBETEILIGUNG BEI SKLERODERMIE PATIENTEN	10
1.2.1 <i>Hautbeteiligung und Befall des Bindegewebes und des Skeletts</i>	10
1.2.2 <i>Herz</i>	11
1.2.3 <i>Lunge</i>	12
1.2.4 <i>Gastrointestinale Beteiligung</i>	13
1.2.5 <i>Niere</i>	13
2 MATERIAL UND METHODEN	15
3 ERGEBNISSE	16
3.1 SEXUELLE DYSFUNKTION BEI FRAUEN	18
3.2 SEXUELLE DYSFUNKTION BEI MÄNNERN	26
4 DISKUSSION	38
5 ZUSAMMENFASSUNG	43
6 LITERATURVERZEICHNIS	44

Glossar und Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACA	Anti-Centromer-Antikörper
ACR	American College of Rheumatology
AK	Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
Anti-RNP-III	Anti-RNA-Polymerase-III
Anti-topo1	Anti-Topoisomerase 1, Anti-Scl-70
AT	Acceleration time
BDI	Beck's Depression Inventory
CD-4	Cluster of Differentiation-4
CHFDS	Cochin Hand Functional Disability Scale
CMV	Cytomegalievirus
cm ²	Quadratzenimeter
COPE-NIV	Coping Orientation to Problems Experienced-New Italian Vers.
CTGF	connective tissue growth factor
dcSSc, dSSc	diffus cutane Form der Systemischen Sklerose
DLCO	Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität
DM	Diabetes mellitus
ECM	Extrazelluläre Matrix
ED	Erektile Dysfunktion
EDV	end diastolic velocity
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	und andere
ET-1	Endothelin-1
EULAR	European League Against Rheumatology
EUSTAR	EULAR Scleroderma Trials and Research Group
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
fIRI	functional Infa Red Imaging
FMD	Flow-Mediated Dilation
FSD	Female Sexual Dysfunction
FSDS	Female Sexual Distress Scale
FSFI	Female Sexual Function Index
FSFS	Female Sexual Function in Scleroderma
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GERD	Gastro-ösophagealer Reflux
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HAMIS	Hand Mobility in Scleroderma Test
HLA	Human Leukocyte Antigen
HZV	Herzzeitvolumen
ICR	Interkostalraum
IL	Interleukin
ILD	interstitielle Lungenerkrankung
IMT	Intima Media Thickness
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Klappeninsuffizienz

LA	linker Vorhof
lcSSc	limitiert cutane Form der Systemischen Sklerose
LDPI	Laser-Doppler Perfusion Imaging
LH	luteinisierendes Hormon
LV	linker Ventrikel
MCP	Metacarpophalangeae
MCP-1	Monocyte Chemotactic Protein-1
MHISS	Mouth Handicap in Systemic Sclerosis Scale
MI	Mitralklappeninsuffizienz
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol	Millimol
mPAP	mittlere pulmonalarterielle Druck
ml	Milliliter
ms	Millisekunden
m/s	Meter pro Sekunde
NVC	Nagelfalz-Videokapillaroskopie
PAH	pulmonal-arterielle Hypertonie
PAISR-SR	Sexual Relationships subscale of the Psychosocial Adjustment to Illness Scale-Self Report
PAP	pulmonalarterielle Druck
PASP	systolische pulmonalarterielle Druck
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBI	Penis-Blutdruck-Index
PCWP	pulmonal-kapillärer Verschlussdruck
PDGF	Platelet-derived growth factor
PDSBE	Disability Sexual and Body Esteem Scale
PGE1	Prostaglandin E1
PI	Pulsatile Index
PIP	proximale Interphalangeae
PPG	digital Photoplethysmography
PSV	peak systolic velocity
RA	Rheumatoide Arthritis
RFR	Relatives Familiäres Risiko
RI	Resistive Index
RP	Raynaud-Phänomen
RSES	Rosenberg Self-esteem Scale
S/D	systolic/diastolic
SF-36	Short Form Health Survey
SHAQ	Scleroderma Health Assessment Questionnaire
SHIM-IIIEF5	Sexual Health Inventory for Men-International Index of Erectile Function
SIEDY	Structured Interview on Erectile Dysfunction questionnaire
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
sog.	sogenannt
SPARC	Secreted protein acidic and rich in cysteine; Osteonectin
SSc	Sklerodermie
s.u.	siehe unten
SWAP	Satisfaction with Appearance Scale
Tbl	Tabelle

TGF	Transforming Growth Factor
TNF	Tumornekrosefaktor
VAS	Visual analogue Scale
vs	versus
z.B.	zum Beispiel
zw.	zwischen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entzündung und Fibrose

Abbildung 2: Hautmanifestationen bei Sklerodermie

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikationskriterien der Sklerodermie nach ACR (1980)

Tabelle 2: Klassifikation der systemischen Sklerose – Untergruppen nach LeRoy et al.

Tabelle 3: Sklerodermie-Klassifikation ACR/EULAR 2013

Tabelle 4: Sensitivität und Spezifität von SSc-Klassifikationskriterien

Tabelle 5: Herzbeteiligung bei Sklerodermie, modifiziert nach Karabay et al.

Tabelle 6: Literaturarbeit – Chronologischer Überblick

Tabelle 7: Überblick der Studien an Frauen

Tabelle 8: Häufigste Symptome der sexuellen Dysfunktion bei Frauen

Tabelle 9: Überblick der Studien an Männern

Tabelle 10: Häufigste Symptome der sexuellen Dysfunktion bei Männern

1 EINLEITUNG

1.1 SKLERODERMIE

1.1.1 Definition

Die Wörter *skleros* und *derma* bedeuten auf Griechisch „harte Haut“ (1). Bereits in der Antike, beschrieb Hippokrates (460-370 v.Chr.) einen dermalen Status als gedehnte, harte und ausgetrocknete Haut (2) (3). Die erste spezifische Beschreibung der Sklerodermie, unter der Diagnose *Ichthyosis corii*, wurde von Carlo Curzio (1753) bei einem Patienten mit harter Haut beschrieben, wo die Haut als holzartig oder ausgetrocknet, benannt wurde (4) (5). Der Terminus Sklerodermie wurde von Giovambattista Fantonetti, einen berühmten Arzt aus Mailand, im Jahr 1836 eingeführt. Eine Patientin mit dunkler, angespannter Haut, fest wie Leder und mit einer Bewegungseinschränkung der Gelenke wurde dokumentiert (6) (3). Einige Quellen berichten, dass der Terminus „Sklerodermie“ erstmals von dem französischen Arzt Elie Gintrac im Jahr 1847 verwendet wurde (7) (8).

Sklerodermie ist eine chronische Systemerkrankung des Bindegewebes mit unbekannter Ätiologie und gehört zu der Gruppe der Kollagenosen. Durch Aktivierung des Immunsystems kommt es zu einer chronischen Entzündung mit Überproduktion von Kollagen und extrazellulären Matrixproteinen, wodurch eine langsam fortschreitende Fibrose der Haut, der kleinen Blutgefäße und der inneren Organe beobachtet wird. Sie manifestiert sich an der Haut, aber auch an dem Gastrointestinaltrakt, der Lunge, der Niere, dem Herz und dem Bewegungsapparat.

1.1.2 Klassifikationen

Die Klassifikation der Erkrankung erfolgte seit 1980 nach den Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR). Die Diagnose wurde gestellt, wenn mindestens das Hauptkriterium oder zwei der Nebenkriterien erfüllt waren (vgl. Tabelle 1). Die ACR-Kriterien wurden wegen der hohen Sensitivität von 97% und hohen Spezifität von 98% für die Diagnosestellung verwendet (9). Es ist jedoch anzumerken, dass diese Kriterien alleinig der Klassifikation und nicht der Diagnosestellung dienen. Die beschriebenen ACR-Kriterien sind gut validiert, durch eine große Population. Dennoch weisen diese Kriterien bedeutende Schwächen auf. Frühe Erkrankungsstadien und Patienten mit einer limitierten kutanen Form der SSc wurden durch diese Kriterien nicht erfasst (10).

Tab.1: Klassifikationskriterien nach ACR (1980) (9)

Hauptkriterium	Sklerodermie proximal der Fingergrundgelenke
Nebenkriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Sklerodaktylie - Fingerspitzenulzera oder Substanzverlust der Fingerspitzen - Bilaterale basale Lungenfibrose

Im Jahr 1988 wurde die systemische Sklerose durch Le Roy et al. in zwei Gruppen unterteilt, in die **limitierte** und die **diffuse** kutane systemische Sklerose (lcSSc und dcSSc) (11).

Die **limitierte systemische Sklerose** wird bis zu den Ellenbogen und bis zum Knie begrenzt; es werden fibrosklerotische Hautveränderungen nur auf den distalen Extremitäten (akrales Verteilungsmuster) und im Gesicht beobachtet. Das CREST – Syndrom wurde als eine Subgruppe der lcSSc definiert und ist das Akronym für folgende Symptome: **C**alcinosis cutis, **R**aynaud- Phänomen, **Ö**sophageale Dysfunktion (**E**sophageal), **S**klerodaktylie und **T**eleangiektasien. Bei 55-96% der Patienten werden pathognomische Anti-Zentromer-Antikörper gefunden (12) (13).

Bei der **diffusen systemischen Sklerose** kommt es zur einer Fibrose der Haut proximal der Ellenbogen- und Kniegelenke hinaus (sog. stammbetonte Hautsklerose) und es tritt eine frühere Organbeteiligung auf. Der Hautbefall der Knie- und Ellenbogengelenke sind gute Orientierungspunkte; aber zusätzlich sind auch andere Unterschiede bekannt, wie z. B. dass die pulmonale arterielle Hypertonie häufig bei der lcSSc auftritt und die inneren Organe leichter betroffen sind, während sich die schwere Lungen-, Nieren- oder Herzmuskelbeteiligung häufiger bei der dcSSc entwickeln (11) (14).

Tab.2: Klassifikation der systemischen Sklerodermie – **Untergruppen nach LeRoy et al.** (11) (15) (16) (17)

	Limitierte kutane SSc	Diffuse kutane SSc
Raynaud-Phänomen	Erstes Zeichen, seit Jahren	Parallel mit Hautbeteiligung
Hautinduration	Distale Extremitäten bis zu den Ellenbogens / Knie, Gesicht; Kalzinose, Teleangiektasien.	Rasches Fortschreiten; Diffus: Akren, proximale Extremitäten, Stamm
Organbeteiligung	Pulmonal-arterieller Hypertonus, gelegentliche Lungenfibrose, Beteiligung des Gastrointestinaltrakts, Ösophagusmotilitätsstörungen.	Schwere und früh auftretende Beteiligung von Herz, Lunge, Niere und Gastrointestinaltrakts (interstitielle Lungenerkrankung, Nierenversagen), Sehnenreiben, schwere Athralgien und Myalgien.

Im Jahr 2001 haben LeRoy und Medsger eine geänderte Fassung dieser Kriterien veröffentlicht. Es wurden neue aktualisierte Hilfsmittel wie Autoantikörper und

Nagelfalz-Kapillaroskopie integriert, ebenfalls konnten Patienten in der Frühphase der Sklerodermie (limited SSc), bei denen sich die Hautbeteiligung noch nicht unbedingt manifestierte, einbezogen werden. Für diese Patienten waren objektiv dokumentierte Beweise des Raynaud-Phänomens, Sklerodermie-spezifischer Autoantikörper und/oder Sklerodermie-spezifischer Nagelfalzveränderungen in der Kapillaroskopie erforderlich (5) (18). Die Einbeziehung des Raynaud-Phänomens als Voraussetzung für die Klassifizierung betonte die Rolle der mikrovaskulären Veränderungen in der Pathogenese der Sklerodermie (5).

Die Diagnosemethoden haben sich in den 33 Jahren signifikant verbessert, sodass eine Revision der ACR Kriterien notwendig erschien. Aus diesem Grunde wurde in Kollaboration der europäischen (EULAR) und amerikanischen (ACR) Gesellschaft für Rheumatologie im Jahr 2013 die neuen SSc-Klassifikationskriterien präsentiert, wodurch alle Patienten mit Sklerodaktylie und mit einer Sklerodermie proximal bis zum MCP – Gelenk, bereits als SSc einzuteilen sind. Sofern diese Symptome nicht vorhanden sind, erfolgt die Diagnosestellung anhand von sieben additiven Elementen, wobei für jedes eine unterschiedliche Gewichtung definiert wurde: Sklerodaktylie, Fingerspitzenulzera, Teleangiektasien, Kapillarveränderungen an der Nagelfalz, interstitielle Lungenfibrose oder pulmonal – arterielle Hypertonie, Raynaud – Phänomen und SSc – verwandte Autoantikörper. Es wird nach einem Punktesystem vorgegangen, wobei neun Punkte benötigt werden um die klinische Diagnose einer Sklerodermie zu stellen (19).

Tab.3: Sklerodermie-Klassifikation [ACR/EULAR 2013](#) (19)

Gegenstand	Unterpunkt	Wertung/Punkte
Hautverdickung der Hände proximal der MCP-Gelenk		9
Hautverdickung der Finger	<ul style="list-style-type: none"> - <i>puffy fingers</i> - Sklerodaktylie (distal der MCP, aber proximal des PIP) 	2 4
Läsionen der Finger	<ul style="list-style-type: none"> - Fingerspitzenulzera 	2

	- Rattenbissnekrosen	3
Teleangiektasien		2
Kapillarveränderungen an der Nagelfalz		2
Interstitielle Lungenkrankheit oder pulmonal – arterieller Hypertonus		2
Raynaud – Phänomen		3
SSc – verwandte Autoantikörper	- Antizentromere, Anti-topoisomerase I, Anti-RNA polymerase III	3

Die neuen Einstufungskriterien bei der Studie erreichten eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 92%, wobei nach ACR- Kriterien aus dem Jahr 1980, die Sensitivität bei 75% und die Spezifität bei 72% lag (19).

Tab.4: Sensitivität und Spezifität von SSc-Klassifikationskriterien (19)

Validierungsstichprobe (n = 405)		
	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
1980 ACR-Kriterien	75	72
2001 LeRoy/Medsgger Krit.	75	78
2013 ACR/EULAR Kriterien	91	92

Weiters können noch verschiedene Sklerodermie-ähnliche Diagnosen differenziert werden, wie die Pseudosklerodermie, die Morphea, das Schulman-Syndrom, das Werner-Syndrom und das Scleroedema Buschke (17).

Epidemiologie

Aufgrund des seltenen Auftretens von der systemischen Sklerose sind große Unterschiede betreffend der Erkrankungshäufigkeiten zu beobachten. Die Inzidenz

beträgt zwischen 0,6 bis 122 pro 1 Million Einwohner und die Prävalenz schwankt von 7 bis 489 pro 1 Million Einwohner (20). Es werden geographische Unterschiede beobachtet, mit höheren Inzidenzraten in Nordamerika als in Europa (21). Die diffuse systemische Sklerose scheint auch häufiger bei der schwarzen Bevölkerung vorzukommen (22). Die Erkrankung manifestiert sich am häufigsten zwischen dem 30. und dem 50. Lebensjahr, obwohl die Erstmanifestation in jedem Lebensabschnitt auftreten kann (23) (24). Frauen sind häufiger betroffen als Männer, das Verhältnis liegt bei 3-8:1 (23) (24).

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie ist sehr umfassend, viele Krankheitsauslöser sind noch nicht bekannt. Es besteht eine komplexe Kombination von Umwelteinflüssen und genetische Prädispositionen, welche derzeit als mögliche Ursachen diskutiert werden (25) (26).

Mögliche auslösende Umweltfaktoren umfassen anorganische Verbindungen (Vinylchlorid, Benzol), Silikate, Medikamente (Carpidopa, Bleomycin) und L-Tryptophan, die alle einen negativen Einfluss auf die Entstehung der Sklerodermie haben können (25). Auch Infektionen mit dem Cytomegalievirus (CMV) wird eine Bedeutung beigemessen. Eine Induktion von Endothelzellen und von Fibroblasten könnte durch CMV- Antikörper an der Gefäßschädigung beteiligt sein (27) (28) (29).

Die familiäre Häufung wird mit dem sog. relativen familiären Risiko (RFR) gemessen. In verschiedenen epidemiologischen Studien wurde erhöhtes RFR beschrieben. Der genetische Hintergrund stellt bisher den größten Risikofaktor für das Vorkommen der Erkrankung dar (30) (31) (32).

Auch genetische Polymorphismen in Genen, die für Chemokine (wie MCP-1), Chemokinrezeptoren, Zytokine (wie TGF- β , CTGF, PDGF, IL-4, TNF- α) und Proteine der extrazellulären Matrix (Fibronectin, Fibrillin, SPARC) kodieren, können als Auslöser der Erkrankung fungieren (33) (34). Eine weitere ätiologische Vermutung ist eine nachgeburtliche chronische Graft-versus-Host Reaktion, veranlasst durch ein Fortbestehen von Sequenzen des Y – Chromosoms bei Frauen (35).

Es wurde auch über bestimmte Verbindungen zwischen HLA – Antigenen und bestimmten Autoantikörper berichtet (36).

Pathogenese:

Der Entwicklung einer Sklerodermie liegt eine inadäquate Aktivierung und Reaktion des Immunsystems zugrunde. Vaskuläre Schäden, Autoimmunität, Entzündung und interstitielle Fibrose sind Komponenten der Pathogenese, welche zu einer unterschiedlichen Ausprägung der Klinik führen können.

Vaskulopathie

Der Ausgangspunkt der Pathogenese ist die Apoptose der Endothelzellen und die Gefäßsystemveränderung, insbesondere im Bereich der Kapillaren und kleinen Gefäße (37), aber es können auch mittelgroße Arterien von allen Organen betroffen sein. Es kommt zu einem Ungleichgewicht zwischen Apoptose und reparativen Vorgängen des Gefäßsystems, bedingt durch eine Mikroangiopathie mit strukturellen Veränderungen der Gefäßwänden (Fibrosierung der Adventitia, Hypertrophie von Intima und Media) und einer Hemmung der Gefäßneubildung (38). Durch die gestörte Architektur kommt es zur Reduktion des Blutflusses und infolgedessen zu einer Hypoxie im Gewebe (39) (40) (41) (42). Diese wird verstärkt durch gestörte Regulation der Vasokonstriktoren, besonders von Endothelin-1 (ET-1) (43). Ein typisches Zeichen dieser Vaskulopathie ist das Raynaud-Phänomen, das sich bei Mehrzahl der Patienten mit Sklerodermie findet. Die Prävalenz für das Raynaud-Phänomen wird mit 3-5 % der Gesamtbevölkerung angegeben, etwa 1-2% dieser Raynaud-Patienten erkranken an Sklerodermie (42).

Autoimmunität und Inflammation

Bei der systemischen Sklerose werden Autoantikörper gebildet, die gegen die Bestandteile des Zellkerns gerichtet sind, deswegen werden diese als antinukleäre Antikörper (ANA) genannt (44). Die ANAs sind bereits sehr früh in der Pathogenese der Sklerodermie nachweisbar, häufig schon Jahre bevor klinische

Symptome der Erkrankung auftreten. Aus diesem Grunde werden ANA regelmäßig in der Diagnostik der Erkrankung eingesetzt. Zusätzlich besteht ein Zusammenhang zwischen einigen Untergruppen der SSc und differenzierter ANAs. Es wurden vier Hauptgruppen der Antikörper in Zusammenhang mit Sklerodermie entdeckt: Anti-Centromer- (ACA), Anti-Topoisomerase 1- (Anti-topo 1 auch sog. Anti-Scl-70), Anti-RNA-Polymerase-III- (Anti-RNPIII) und Anti-Th/To-Antikörper (45). Anti-Centromer-Antikörper (ACA) werden häufig bei Patienten mit lcSSc beobachtet (46). ACA-positive Patienten entwickeln seltener eine Lungenfibrose, sind aber eher gefährdet eine pulmonal-arterielle Hypertonie zu entwickeln (47). Im Gegensatz hierzu wird bei AntiTh/To-AK positiven Patienten häufiger sowohl eine Lungenfibrose, als auch eine pulmonal-arterielle Hypertonie beobachtet, diese AK-Subgruppen sind ebenfalls mit lcSSc verbunden (45) (48). Hingegen sind die Anti-topo1- bzw. Anti-Scl-70-Antikörper mit der dcSSc assoziiert. Es besteht eine Verbindung zwischen Anti-Scl-70-AK und digitalen Ulzerationen, renalen Krisen, sowie einer Herzbeteiligung. Verglichen mit anderen Subgruppen haben Scl-70 AK positive Patienten eine schlechtere Prognose (45) (48).

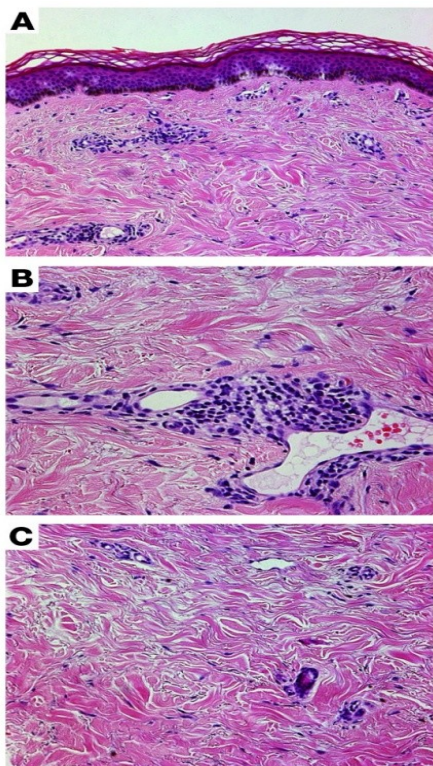
Die Folge der Gefäßschädigung ist eine inflammatorische Reaktion, welche mit einem entzündlichen Infiltrat, vor allem mit CD4- positiven Lymphozyten, ebenso Monozyten, Makrophagen, B-Zellen einhergeht (49). Durch diese spezialisierten Zellen werden Zytokine und fibrotische Faktoren, wie IL-4, IL-10 und IL-13 freigesetzt (50).

Fibrose

Das Kardinalsymptom der Sklerodermie stellt die Fibrose dar (51). Das fibrotische Geschehen betrifft vor allem die Haut, es treten jedoch ebenso fibrotische Veränderungen im Bereich von Magen, Darm, Lunge, Herz, Sehnen und endokrinen Drüsen auf. Die betroffenen Organe werden durch Umbau der kollagenreichen extrazellulären Matrix (ECM) in ihrer Funktion beeinträchtigt (38). Die ECM ist eine Struktur aus Zellen und Bindegewebe, zusammengesetzt aus Kollagen, Proteoglykanen, Fibrillin und Adhäsions-Molekülen (52). Durch Freisetzung von unterschiedlichen profibrotischen Faktoren wird die Fibroblastenaktivität angeregt. Die Fibroblasten haben die Fähigkeit verschiedene

Zytokine, Wachstumsfaktoren und ECM-Makromoleküle zu sezernieren und anzuregen. Fibroblasten können zu Myofibroblasten differenzieren. Durch ihre Sekretion von TGF- β (Transforming Growth Factor- β), spielen sie eine große Rolle bei der Wundheilung und Fibrogenese (53). Bei dem physiologischen Wundheilungsprozeß gehen die Myofibroblasten durch die Apoptose zugrunde. In der pathologischen Fibrogenese bleiben die Myofibroblasten bestehen, dadurch kontrahiert übermäßig die ECM, was typisch bei Narbenbildung passiert (54). Auch der PDGF (Platelet Derived Growth Factor) ist ein zentraler Faktor in der Pathogenese der Sklerodermie sowie in der Wundheilung. Durch den PDGF werden Fibroblasten stimuliert, Komponenten der ECM zu produzieren (55). In der Frühphase der SSc werden die Perizyten, welche Rezeptoren für PDGF bilden, aktiviert (56). Es konnten auch stimulierende Autoantikörper gegen den PDGF-Rezeptor gefunden werden, die Ha-Ras-ERK1 / 2 und ROS Kaskaden aktivieren. Dadurch wird die Kollagen Typ I-Genexpression und die Umwandlung von Fibroblasten zu Myofibroblasten stimuliert (57). Die Folge von TGF- β und PDGF ist eine unverhältnismäßige Produktion von Kollagen und ein fibrotischer Umbau des Bindegewebes.

Abb.1: Entzündung und Fibrose (51)



In der Abb.1, kann man die Entwicklungsphasen der Sklerodermie nachverfolgen. Eine Fibrose der oberen Dermis mit Hypertrophie der Keratinozyten (A), Schädigung der netzartigen Struktur, entzündliche Infiltrate mit Monozyten und Lymphozyten (B) bis zu Kollagenakkumulation mit dem Verlust der Mikrovaskulatur (C) (38). Die Fibrose der inneren Organe, gilt als hauptverantwortlich für die Morbidität und Mortalität der SSc-Patienten (52).

1.2 ORGANBETEILIGUNG BEI SKLERODERMIE PATIENTEN

1.2.1 Hautbeteiligung und Befall des Bindegewebes und des Skeletts

Meistens beginnt die Sklerodermie mit einem Raynaud-Phänomen (RP) und „puffy fingers“ (geschwollene Finger). Das Raynaud-Phänomen ist ein Frühsymptom und geht den anderen Symptomen jahrelang voraus. Es kommt zu einem Gefäßspasmus der kleinen Arterien und Arteriolen an den Akren, vorzugsweise im Bereich der Finger. Das Raynaud-Phänomen kann sich auch an Zehen, der Nasenspitze oder dem Ohrläppchen manifestieren. Das Raynaud-Phänomen ist durch ein sogenanntes „Trikolore-Phänomen“ gekennzeichnet, welches durch Ischämie, Zyanose und folgende Hyperämie bedingt ist. Diese Pathologie wird von den Patienten als eine Farbveränderung an den Fingern durch Blässe, Zyanose und Rötung wahrgenommen (58) (59). Es müssen jedoch nicht immer alle 3 Phasen, Blässe, Zyanose und Rötung nachfolgend auftreten, häufig dominieren Blässe oder Zyanose ohne die anderen Farbveränderungen.

Die Hautsklerose ist ein wichtiges Charakteristikum der Sklerodermie. Diese beginnt mit einer schmerzlosen ödematösen Phase, welche sich durch geschwollene und steife Hände und Füße äußert. Diese sind prall und ohne Falten („puffy hands“). Das nächste Stadium ist die Verhärtung und die Verdickung der Haut durch Einlagerung von Kollagen. Die Schrumpfung führt zu Beweglichkeitseinschränkungen von Gelenken, Muskulatur und Sehnen. An dem Skelettsystem kann es zur Osteolyse und schmerzhaften arthritischen Modifizierungen kommen (60) (58).

Typische Besonderheiten der Hände sind Beugekontrakturen der Finger, Sklerodaktylie, „Madonnenfinger“, „Rattenbiss“-Ulzerationen und Nekrosen an Fingerkuppen sowie Calcinosis cutis. Es kann auch zu unterschiedlichen Nagelveränderungen kommen mit Verdickung des Nagelfalzes und Riesenkapillaren (61) (62) (58).

Nach Jahren kommt es zur Atrophie der Haut. Die Dermis wird nochmals dünn und weich. Sie bekommt ein pergamentartiges Aussehen.

Im Gesicht manifestiert sich die Erkrankung durch eine faltenlose glänzende Haut mit einer spitzen Nase, eine Mikrostomie mit Tabaksbeutelmund, sowie einer Frenulumverkürzung und Teleangiektasien. Die Mimik der Patienten wirkt erstarrt oder fehlt gänzlich (58) (63).

Abb. 2: Hautmanifestationen bei Sklerodermie (64)



1.2.2 Herz

Die Beteiligung des Herzens bei der Sklerodermie wurde ursprünglich im Jahr 1926 von Heine (65) beschrieben. Es wurde erstmals vermutet, dass die Herzfibrose eine Ätiologie für die Herzinsuffizienz bei SSc darstellen konnte (66). Durch Obduktionen konnte eine progressive Herzfibrose nachgewiesen werden (65) (66). Seit diesen ersten Beobachtungen wurde festgestellt, dass Sklerodermie das Myokard, Koronararterien, Herzbeutel und das Reizleitungssystem angreifen kann (67). Eine Kombination aus verschiedenen pathologischen Mechanismen, wie mikrovaskuläre Veränderungen, Störung der Fibroblasten-Funktion mit Überproduktion von Kollagen und einer Dysregulation des Immunsystems, welche zusammen zu fibrotischen, entzündlichen und ischämischen Verletzungen des Myokards, Perikards und Erregungsleitungssystems führen (46) (68). Es kann zu

einer primären Herzbeteiligung kommen. Beispiele einer solchen Herzbeteiligung sind Myokardfibrose, linksventrikuläre (LV) systolische und/oder diastolische Dysfunktion, Perikarditis, Perikarderguß, Myositis und Erregungsleitungsstörungen (einschließlich Bradyarrhythmien und Tachyarrhythmien). Eine sekundäre kardiale Beteiligung wird verursacht durch pulmonal-arterielle Hypertonie oder durch Bluthochdruck. Andere Organbeteiligungen der Niere oder Lunge wie renale Krise oder Lungenfibrose können ebenfalls zu einer sekundären kardialen Beteiligung führen (69) (70).

Tab. 5: Herzbeteiligung bei Sklerodermie, modifiziert nach Karabay et al. (71)

	Beteiligung in %
Myokardbeteiligung (72)	70%
Erregungsstörungen (73) (74)	50-60%
Plötzlicher Herztod (75)	13%
PAH (76) (77) (78) (79) (80)	12-35%
Erkrankungen des Perikard (81)	14%
Ventrikuläre Arrhythmien (82)	67%

1.2.3 Lunge

Die zwei wichtigsten pulmonalen Manifestationen sind die interstitielle Lungenerkrankung (ILD) und die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH). Histologisch betrachtet kommt es bei der ILD zu einem entzündlichen Geschehen, einer Alveolitis. Es wird das Lungenparenchym umgebaut. Dieser Prozess kann eine Lungenfibrose zur Folge haben (83). Die Risikofaktoren für ein schweres pulmonales Leiden sind: männliche Person, diffuse Form der SSc, systemische Inflammationszeichen und Vorliegen von Scl-70-AK (84) (85).

In 10%-12% der SSc-Patienten kommt es zur pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) (86) (22) (76). PAH wird definiert durch einen erhöhten mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP) von ≥ 25 mmHg, durch einen Wedge-Druck (pulmonal-kapillärer Verschlussdruck) (PCWP) von ≤ 15 mmHg (87) (71). Histologisch lassen sich konzentrische Intimaproliferationen und eine Mediahypertrophie der kleinen Gefäße bestätigen. Diese führen zu einer

Gefäßstenose und im weiteren Verlauf zu einer Druckerhöhung im kleinen Kreislauf (88). Die Entwicklung einer PAH im Rahmen der Sklerodermie ist ein schlechter prognostischer Faktor und ist mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden (67). Die PAH kann letale Komplikationen zur Folge haben wie Rechtsherzdekompensation und lebensbedrohliche Arrhythmien (89) (90). Bei Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung einer PAH haben, können die Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO) im Rahmen der Lungenfunktionsdiagnostik sowie NT-pro-BNP als serologischer Marker für die frühzeitige Entdeckung der PAH bestimmt werden (91).

1.2.4 Gastrointestinale Beteiligung

Sklerodermie kann den gesamten Magen-Darm-Trakt befallen, diese gastrointestinale Beteiligung kann bei bis zu 80% der SSc-Patienten beobachtet werden (60). Am häufigsten wird eine Atrophie und Fibrose der glatten Muskulatur und eine daraus folgende Hypomotilität des Ösophagus beobachtet. Viele Patienten leiden unter Dysphagie und gastro-ösophagealem Reflux (GERD), welcher durch die Säureeinwirkung zu pathologischen Veränderungen der Mukosa oder zu Ösophagusstenose führen kann. Es kann sich eine Barret-Metaplasie ausbilden, die eine Präkanzerose mit dem Risiko eines Adenokarzinoms darstellt. Die Magenentleerung und die Dünndarm-Motilität können ebenfalls beeinträchtigt sein. Die Symptomatik des gastrointestinalen Befalls kann sehr vielfältig sein, von Nausea, Emesis, Bauchschmerzen, Meteorismus, Obstipation, Steatorrhoe, Divertikel und Malabsorption bis hin zu analen Sphinkterstörungen und Prolaps (92) (85).

1.2.5 Niere

Durch den Einsatz von ACE-Hemmern konnte die Häufigkeit einer renalen Krise in den letzten Jahren wesentlich reduziert werden, zudem sind die nephrologischen Komplikationen nunmehr in den allermeisten Fällen nicht mehr fatal (93). Die

Sklerodermie-assoziierte Nierenbeteiligung kann mit einer renalen Krise, begleitet von einer malignen Hypertonie, einhergehen. Diese renale Krise kann im weiteren Verlauf ein Nierenversagen zur Folge haben. Folgende Faktoren kennzeichnen eine solche renale Krise: maligne Hypertonie, Azotämie, erhöhtes Renin im Blut, renale Anämie und rasch progrediente Niereninsuffizienz (94) (95). Bei den kleinen Nierenarterien sind inflammatorisch, fibrosierend-stenosierende Vorgänge bemerkbar. Es kommt zur verminderten Perfusion die das Renin-Angiotensin-System übermäßig aktiviert (96) (97). Patienten mit diffuser Verlaufsform der Sklerodermie, mit einem kurzen Krankheitsverlauf und einer progredienten Hautfibrose sind besonders gefährdet (98) (95) (99). Prädiktionsfaktoren für eine mögliche Entwicklung einer renalen Krise sind: modifizierter Rodnan-Skin-Score ≥ 20 , Herzvergrößerung, Kontrakturen der großen Gelenke und eine Cortisongabe (100). Patienten können im Rahmen einer renalen Krise verschiedene Symptome entwickeln, diese umfassen Kopfschmerzen, Retinopathie mit Sehstörungen, Enzephalopathie, Krampfanfälle, Fieber, Lungenödem bis zu Herzmanifestationen wie Perikarditis, Rhythmusstörungen und Myokarditis (101). Als Hauptzeichen gelten eine neu entwickelte Hypertonie ($>150/85$ mmHg) und eine eingeschränkte Nierenfunktion im Sinne einer $\geq 30\%$ Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate (102) (103).

Die Sklerodermie kann sich zusammenfassend in verschiedenen Organsystemen manifestieren. In einigen Übersichtsarbeiten wird auf eine zusätzlich mögliche Beeinträchtigung der sexuellen Funktion im Rahmen der Sklerodermie hingewiesen. Eine solche Beteiligung erscheint aufgrund der komplexen Pathogenese mit diffuser Mikroangiopathie, Inflammation und fibrotischen Veränderungen auch nachvollziehbar. Dennoch wurde die Beeinträchtigung der sexuellen Funktion im Vergleich zu den bereits erwähnten und gut dokumentierten Organkomplikationen seltener untersucht und hat auch kaum die Betreuung dieser Patienten beeinflusst. Es ist anzunehmen, dass Auswirkungen an den Geschlechtsorganen, und daraus resultierende Probleme in der Sexualität zur deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen.

Ziel dieser Literaturarbeit ist es eine solche mögliche sexuelle Beeinträchtigung beider Geschlechter zu erheben, die aktuelle Studienlage zu beschreiben und

mögliche diagnostische sowie therapeutische Ansätze der sexuellen Beeinträchtigung im Rahmen der Sklerodermie zu beleuchten.

2 MATERIAL UND METHODEN

Gegenstand dieser Arbeit ist eine Literaturrecherche, welche mittels der Online-Datenbank „PubMed“ des NCBI/NIH (National Center of Biotechnology Information des National Institutes of Health) durchgeführt wurde (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Die Suche wurde mithilfe der folgenden Schlüsselwörter durchgeführt: „sexual dysfunction“, „sexual function“, „sexuality“, „sexual impairment“, „sexual activity“, „sexual intercourse“, „coitus“, „impotence“ verbunden mit „systemic sclerosis“ und „scleroderma“.

Die Literaturrecherche wurde auf Artikel in Deutsch, Englisch und Slowenisch beschränkt.

Alle Originalartikel und Fallberichte von August 1981 bis April 2014 wurden ausgewertet. Studien mit Tierversuchen, Reviews, Letters und Conference-Reports wurden von dieser Literaturrecherche ausgeschlossen.

Die Artikel wurden entweder über die Online-Bibliothek der Medizinischen Universität Graz oder über die Online-Bibliothek der Universitätsbibliothek Maribor bezogen. Einige Artikel wurden zusätzlich über die Medizinische Universitätsklinik Graz bzw. die Universitätsbibliothek Maribor bestellt.

Die relevanten Artikel werden zusammengefasst dargestellt und tabellarisch in dem Ergebnis teil beschrieben.

3 ERGEBNISSE

Die Literaturrecherche ergab insgesamt 28 Publikationen. Bezogen auf die Geschlechtsverteilung umfassten davon 12 Publikationen Studien und Fallberichte mit einem weiblichen Kollektiv und 16 Publikationen mit Männern. Die erste gefundene Beschreibung über Sklerodermie-assoziierte Beeinträchtigung der sexuellen Funktion beruht auf der Studie aus dem Jahr 1981 aus Pennsylvania. Überwiegend stammen viele Publikationen aber erst aus den letzten Jahren. Einen chronologischen Überblick bietet die Tabelle 6.

Tab. 6: Literaturarbeit – Chronologischer Überblick

Jahr	Autor	Journal	Volumen	Geschlecht
1981	Lally et al.	Ann Intern Med.	Aug; 95(2):150-3	Männer (104)
1986	Nowlin et al.	Ann Intern Med	Jun;104(6): 794-8	Männer (105)
1989	Rossmann et al.	Urology	Mar;33(3):189-92	Männer (106)
1995	Bhadauria et al.	Am J Obstet Gynecol	Feb;172(2 Pt 1):580-7	Frauen (107)
1995	Nehra et al.	J Urol	Apr;153(4):1140-6	Männer (108)
1995	Lotfi et al.	Urology	May;45(5):879-81	Männer (109)
2000	Sampaio-Barros et al.	Clin Rheumatol	19(3):184-7	Frauen (110)
2002	Doss et al.	J Rheumatol	Jul;29(7):1384-7	Frauen (111)
2003	Johnson et al.	J Rheumatol	Nov;30(11):2503-5	Männer (112)
2004	Hong et al.	J Rheumatol	Mar;31(3):508-13	Männer (113)
2006	Aversa et al.	J Sex Med	May;3(3):554-8	Männer (114)
2007	Merla et al.	Int J Immunopathol Pharmacol	Jan-Mar;20(1):139-44	Männer (115)
2007	Proietti et al.	J Rheumatol	Aug;34(8):1712-7	Männer (116)
2007	Ostojic et al.	Clin	Oct;26(10):1671-	Männer (117)

		Rheumatol	4	
2009	Impens et al.	Clin Exp Rheumatol	May-Jun;27(3 Suppl 54):38-43	Frauen (118)
2009	Knafo et al.	Rheumatology (Oxford)	Oct;48(10):1300-3	Frauen (119)
2009	Schouffoer et al.	Arthritis Rheum	Nov;61(11):1601-8	Frauen (120)
2011	Knafo et al.	Rheumatology (Oxford)	Jun;50(6):1125-30	Frauen (121)
2011	Rosato et al.	Eur J Intern Med	Jun;22(3):318-21	Männer (122)
2012	Foocharoen et al.	Arthritis Res Ther	Feb;14(1):R37	Männer (123)
2012	Levis et al.	Arthritis Care Res	Mar;64(3):340-50	Frauen (124)
2012	Levis et al.	PLoS One	Dec;7(12):e52129	Frauen (125)
2013	Ferreira et al.	Rev Bras Reumatol	Feb;53(1):35-46	Frauen (126)
2013	Rosato et al.	J Sex Med	May;10(5):1380-8	Männer (127)
2013	Maddali Bongji et al.	J Rheumatol	Oct;40(10):1697-705	Frauen (128)
2013	Rosato et al.	Int J Immunopathol Pharmacol	Oct-Dec;26(4):1007-11	Männer (129)
2013	Rosato et al.	Rheumatology (Oxford)	Dec;52(12):2238-42	Frauen (130)
2014	Keck et al.	Rheumatology (Oxford)	Apr;53(4):639-43	Männer (131)

3.1 Sexuelle Dysfunktion bei Frauen

Wie bereits angeführt wurde die sexuelle Funktion in 12 Studien an Frauen untersucht, welche zwischen den Jahren 1995 bis 2013 gefunden wurden. Hierbei konnte in allen 12 Studien eine Beeinträchtigung der sexuellen Funktion festgestellt werden.

Tab. 7: Überblick der Studien an Frauen

Jahr	Ref.	Material und Methoden	Resultate
1995	(107)	<ul style="list-style-type: none"> - 2 Gruppen: SSc (n=60) vs. Rheumatoide Arthritis (RA) und Systemischer Lupus erythematoses (SLE) (n= 23) - Fragebogen über Bewältigung von Problemen vor und nach Ausbruch der Krankheit (n=alle) und eine Gynäkologische Untersuchung (nur SSc, n=14) 	<ul style="list-style-type: none"> - Abnahme in der Anzahl und Intensität der Orgasmen, Dyspareunie, vaginale Trockenheit mit vaginalen Ulzerationen-Rissen bzw. eine Veränderung der vaginalen Schleimhaut, vaginales Engegefühl, Verengung des Introitus vaginae, kleinere Uteri und frühe Menarche bzw. Menopause waren bei SSc-Patientinnen zu beobachten. - Probleme während des Koitus bei SSc: Hautspannung im Hüften, Oberschenkel und Gesäß, Sodbrennen, Kontrakturen und Muskelschwäche.
2000	(110)	<ul style="list-style-type: none"> - 150 brasilianische SSc-Patientinnen - umfangreicher Fragebogen mit einem Fokus auf die Schwangerschaft 	<ul style="list-style-type: none"> - Von 131 sexuell aktiven Patientinnen hatten 49 Probleme im Sinne einer Dyspareunie mit verminderter vaginaler Lubrikation. - Verschlechterung des Sexuallebens noch durch die Hautverdickung an den Hüften und Glieder, Gelenks-Kontrakturen und Muskelschwäche.
2002	(111)	<ul style="list-style-type: none"> - 2 Gruppen: SSc (n=5) vs. Kontrollen (n=26, gleichen Alters, davon 11 mit Bluthochdruck und 15 mit normalen Blutdruck) - zerviko-vaginale Probeentnahmen mit kleinen Arteriolen und des umgebenden Bindegewebes für eine 	<ul style="list-style-type: none"> - SSc Gruppe: Anwesenheit von zusammen 3 oder mehr Merkmalen (Störungen oder Duplikation der Membrana elastica interna, Media Hypertrophie, Veränderungen an der Adventitia, Fibrose, Vaskulitis) signifikant häufiger als in der

		histopathologische Analyse	Kontrollgruppe. - Kein signifikanter Unterschied zw. Gruppen bei separater Bewertung von Merkmalen.
2009	(118)	- 101 Patientinnen mit SSc - 3 Fragebögen (Short Form Health Survey (SF-36), Female Sexual Function Index (FSFI) und Female Sexual Function in Scleroderma (FSFS)) wurden verwendet um allgemeine Lebensqualität, Gesundheitszustand, sexuelle Funktion und den Einfluss der Sklerodermie auf die sexuelle Funktion zu beurteilen.	- 60 Patientinnen waren sexuell aktiv mit niedrigen FSFI Durchschnittswert, der durch Depressionen, Raynaud-Phänomen, vaginale Trockenheit oder vaginalen Unbehagen deutlich verringert wurde. - Sexuelle Funktionsfähigkeit korrelierte stark positiv mit psychischen Komponenten des SF-36, aber nicht mit physischen. - Mehrere Sklerodermie assoziierte Probleme wie körperliche Schmerzen, Müdigkeit, vaginale Beschwerden und vaginale Trockenheit trugen zusätzlich zu sexuellen Schwierigkeiten bei.
2009	(119)	- Gruppen: 138 SSc-Patientinnen (dcSSc n=39; lcSSc n=99) verglichen mit Vergleichsgruppen aus 6 systematischen Reviews (HIV positive Frauen, Patientinnen mit Mammakarzinom und gynäkologischen Krebserkrankungen) - Vergleich der sexuellen Einschränkungen zwischen SSc und anderen chronischen Erkrankungen, durch Subskala der Sexuellen Beziehungen der Psychosozialen Anpassung an die Krankheit (Sexual Relationships subscale of the Psychosocial Adjustment to Illness Scale-Self Report; PAISR-SR).	- Es wurde gezeigt, dass die SSc-Patientinnen, insbesondere die mit dcSSc, im Vergleich mit anderen chronischen Erkrankungen, wo die sexuelle Beeinträchtigung ein bekanntes und gut dokumentiertes Problem ist, auch erhebliche sexuelle Funktionsstörungen erleben.
2009	(120)	- Gruppen: 37 SSc-Patientinnen vs. 37 gesunde Kontrollen - unterschiedliche Fragebogen: FSFI, FSDS (Female Sexual Distress	- Die Gesamtpunktzahl der FSFI war niedriger und bei 70% der SSc-Patientinnen konnte eine gestörte Sexualefunktion festgestellt werden.

		Scale), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), SF-36, SHAQ (nur in der SSc-Gruppe; Scleroderma Health Assessment Questionnaire) und soziodemographische Faktoren.	<ul style="list-style-type: none"> - Subskalen für die Lubrikation, Orgasmus, Erregung und Schmerz waren niedriger in der SSc-Gruppe. - SSc-Patientinnen hatten einen höheren HADS-Depression-Wert als die Kontrollgruppe.
2011	(121)	<ul style="list-style-type: none"> - 117 SSc-Patientinnen - Fragebogen: PAIS-SR, SWAP (Adapted Satisfaction with Appearance Scale) und VAS für den Schmerz (Visual analogue scale). 	<ul style="list-style-type: none"> - Der Schmerz wurde mit der reduzierten sexuellen Funktion assoziiert. - Die Unzufriedenheit mit dem Aussehen war nicht signifikant mit der eingeschränkten sexuellen Funktion verbunden.
2012	(124)	<ul style="list-style-type: none"> - 547 SSc-Patientinnen, davon waren 237 Patientinnen inkludiert in der Analyse der sexuellen Aktivität, von denen hatten 165 vollständige Daten für alle Variablen für die Analyse der sexuellen Beeinträchtigung. - Fragebogen: FSFI; Checkliste der möglichen Sklerodermie spezifischen Schmerzen während und nach dem Geschlechtsverkehr und hiermit verbundene Elemente die in Verbindung mit sexueller Dysfunktion bei SSc in Betracht kommen. 	<ul style="list-style-type: none"> - 62% der sex. aktiven hatte eine eingeschränkte sexuelle Funktion, 17% waren sexuell aktiv und ohne Einschränkungen. - Sexuelle Einschränkung wurde assoziiert mit Alter, mit schweren gastrointestinalen Beschwerden, mit Progression des RP, mit schwerem Atemproblemen und größeren Ausmaß der Hautbeteiligung. - Vaginale Schmerzen waren 8-mal häufiger bei Frauen die sexuell beeinträchtigt waren.
2012	(125)	<ul style="list-style-type: none"> - Gruppen: 730 SSc Patientinnen vs. 1498 Kontrollgruppe - Fragebogen: FSFI - Soziodemographische und klinische Merkmale. 	<ul style="list-style-type: none"> - 41% SSc Patientinnen waren sexuell aktiv, davon hatten 61% sexuelle Einschränkungen. - Schlechtere Schmerz- und Lubrikationswerte bei SSc-Patientinnen.
2013	(126)	<ul style="list-style-type: none"> - 163 Patientinnen mit Rheumatischen Erkrankungen (n=82 Systemischer Lupus erythematodes, n=24 rheumatoide Arthritis, n=15 Fibromyalgie, n=3 SSc, n=39 Antiphospholipid- Syndrom) - Fragebogen: FSFI 	<ul style="list-style-type: none"> - Die Prävalenz der sexuellen Dysfunktion hatte den höchsten Wert bei Fibromyalgie- und SSc-Patientinnen.
2013	(128)	<ul style="list-style-type: none"> - Gruppen: 46 SSc-Patientinnen vs. 	<ul style="list-style-type: none"> - Gesamtpunktzahl der FSFI war

		<p>46 gesunde Kontrollen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fragebogen: soziodemographische und Krankheits-Merkmale, FSFI, SF-36, HAQ, HADS, Rosenberg Selbstwertgefühl Skala (RSES), Bewältigungsorientierung um Probleme zu erleben - neue italienische Version (COPE-NIV), Funktionelle Beurteilung der chronischen Krankheitstherapie-Müdigkeit Skala (FACIT-F). Für die SSc-Patientinnen: FSFS, Hand-mobilitäts-Test in SSc (HAMIS), Cochins Handfunktions Behinderung Skala (CHFDS), Mund Handikap Skala bei SSc (MHISS), Sexuelle Behinderung und Körpergefühl Skala (PDSBE), Tests der Faust Schließung, Hand- und Mundöffnung. 	<p>ähnlich der Kontrollen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei SSc-Patientinnen waren unabhängig voneinander die vaginale Trockenheit, PDSBE und die HADS-Depressionsskala mit sexueller Funktion verbunden. - Mund- und Handbehinderungen
2013	(130)	<ul style="list-style-type: none"> - Gruppen: 22 SSc-Patientinnen vs. 20 gesunde Kontrollen. - Fragebogen: FSFI - Klinische Merkmale bzw. Beurteilung - Messung der Durchblutung der Klitoris Arterie mit der Farbdoppler-Ultraschalluntersuchung (systolische Spitzenflussgeschwindigkeit (PSV), end-diastolische Geschwindigkeit (EDV), Widerstandsindices (Resistance-(RI) und Pulsatility-Index (PI)), systolische/diastolische Verhältnis (S/D Ratio)) - Videokapillaroskopie der Nagelfalz 	<ul style="list-style-type: none"> - Reduzierte Durchblutung der Klitoris bei SSc-Patientinnen und bei denen mit digitalen Ulzerationen, es wurde korreliert mit Fortschreitung der kapillaroskopischen Schäden. - FSFI war bei 7 von 22 SSc-Patientinnen reduziert. - Die reduzierte Durchblutung der Klitoris war in der Korrelation mit der Verminderung der sexuellen Funktion in allen Bereichen zu beobachten, mit Ausnahme der sexuellen Lust. - ev. PDE-5 Inhibitor (Sildenafil)

Die häufigste Methode für die Feststellung der sexuellen Funktionsstörung war der FSFI (Female Sexual Function Index)-Fragebogen, der in 7 Studien integriert war.

FSFI ist ein Selbstbeurteilungsbogen mit 19 Fragen, die quantitativ sechs Bereiche der sexuellen Funktion bei Frauen beurteilen. Diese sechs Bereiche sind sexuelles Verlangen, sexuelle Erregung, Lubrikation, Orgasmus, Schmerz und sexuelle Befriedigung. Diese werden skaliert was zu einem Gesamtergebnis der sexuellen Funktion resultiert. Eine Punktzahl mit niedrigeren Werten als 26.5 gilt als Kriterium für beeinträchtigte sexuelle Funktion; höhere Werte zeigen eine bessere sexuelle Funktion (118) (120). In 6 Studien war der FSFI-Durchschnittswert für die SSc-Patientinnen verringert ((118), (120), (124), (125), (126), (130)), nur in einer Studie war die Gesamtpunktzahl des FSFI ähnlich den Kontrollen (128).

In den angeführten Studien waren von den Sklerodermie-Patientinnen 41% ((124) (125)) bis 72% ((118) (128)) sexuell aktiv. In den Studien von Levis et al. ((125) (124)) waren jedoch nur 16-17% der SSc-Patientinnen ohne Einschränkungen sexuell aktiv und 61%-62% der SSc-Patientinnen wiesen sexuelle Einschränkungen auf. In einer anderen Studie von Schouffoer et al. (120) konnte bei 70% der SSc-Patientinnen eine eingeschränkte Sexualfunktion festgestellt werden. Rosato et al. (130) hatte bei 32% der SSc-Patientinnen eine Beeinträchtigung des Sexuallebens festgestellt.

In 3 Studien waren die Vergleichsgruppen Patientinnen mit chronischen Erkrankungen (107), (119), (126). In der Studie von Bhadauria et al. (107) konnte eine deutliche Abnahme in der Anzahl und Intensität der Orgasmen bei SSc-Patientinnen im Vergleich zu anderen chronischen Patientinnen festgestellt werden. In der Studie von Knafo et al. (119) wurde gezeigt, dass die SSc-Patientinnen die gleichen erheblichen sexuellen Funktionsstörungen erleben, als Patientinnen mit anderen chronischen Erkrankungen, wo die sexuelle Beeinträchtigung schon ein bekanntes und gut dokumentiertes Problem ist. In der Studie von Ferreira et al. (126) hatten die SSc- und die Fibromyalgie-Patientinnen die höchste Prävalenz für eine sexuelle Dysfunktion im Kollektiv von Patientinnen mit rheumatischen Erkrankungen.

In 8 Studien konnten zwei Symptome bzw. Manifestationen, die das Sexualleben der Patientinnen am häufigsten beeinträchtigen beobachtet werden. Die

häufigsten Symptome waren Schmerzen (körperliche, vaginale, Dyspareunie) und die vaginale Trockenheit (107) (110) (118) (120) (121) (124) (125) (128). Vaginale Schmerzen waren in der Studie von Levis et al. (124) 8-mal häufiger unter Frauen mit sexueller Beeinträchtigung zu beobachten.

In der Studie von Bhadauria et al. (107) und in der Studie von Sampaio-Barros et al. (110) haben die Hautspannung und Hautverdickung an Hüften und Gliedern, Gelenkskontrakturen und Muskelschwäche zu einem eingeschränkten Koitus beigetragen.

Die sexuelle Einschränkung oder Inaktivität wurde in der Studie von Levis et al. (124) mit Alter, schweren gastrointestinalen Beschwerden, Progression des RP, schweren Atemproblemen und mit schwerer Hautbeteiligung assoziiert.

In der Studie von Maddali Bongi et al. (128) wurde festgestellt, dass die sexuelle Funktion bei SSc-Patientinnen auch durch Handschmerzen, Wunden am Fingern, Mund- und Handbehinderungen, Unfähigkeit die Hände zu benutzen, Körpergefühl und Depression beeinflusst wird.

In der Studie von Impens et al. (118) wurde der FSFI-Durchschnittswert deutlich verringert bei Patientinnen mit Depressionen, RP und vaginalen Beschwerden, auch die Sklerodermie assoziierte Probleme wie Müdigkeit und körperliche Schmerzen trugen zur sexuellen Einschränkung bei.

Eine Verminderung des sexuellen Verlangens wurde in 2 Studien ((107) (128)) beobachtet, während es in 2 Studien ((130) (120)) zu keiner Verminderung derselben gekommen ist.

In zwei Studien (120) (128) waren die Werte der physischen Subskalen des SF-36 (Short Form Health Survey)-Fragebogens deutlich niedriger bei SSc-Patientinnen, wobei die Studie von Impens et al. (118) eine stark positive Korrelation zwischen den psychischen Komponenten des SF-36 und sexueller Funktionsfähigkeit zeigen konnte. Die Studie von Schouffoer et al. (120) hatte einen höheren HADS-Depression-Wert und niedrigere Subskalen für die Lubrikation, Orgasmus, Erregung und Schmerz in der SSc-Gruppe festgestellt. Mit der Vergleichsgruppe wurde das gleiche Muster gefunden, dass die sexuellen Beschwerden mit den depressiven Symptomen und Problemen in der Ehe verbunden sind.

In der Studie von Knafo et al. (121) wurden unabhängig voneinander die Krankheitsdauer, Schmerz und unverheirateter Status als Prädiktive mit der reduzierter sexueller Funktion verbunden. Die Unzufriedenheit mit dem Aussehen war nicht signifikant mit der eingeschränkten sexuellen Funktion verbunden.

In der Untersuchung von Levis et al. (125) waren die SSc-Patientinnen signifikant weniger sexuell aktiv und häufiger sexuell beeinträchtigt als Frauen aus der Allgemeinbevölkerungsgruppe.

Es wurde eine gynäkologische Untersuchung in der Studie von Bhadauria et al. (107) durchgeführt. Bei SSc-Patientinnen wurden ein verengter Introitus vaginae und kleinere Uterus-Größen mit frühen Menopausen beobachtet. Die SSc-Patientinnen hatten über Veränderungen der Brüste berichtet. Es wurden Schmerzen, Veränderungen in Größe der Brüste, Spannung und Verhärtung der Brusthaut festgestellt.

In der Studie von Doss et al. (111) wurde eine histopathologische Analyse der zerviko-vaginalen Probeentnahmen durchgeführt. Bei SSc-Patientinnen waren 3 oder mehr Störungen der kleinen Gefäße und des Bindegewebes konkomitierend vorhanden (Störungen oder Duplikation der Membrana elastica interna, Media Hypertrophie, Veränderungen an der Adventitia, Fibrose, Vaskulitis).

Rosato et al. (130) haben eine Farbdoppler-Ultraschalluntersuchung durchgeführt, womit eine Korrelation zwischen einer reduzierten Klitoris-Durchblutung und fortgeschrittenen kapillaroskopischen Schäden festgestellt werden konnte. Bei den SSc-Patientinnen war EDV reduziert und die RI und S/D-Verhältnis waren signifikant erhöht im Vergleich zu Gesunden. PI, RI, S/D-Verhältnis stiegen mit dem Fortschreiten der kapillaroskopischen Schäden. RI und S/D-Verhältnis waren höher bei den Frauen mit digitalen Ulzerationen als bei Frauen ohne digitale Ulzerationen. Eine negative Korrelation existierte zwischen den RI, S/D-Verhältnis und in allen Bereichen der FSFI Werte, mit Ausnahme des sexuellen Verlangens.

Tab.8: Häufigste Symptome der sexuellen Dysfunktion bei Frauen

SYMPTOME	URSACHE	THERAPIE
Sexuelle Inaktivität	Dyspareunie, vaginale Trockenheit, chronische Schmerzen und Sklerodermie-spezifische Probleme	s.u.
Abnahme in der Anzahl und Intensität der Orgasmen	chronische Entzündung, mikrovaskuläre Schäden, Fibrose, reduzierte Klitoris-Durchblutung	PDE-5 Inhibitor (Sildenafil) könnte verwendet werden
Dyspareunie, körperliche und vaginale Schmerzen	Lubrikationsmangel, vaginale Trockenheit	Muskelrelaxantien und Antiphlogistika; Massagen, Bewegungsübungen oder sanfte Dehnungen
Vaginale Trockenheit mit vaginalen Ulzerationen-Rissen	Vaginale Schleimhautveränderungen → Lubrikationsmangel	Gleitmittel auf Wasserbasis
Vaginales Engegefühl, Verengung des Introitus vaginae	Fibrose	Gleitmittel auf Wasserbasis, Massagen, Bewegungsübungen oder sanfte Dehnungen
Spannung und Verdickung der Haut an Hüften, Gesäß und Gliedern, Gelenkskontrakturen und Muskelschwäche.	Hautsklerose, Fibrose, Atrophie	Alternative sexuelle Positionen mit Benutzung von Kissen oder ein warmes Bad vor dem Geschlechtsverkehr; Muskelrelaxantien und Antiphlogistika
Eingeschränkte Hand- und Mundfunktion, schwere Hautbeteiligung	Sklerosierung von Haut und Lippen, Sklerodaktylie, Ulzerationen und Nekrosen	Massagen oder Übungen um die Mundstraffung zu verringern; mit dem Partner offen über die Probleme zu sprechen und diesen darauf hinzuweisen, was sich angenehm und was sich schmerzhaft anfühlt
Progression des Raynaud-Phänomens	Mikroangiopathie	extra Decken, Bekleidung und Einstellung der Raumtemperatur
Sodbrennen, schwere	Atrophie und Fibrose der	kleinere Mahlzeiten und die

gastrointestinale Beschwerden, Atemprobleme	glatten Muskulatur, Hypomotilität des Ösophagus → Stenose; Lungenfibrose	Nahrungsaufnahme vor dem Geschlechtsverkehr vermeiden
Müdigkeit, Depression	Einnahme von Medikamenten, Leiden wegen der Beeinträchtigung des Sexuallebens	

3.2 Sexuelle Dysfunktion bei Männern

In insgesamt 16 Studien zwischen den Jahren 1981 bis 2014 wurde die sexuelle Funktion bei Männern untersucht. Diesbezüglich konnte in allen angeführten Studien eine Beeinträchtigung der sexuellen Funktion festgestellt werden.

Tab. 9: Überblick der Studien an Männern

Jahr	Ref.	Material und Methoden	Resultate
1981	(104)	<ul style="list-style-type: none"> - 5 Patienten mit progressiver systemischer Sklerose (im Alter von 33 bis 65 Jahren; alle waren bevor der Entstehung der Erkrankung sexuell aktiv). - klinische Anamnese und neurologische, psychiatrische, urologische, endokrinologische Untersuchungen, hämatologische und serologische Auswertungen mit Bestimmung von Serum-Testosteron, FSH und LH. - Andere Ursachen für die Erektionsstörungen wurden ausgeschlossen (Medikation, Alkoholkonsum, DM, Hypertonie, Claudicatio, psychiatrische Erkrankungen) 	<ul style="list-style-type: none"> - Impotenz als Frühsymptom - Alle Patienten konnten keine Erektion erreichen, hatten aber keine Abnahme der Libido, Hormonwerte waren normal.
1986	(105)	<ul style="list-style-type: none"> - Gruppen: 10 SSc-Patienten vs. 10 RA-Patienten - Klinische Untersuchungen mit 	<ul style="list-style-type: none"> - 6 SSc-Patienten waren impotent, RA-Patienten berichteten über keine Impotenz.

		hormonellen (Serums-Werte von Testosteron, Estradiol, LH, FSH, Prolaktin, Thyroxin, Thyreotropin), neurologischen und vaskulären Beurteilungen mit Knöchel-Arm-Index und Penis-Blutdruck-Index (Penis Brachial Index).	- In 4 von 6 impotenten SSc-Patienten war der Penis-Blutdruck-Index 0.6, deutlich unter den Normbereich. Impotenz könnte eine Folge der Mikroangiopathie sein.
1989	(106)	Fallbericht: - 3 SSc-Patienten - klinische Untersuchungen und Biopsien des Corpus cavernosum, PBI und bei einem Patienten eine Angiographie.	- Die Arteriographie hat eine deutliche Verengung und eine perlenartige Erscheinung der penilen Arterien gezeigt. - Die Biopsie hat bei allen drei Patienten eine Veränderung der Schwellkörper-Architektur mit dem Ersatz der normalen glatten Muskulatur durch umfangreiche Proliferation von Bindegewebe und vaskulärer Fibrose gezeigt.
1995	(109)	Fallbericht: - 31-jähriger SSc-Patient	- Die Doppler-Ultraschalluntersuchung hat eine suboptimale Penis Rigidität mit unterdurchschnittlichem PSV-Wert der Schwellkörper-Arterien festgestellt. - Ein Primärdefizit der Schwellkörper-Mikrozirkulation mit Fortschreiten zu Arterieninsuffizienz und möglicher venookklusiven Dysfunktion.
1995	(108)	Fallbericht: - 34-jähriger SSc-Patient - Klinisch-pathologische Korrelation zwischen den Ergebnissen der präoperativen erektilen Funktionsprüfung und die der pathologischen Untersuchung exzidierten Schwellkörper bei einem impotenten Mann mit SSc. - Pharmakokavernosometrie/-graphie, Histologische Untersuchung, Computerunterstützte Farb-Histomorphometrie, Immunohistochemische Desmin-	- Schwellkörper Biopsie: umfangreiche Fibrose, an den mittelgroßen Arterien konnte eine Lumenstenose, Myo-Intima-Proliferation und Adventitiafibrose beobachtet werden. - Schwere Schwellkörper Fibrose mit mRNA- Expression für Kollagen- und Fibronectin Syntheseaktivität im Schwellkörpergewebe.

		Färbung, In-situ-Hybridisation.	
2003	(112)	<ul style="list-style-type: none"> - 65-jähriger Patient mit CREST-Syndrom und erektilen Dysfunktion (ED) - Der Patient wurde therapiert mit Yohimbin (ein selektiver α-2-Adrenorezeptorantagonist) wegen der ED. 	<ul style="list-style-type: none"> - Verschlechterung von Raynaud-Phänomen mit Yohimbin-Therapie. - Verbesserung der RP und ED mit einer Kombination von Felodipin (Calciumantagonist, Vasodilatation) und topischen Nitroglycerin.
2004	(113)	<ul style="list-style-type: none"> - Gruppen: SSc-Patienten (n=43) vs. RA-Patienten (n=23). - Fragebogen: ED wurde untersucht mit dem SHIM-IIIEF-5 (Sexual Health Inventory for Men-International Index of Erectile Function), HAQ. - Demographische und klinische Faktoren (RP Anamnese). 	<ul style="list-style-type: none"> - Die Prävalenz der ED betrug bei SSc-Patienten 81% und bei RA-Patienten 48%. Eine Veränderung der sexuellen Funktion wurde von 84% SSc-Patienten und von 59% RA-Patienten bemerkt. - Der RP wurde mit der ED sowohl in SSc- als auch in RA-Patienten in Verbindung gebracht.
2006	(114)	<ul style="list-style-type: none"> - 15 SSc-Patienten - Fragebogen: SHIM-IIIEF-5 - Farbdoppler-Ultraschalluntersuchung (systolische Spitzenflussgeschwindigkeit (PSV), end-diastolische Geschwindigkeit (EDV), Widerstandsindex (Resistive-Index (RI)), vor und nach einer pharmakostimulation mit 20mg Prostaglandin E1 (PGE1). - Intima-media-Dicke (IMT) der A. carotis und die Beschleunigungszeit (AT). 	<ul style="list-style-type: none"> - Penis Fibrose mit der Verdickung der Tunica albuginea mit diffusen echoreichen Stellen. - Eine deutliche Reduktion des arteriellen Blutflusses (PSV) mit einer leichten venookklusiven Dysfunktion (66%, EDV). - Unvollständige Entspannung der penilen arteriellen und glatten Muskelzellen.
2007	(117)	<ul style="list-style-type: none"> - 5 SSc-Patienten - Fragebogen: IIEF-5 vor und nach einem Monat Therapie mit Sildenafil; Beck's Depression Inventory (BDI) - mikrovaskuläre Anomalien (Nagelfalz-Kapillaroskopie) - fibrotische Veränderungen (Rodnan Haut-Score, Röntgen-Thorax, forcierte Vitalkapazität) 	<ul style="list-style-type: none"> - Durchschnittlich 4 Monate nach den ersten Symptomen der Sklerodermie entwickelte sich die ED. - Patienten mit ED hatten höhere Haut-Scores, häufiger Lungenfibrose, restriktive Lungenerkrankungen und häufigere Depressionen.
2007	(115)	<ul style="list-style-type: none"> - 10 SSc-Patienten vs. 10 gesunde 	<ul style="list-style-type: none"> - Nach dem thermischen Stress-Test

		<p>Kontrollpersonen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klinische Untersuchungen, sexuelle Anamnese - Fragebogen: SHIM-IIEF-5 - Funktions-Infrarot-Bildgebung (functional Infra Red Imaging, fIRI) zu Bewertung von penilen Wärmeeigenschaften mit einer Evaluierung nach der Erholung von den Abkühlungs-Test (thermischer Stress mit trockenen Pflaster 10°C). 	<p>sah man eine schnellere und effektivere Erholung bei gesunden Kontrollen als bei Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die SSc beeinträchtigt penile thermoregulatorische Funktionen.
2007	(116)	<ul style="list-style-type: none"> - 14 SSc-Patienten mit verschiedenen Graden der ED. - Klinisches Ansprechen auf Therapie mit Tadalafil (PDE-5-Hemmer; 1x täglich 10mg 12 Wochen lang). - Evaluierung der Farbkodierte Power Doppler-Sonographie vor und nach 12 Wochen (PSV, EDV, RI). - Fragebogen IIEF-5 und Q13-SIEDY (modifizierte Frage 13 über morgendliche Erektionen, des Structured Interview on Erectile Dysfunction questionnaire) vor und nach 12 Wochen. - Plasmaspiegel von ET1 (Endothelin-1) vor und nach 12 Wochen. 	<ul style="list-style-type: none"> - Tadalafil verbesserte sowohl die erektile Funktion als auch die Vasodilatation der Schwellkörper-Arterien. Es konnte eine mögliche präventive Rolle spielen bei der Progression von der Fibrose.
2011	(122)	<ul style="list-style-type: none"> - 20 SSc-Patienten - Epidemiologische und Klinische Merkmale - Medsger Skala der Krankheitsschwere (DSS) (damit wurden auch Gefäßschäden beurteilt) - Nagelfalz-Videokapillaroskopie (NVC) - Es wurden zwei Gruppen der SSc-Patienten gebildet Anhand von DSS und NVC; Gruppen mit geringen und schweren Gefäßschäden. - Fragebogen: SHIM-IIEF-5 	<ul style="list-style-type: none"> - Es wurde eine Korrelation zwischen ED und Gefäßschädigung präsentiert. Patienten mit geringen Gefäßschäden hatten höhere Punktzahl bei SHIM als die Patienten mit schweren Gefäßschäden. -Die Venookklusive Dysfunktion war in der Gruppe mit schweren Gefäßschäden vorhanden, Reduktion des PSV (reduzierter arterieller Blutfluss) in beiden Gruppen.

		<ul style="list-style-type: none"> - Power-Doppler-Sonographie (PSV, EDV, RI; AT, IMT) 	
2012	(123)	<ul style="list-style-type: none"> - 130 SSc-Patienten - Fragebogen: IIEF-5 - ED Risikofaktoren (kardiovaskuläre Risikofaktoren, Medikamente, Alkoholkonsum, neurologische und endokrine Funktionsstörungen, Erkrankungen der Prostata) - Anamnese der ED-Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> - ED als Frühsymptom - Patienten mit ED waren älter, hatten mehr Alkoholkonsum und doppelt so viele hatten Depressionen im Gegensatz zu Patienten ohne ED. - ED wurde mit restriktiver Lungenerkrankung, renaler und pulmonaler Vaskulopathie, Muskel Atrophie und schwerer Hautbeteiligung assoziiert.
2013	(127)	<ul style="list-style-type: none"> - 23 SSc-Patienten - Fragebogen: IIEF-5 - Eine farbkodierte Doppler-Ultraschalluntersuchung unter pharmakologische Stimulation mit 20mg PGE1 (PSV, EDV, RI, AT). - Flussmedierte Dilatation (FMD) - Intima-Media-Dicke (IMT) - Videokapillaroskopie des Nagelfalz - Laser-Doppler-Durchblutung Bildgebung (LDPI) evaluierte die digitale Hautdurchblutung. - Digitale Photoplethysmographie (PPG) hat die digitale arterielle Pulsatilität evaluiert. 	<ul style="list-style-type: none"> - Bei 19 Patienten war die IIEF-5 Punktezahl unter dem Normbereich. - Die ED wurde mit endothelialer Dysfunktion und mit digitaler mikrovaskulärer Schädigung bei SSc-Patienten assoziiert.
2013	(129)	<ul style="list-style-type: none"> - 14 SSc-Patienten - Fragebogen: IIEF-5 - Es wurden Dopplerindizes (PSV, EDV, RI, PI und S/D) in Schwellkörper Arterien (Penis-Hoden Verbindungsstelle) (PSVp,...), in beiden interlobären Arterien der Nieren (PSVk,...) und in alle zehn digitalis palmaris Arterien (PPDA-proper palmar digital arteries) (PSVd,...) gemessen. 	<ul style="list-style-type: none"> - 71% der SSc-Patienten hatten eine Manifestation der ED. - Eine Korrelation hat sich zwischen arteriellen Störungen des Penis und der Nieren- oder Fingerarterien bestätigt.

2014	(131)	- 78 SSc-Patienten aus der EUSTAR (European League Against Rheumatism (EULAR) Scleroderma Trial and Research group) Datenbank haben die Kriterien für die Studie erfüllt. - Nagelfalz-Kapillaroskopie und IIEF-5	- Es gibt keinen Zusammenhang zwischen abnormalen Kapillaroskopie-Muster und das Vorhandensein oder Schweregrad der erektilen Dysfunktion bei SSc-Patienten.
------	-------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Der SHIM-IIEF-5 Fragebogen wurde als die häufigste Methode für die Evaluierung der erektilen Dysfunktion (ED) in 10 Studien beobachtet ((113) (114) (117) (115) (116) (122) (123) (127) (129) (131)). Der SHIM-IIEF-5 Selbstbeurteilungs-Fragebogen misst die sexuelle Funktion bei Männern über einen Zeitraum von 6 Monaten. Es enthält 5 Fragen über die Erektion, Penetration und sexuelle Befriedigung. Jede Antwort kann mit 0 bis 5 Punkten bewertet werden. Diese Punkte werden am Ende summiert um eine Gesamtpunktzahl zu erreichen (max. 25). Ein Verdacht auf ED gibt es bei Patienten mit einer Punktzahl von 21 oder weniger. Höhere Werte zeigen eine bessere sexuelle Funktion (132). Die Prävalenz der ED betrug bei SSc-Patienten zwischen 60% und 86% ((117) (115) (129) (113) (123) (127) (114)) und war höher im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen wie zum Beispiel der rheumatoiden Arthritis ((105) (113)). In der Studie von Hong et al. (113) betrug die Prävalenz der ED bei SSc-Patienten 81% und bei RA-Patienten 48%. Eine Veränderung der sexuellen Funktion wurde von 84% der SSc-Patienten und von 59% der RA-Patienten bemerkt. Die Erektile Dysfunktion trat innerhalb von 3 Jahren nach der Diagnose auf.

In nur einer Studie umfasste die Vergleichsgruppe gesunde Probanden, bei denen keine ED festgestellt wurde (115).

In der Studie von Rosato et al. wurde bei allen untersuchten SSc-Patienten eine mittelschwere bis schwere Erektile Dysfunktion festgestellt (122).

Die Impotenz wurde in vielen Studien als Frühsymptom nach dem Einsetzen der SSc identifiziert ((104) (106) (113) (117) (122) (123)). In der Studie von Foocharoen et al. (123) mit 130 Sklerodermie-Patienten sind bei 90% der Patienten erektile

Probleme nach Beginn des Raynaud-Phänomens aufgetreten und in 82% der Patienten manifestierte sich die ED nach dem ersten nicht-RP Symptom.

In dem Fallbericht von Lotfi et al. (109) wurde bei einem Sklerodermie Patienten seit mehr als 2 Jahren ein progressiver Rückgang der erektilen Funktion beobachtet. Die Steifheit des Penis konnte nur teilweise erreicht werden, wobei die Detumeszenz schnell auftrat. Der Patient hatte eine normale Libido und einige male Taubheitsgefühl am Penis.

In der Studie von Ostojic et al. (117) hatten 3 von 5 Patienten eine ED, die sich in der frühen Phase der Erkrankung entwickelt hat, durchschnittlich 4 Monate nach den ersten Symptomen. Patienten mit ED hatten eine schwere Hautbeteiligung, häufiger Lungenfibrose und restriktive Lungenerkrankungen wie auch häufigere Depressionen. Es wurde bei einem Patienten eine Peyronie-Krankheit diagnostiziert. Nach einem Monat mit Sildenafil-Therapie war die ED bei den Patienten noch nicht zufriedenstellend. In der Studie von Foocharoen et al. (123) wurde die ED mit restriktiver Lungenerkrankung, renaler und pulmonaler Vaskulopathie, Muskelatrophie und schwerer Hautbeteiligung assoziiert.

In der Studie von Keck et al. (131) hatten 69 Sklerodermie-Patienten kapillarmikroskopische Veränderungen am Nagelfalz, 54 Patienten wiesen eine ED auf. Die IIEF-5-Punktzahl für Patienten mit und ohne abnormalen Nagelfalz Kapillaren haben sich nicht unterschieden. ED war häufiger bei Älteren, bei der diffusen Form der SSc und bei Patienten mit Scl70-AK zu beobachten. Die kapillarmikroskopischen Veränderungen am Nagelfalz konnten mit Sklerodermie-typischen Organkomplikationen assoziiert werden. Nagelfalz Anomalien wurden mit EULAR Krankheitsaktivität, niedriger Diffusionskapazität der Lunge und schwerer Hautbeteiligung assoziiert. Es wurde kein Zusammenhang zwischen abnormalen Kapillaroskopie-Muster und das Vorhandensein der erektilen Dysfunktion bei Sklerodermie Patienten gefunden.

In 5 Studien ((104) (105) (106) (109) (108)) waren die untersuchten geschlechtsspezifischen Hormon-Werte im Normbereich. In der Studie von Lally et al. (104) waren Serums-Testosteron-Werte nicht unter den unteren Normbereich und Gonadotropin-Werte waren normal. Zwei Patienten aus dieser Studie, die Testosteron-Therapie erhielten, waren weiterhin völlig impotent.

In der Studie von Nowlin et al. (105) hatten 8 von 10 SSc-Patienten eine Erektionsstörung, davon waren 6 impotent. Bei der Vergleichsgruppe mit RA-Patienten wurde keine Impotenz festgestellt. Die Ursache der Impotenz präsentierte keine endokrinologische oder neurologische Grundlage.

Drei Studien ((104) (106) (109)) haben keine Abnahme der Libido festgestellt.

Eine Abwesenheit von morgendlichen und nächtlichen Erektionen wurde in 4 Studien ((109,106) (113) (116)) erhoben.

In 3 Studien ((104) (117) (123)) wurde eine Depression nach dem Einsetzen der Impotenz beschrieben. Lally et al. (104) hatte bei einem Patienten eine erhebliche Depression festgestellt, die aufgetreten ist nach dem Einsetzen der Impotenz und war offenbar eine Folge davon.

Foocharoen et al. (123) hatten bei 81% der Patienten eine erektile Dysfunktion festgestellt. Die Patienten mit ED waren älter, hatten signifikant mehr Alkoholkonsum und doppelt so viele hatten Depressionen im Gegensatz zu Patienten ohne ED.

In Studien von Rossman et al. (106), Nehra et al. (108) wurden histologische Untersuchungen des Corpus cavernosum bei Sklerodermie-Patienten durchgeführt. Rossman et al. haben eine Veränderung der Schwellkörper Architektur mit dem Ersatz der normalen glatten Muskulatur durch umfangreiche Proliferation von Bindegewebe und vaskuläre Fibrose festgestellt. Nehra et al. konnten ebenfalls eine umfangreiche Fibrose objektivieren; zusätzlich wurden an den mittelgroßen Arterien Lumenstenosen, Myo-Intima-Proliferationen und Adventitiafibrosen beschrieben. Die penile Arteriographie, in der Studie von Rossman et al. hat eine deutliche Verengung und eine perlenartige Erscheinung der penilen Arterien gezeigt.

In 6 Studien wurde die farbkodierte Doppler-Sonographie des Corpus cavernosus zur Beurteilung des arteriellen Blutflusses durchgeführt. In allen Studien war eine deutliche Reduktion des arteriellen Blutflusses, gemessen durch die Reduktion des PSV, zu beobachten ((109) (114) (116) (122) (127) (129)).

In der Studie von Aversa et al. (114) hat die Schwellkörper-Sonographie bei allen Patienten eine Fibrose des Penis mit Verdickung der Tunica albuginea gezeigt. Es

kam zur unvollständiger Entspannung der penilen arteriellen und glatten Muskelzellen als Folge von fibrotischen Veränderungen. Es wurden diffuse echoreiche Herde abwechselnd zu echoarmen Stellen gefunden. Der SHIM-IIIEF ergab die Anwesenheit von mittelschwerer bis schwerer ED. Die Schwellkörper-Morphologie zeigte verengte und gewundene Arterien mit geschädigten Arteriolen.

In 5 Studien sind zusätzlich zu den arteriellen Veränderungen verschiedene Grade der venookklusiven Dysfunktion festgestellt worden ((109) (108) (114) (122) (127)).

Rosato et al. (129) haben eine Korrelation zwischen penilen arteriellen Störungen und Störungen der Nieren- oder Fingerarterien bestätigt. Eine reduzierte PSVp ($< 13\text{cm/sec}$) hat sich bei allen Patienten ergeben. Die Dopplerindizes der Schwellkörper-Arterien (PSVp, EDVp, RIp und S/Dp) korrelierten mit der erektilen Dysfunktion (evaluiert mit IIEF-5). Eine positive Korrelation hat sich zwischen penilen und renalen arteriellen Dopplerindizes (EDV, RI, S/D) präsentiert. Eine positive Korrelation wurde zwischen penilen und digitalen arteriellen Dopplerindizes (PSV, EDV, RI, S/D) beobachtet.

In einer anderen Studie von Rosato et al. (127) war eine Reduktion der Dopplerindizes mit dem Fortschritt der digitalen Schäden verbunden. Die Hautdurchblutung der Finger (evaluiert mit LDPI) und die arterielle Pulsatilität der Finger (evaluiert mit PPG) wurden mit erektiler Dysfunktion korreliert. Die digitale Hautdurchblutung und die digitale arterielle Pulsatilität haben eine positive Korrelation mit der PSV und eine negative Korrelation mit der EDV gezeigt. Die arteriogenische ED (PSV $< 30\text{cm/sec}$) und die venookklusive Dysfunktion (EDV $< 5\text{cm/sec}$) wurden mit Progression der endothelialen Dysfunktion und mit digitalen mikrovaskulären Schädigung bei SSc-Patienten assoziiert.

Die Studie von Hong et al. (113) hatte eine Korrelation zwischen der RP und ED sowohl bei SSc- als auch in RA-Patienten festgestellt. Bei SSc-Patienten manifestierte sich der RP häufiger als bei RA-Patienten (86% vs.19%). In der gleichen Studie haben 26% der SSc-Patienten und 11% RA-Patienten mit ED, eine Aussehens- oder Formveränderung (26% vs.16%) des Penis bemerkt.

Die Studie von Rosato et al. (122) zeigte eine Korrelation zwischen ED und Gefäßschädigung, außerdem wurde der Begriff des penilen Raynaud-Phänomens

integriert. Patienten mit geringen Gefäßschäden hatten höhere Punktzahl bei SHIM-Fragebogen als die Patienten mit schweren Gefäßschäden. In der Gruppe mit schweren Gefäßschäden war die venookklusive Dysfunktion vorhanden. Der reduzierte arterielle Zufluss aufgrund des penilen Raynaud-Phänomens konnte die frühe Phase der ED erklären.

In der Studie von Nowlin et al. (105) war bei 4 von 6 Patienten der PBI 0.6 (engl. penile blood pressure index), deutlich unter den Normbereich (>0.82). Dieser Penisblutdruckindex wurde durch dividieren des penilen systolischen Drucks durch den brachialen systolischen Druck berechnet. In den Studien von Rossman et al. und Lotfi et al. (106) (109) waren die PBI-Werte normal.

Es wurden normale IMT- und AT-Ergebnisse in 3 Studien ((114) (122) (127)) gefunden. Die IMT (engl. intima media thickness; Intima-media-Dicke) der Arteria carotis und AT (eng. acceleration time; Beschleunigungszeit) werden als Marker für vaskuläre atherosklerotische Schäden verwendet (114).

Durch eine immunohistochemische Desmin-Färbung konnten Nehra et al. (108) in Fallbericht eine schwere Schwellkörper-Fibrose bestätigen. Die Computerunterstützte Farb-Histomorphometrie ergab, dass der mittlere Prozentsatz der trabekulären glatten Muskelfläche zu den gesamten Schwellkörper Fläche $18.2 \pm 13.9\%$ betrug (normal 40 bis 52). Mittels In-situ-Hybridisierung des Schwellkörpergewebes konnte eine mRNA-Expression für Kollagen- und Fibronectin Syntheseaktivität gezeigt werden. Starke Hybridisierungssignale wurden in mesenchymalen Zelltypen, einschließlich trabekulärer glatter Muskelzellen gefunden. Klinisch-pathologische Korrelation ergab, dass die venookklusive Dysfunktion und Verlust der Penislänge, Folgen der übermäßiger Akkumulation der extrazellulärer Matrix waren, teilweise bedingt durch synthetische, trabekuläre glatte Muskelzellen, im Gegensatz zu kontraktilem phänotypischen Aktivität. Präoperative Untersuchung des Patienten ergab festes Schwellkörpergewebe mit Verkürzung der erektilen Penis-Länge, als Therapie wurde eine Penisprothese eingesetzt. Die Operation wurde wegen der Schwellkörper-Fibrose erschwert und verlängert, aber der Patient konnte wieder nach 4 Jahren sexuell aktiv werden.

Johnson et al. (112) präsentierten ein Fallbericht mit einem Patienten der unter CREST-Syndrom, sowie ED leidet und mit Yohimbin therapiert worden ist. Es konnte keine signifikante Verbesserung der ED mit der Yohimbin-Therapie erreicht werden. Das Raynaud-Phänomen hat sich unter der Yohimbin-Therapie verschlechtert. Die ED reagierte gut auf Sildenafil (PDE-5-Hemmer), aber ist in der Kombination mit Nitroglycerin kontraindiziert. Der Patient hat eine Verbesserung der RP und ED mit einer Kombination von Felodipin (Calciumantagonist, Vasodilatation) und topischen Nitroglycerin erreicht.

In der Studie von Merla et al. (115) sind penile Wärmeeigenschaften bei SSc-Patienten untersucht worden. Die Penis Temperatur war bei Patienten ($32.1 \pm 1.4^{\circ}\text{C}$) niedriger als bei den Kontrollen ($34.1 \pm 0.9^{\circ}\text{C}$). Die Erholung nach Kälteprovokation war schneller und effektiver bei Probanden der Kontrollgruppe als bei SSc-Patienten, sowohl hinsichtlich der Amplitude der Erholung (A) und dem Amplitudenverhältnis zur Zeit (A/ τ) (A: Patienten $3.75 \pm 2.09^{\circ}\text{C}$, Kontrollen $9.80 \pm 2.77^{\circ}\text{C}$; A/ τ : Patienten: $1.21 \pm 0.64^{\circ}\text{C}/\text{min}$, Kontrollen $1.96 \pm 0.48^{\circ}\text{C}/\text{min}$).

Die Studie von Proietti et al. (116) konnte durch die tägliche Tadalafil-Therapie eine Verbesserung des PSV-Werts und der erektilen Funktion erreichen (Vergleich zum Ausgangswert: von 21.3 ± 6.4 bis zu 30 ± 7 cm/s und von 13.0 ± 6.8 bis zu 17.0 ± 9.0). Außerdem haben 85% der Patienten über eine Verbesserung der morgendlichen Erektionen berichtet. Nach 12 Wochen war auch eine Senkung des ET1-Plasmaspiegels zu beobachten (von 24 ± 15 bis 9.8 ± 7.4 pg/ml).

Die Studie von Foocharoen et al. (123) hatte gezeigt, dass 72% der ED-Patienten keine Therapie für die ED bekommen haben. In 27.8% der Patienten wurde die ED mit PDE-5-Hemmer therapiert, am häufigsten mit Sildenafil.

Tab.10: Häufigste Symptome der sexuellen Dysfunktion bei Männern

SYMPTOME	URSACHE	THERAPIE
Erektile Dysfunktion	Mikroangiopathie, Proliferation von Bindegewebe und vaskuläre Fibrose im Schwellkörpergewebe, reduzierter arterieller Blutfluss, venookklusive Dysfunktion	Sildenafil Tadalafil
Raynaud-Phänomen und ED	Mikroangiopathie	Felodipin und topisches Nitroglyzerin
Schwere Hautbeteiligung, Atemprobleme, Muskelatrophie	Sklerose, Fibrose	
Depression	als Folge der Impotenz	

4 DISKUSSION

Obwohl es sich um einen sehr intimen und empfindlichen Bereich des Lebens handelt, ist die Sexualität ein wichtiger Teil zwischenmenschlicher Beziehungen. Es ist an der Zeit, dass wir offen über die sexuelle Problematik sprechen können und wir dieses Thema nicht tabuisieren. Die meisten Studien wurden erst nach dem Jahr 2000 publiziert. Dies spricht dafür, dass das Bewußtsein für eine sexuelle Beeinträchtigung und hiermit verbundene Einschränkung der Lebensqualität bei Sklerodermie-Patienten und Patientinnen stetig wächst. Obwohl Frauen häufiger an einer Sklerodermie erkranken als Männer, wurden mehr Studien an Männern durchgeführt. Die Komplexität und multifaktorielle Natur der weiblichen sexuellen Reaktion und weiblicher sexueller Dysfunktion erschwert die Forschung auf diesem Gebiet (133).

Es war problematisch die Studien untereinander zu vergleichen, weil die Studiendesigns verschieden waren und somit ein einheitlicher Vergleich nicht möglich war. Die meisten Studien untersuchten nur kleinere Gruppen, die meisten Studien wiesen zudem keine Kontrollgruppen zum Vergleich der Ergebnisse auf. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, welche nach wie vor als „orphan disease“ eingestuft werden kann, war eine Einschränkung der Fallzahlen der vorliegenden Studien zu erwarten.

Beide Geschlechter zeigten eine negative Auswirkung der Systemischen Sklerose auf die sexuelle Funktion.

Es wurden hohe Prävalenzen der sexuellen Beeinträchtigung bei beiden Geschlechtern beobachtet, bei Männern von 60%-86% (117) (115) (129) (113) (123) (127) (114) und bei Frauen von 32%-70% (130) (124) (125) (120).

Ähnlich zur Messung des Blutflusses bei Männern konnte auch bei Frauen mittels Doppler-Sonographie der Klitoris eine Verringerung der arteriellen Durchblutung festgestellt werden. Es konnte ein erhöhter Widerstand durch mikrovaskuläre und fibrotische Veränderungen der Klitoris erhoben werden. Es wurde vermutet, dass der reduzierte klitorale Blutfluss durch fixierte (verursacht durch die Intima-Fibrose) oder reversible (verursacht durch Vasospasmus) Veränderungen der

Klitoris-Arterie oder auch durch Fibrose der Klitoris mit mikrovaskulären Schäden verursacht wurde (130). Die Beeinträchtigung der Klitoris-Durchblutung sowie erektile Dysfunktion könnten eine Folge der mikrovaskulären Schädigung sein (127) (130).

In vaginalen Gewebeproben von SSc-Patientinnen kommen spezifische histopathologische Merkmale vor. Diese Veränderungen finden sich an der M.elastica interna und Adventitia, es bestehen Zeichen der Media-Hypertrophie, Fibrose und Vaskulitis (111).

Die weibliche sexuelle Dysfunktion (FSD) ist durch anhaltende oder wiederkehrende Abnahme der sexuellen Lust, anhaltende oder wiederkehrende Abnahme der sexuellen Erregung, Dyspareunie und eine Schwierigkeit oder Unfähigkeit einen Orgasmus zu erreichen definiert (134).

In der Studie von Bhaduria et al. hatten 14% der Frauen Schmerzen beim Koitus vor Beginn der SSc und 56% hatten nach Krankheitsbeginn über Dyspareunie geklagt. Es wurde eine signifikante Abnahme in der Anzahl und Intensität der Orgasmen bei SSc-Patientinnen festgestellt. Dies könnte eine Folge der vaskulären Schäden sein (107). Die Beschwerden und Unzufriedenheit beim Koitus können durch vaginale Schleimhautveränderungen verursacht werden (107). Diese Schleimhautveränderungen können zu eingeschränkter Lubrikation führen (133).

In einer anderen Studie hat man mittels FSFI eine Beeinträchtigung der Erregung, Lubrikation und Orgasmus-Fähigkeit bei SSc-Patientinnen entdeckt (120).

Frauen mit Sklerodermie erleben oft spezifische sexuelle Symptome (135). Folgende Symptome können eine negative Auswirkung auf das Sexualleben haben: Spannung und Verdickung der Haut an Hüften, Gesäß und Gliedern, Verengung des Introitus vaginae, vaginale Trockenheit, Gelenkskontrakturen, Muskelschwäche, RP, Schmerzen, Eingeschränkte Hand- und Mundfunktion, Müdigkeit, Sodbrennen (107) (110) (128) (118) (124).

Die SSc-Beteiligung von Händen und Mund kann die Sexualität der Patienten beeinflussen. Die Spannung der Gesichtshaut mit Sklerose der Lippen und die Ulzerationen an deformierten Fingern können zu Schwierigkeiten im Umgang mit Händen und Lippen führen. Diese Beschwerden können Probleme beim Küssen, Cunnilingus oder Fellatio verursachen. Für die beeinträchtigte Händefunktion kann

zu Schwierigkeiten beim Masturbieren oder der Verwendung bestimmter Verhütungsmittel wie Diaphragma führen (107) (135) (128).

Auch psychologische Komponenten können zu eingeschränkter sexueller Funktion und zu sexuellem Leiden beitragen (118) (120). Schouffoer et al. konnten feststellen, dass die sexuelle Funktion und sexuelle Kummer bei Frauen mit Sklerodermie stärker mit psychischen Eigenschaften und nur zu einem geringeren Grad mit krankheitsspezifischen Eigenschaften verbunden ist (120).

Die Entstehung einer SSc-assoziierten ED ist noch ungeklärt. Es scheinen viele Faktoren daran beteiligt zu sein: vaskuläre Veränderungen im Rahmen der Kollagenose, Inflammation mit gesteigerter Immunantwort, eine autonome Neuropathie, Nebenwirkungen der verabreichten Medikamente im Rahmen der Sklerodermie, Schwellkörperfibrose und psychische Beschwerden (115).

Die Impotenz war in allen angeführten Studien ein Frühsymptom bei SSc-Patienten. Es wurde gezeigt, dass sich die ED nach 2.7 ± 1.2 Jahren nach der SSc-Diagnose manifestierte (113). Die frühe Entwicklung von ED deutet darauf hin, dass die Mikrovaskulopathie der Hauptgrund für die Erektionsprobleme sein kann (117). Nowlin et al. haben aufgrund des pathologischen PBI mit Werten < 0.6 den Begriff „vaskulogenische ED“ geprägt (105). Die frühen penilen Gefäßschäden wurden mit der Doppler-Sonographie des Corpus Cavernosus nachgewiesen (109) (114) (116) (122) (127) (129). Diese Ergebnisse zeigten bei SSc-Patienten eine niedrige Sauerstoffsättigung, welche auf arterielle Schädigungen mit reduziertem PSV zurückgeführt werden konnten. Aversa et al. haben festgestellt, dass eine 6-stündige Hypoxie des Ratten-Schwellkörpergewebes zu einer verstärkten Bildung von TGF- β 1 und PDGF führen kann (136). Diese Ergebnisse deuten, dass die Hypoxie des Schwellkörpers durch verminderten Blutfluss auch bei SSc-Patienten zu einer Überexpression von mehreren Genen, welche Matrixmoleküle im inneren des Penis enkodieren, führen kann (114) (137). Rosato beschrieb ein 2-Phasenmodell der Entwicklung einer ED im Rahmen der Sklerodermie: in der ersten Phase kommt es durch reduzierten arteriellen Blutfluss und zu einem penilen Raynaud-Phänomen, wobei es in der zweiten Phase durch hypoxische Schäden zu der Entwicklung von Fibrose mit einer venookklusiven Dysfunktion kommt. Durch die Hypoxie entsteht eine Überexpression der TGF- β 1, PDGF, ET-1 und Rezeptoren des Corpus Cavernosus. Die Hypoxie des Penis stimuliert

dadurch in weiterer Folge die Penis Fibrose, die einen ähnlichen Mechanismus zeigt wie die Fibrose anderer Organen bei Sklerodermie. Der penile Blutfluss ist durch Myointima-Proliferation der kleinen Arterien und zusätzliche Schwellkörper-Fibrose behindert (122) (138) (139) (140).

Die venookklusive Dysfunktion wurde in 5 Studien beschrieben (109) (108) (114) (122) (127).

Im Gegensatz zu atherosklerotischen Veränderungen konnten bei Sklerodermie-Patienten keine pathologischen IMT- und AT-Werte erhoben werden und somit keine frühen atherosklerotischen Veränderungen großer Gefäße festgestellt werden (114) (122) (127). In einer angiographischen Studie von Akram et al. wurde zusätzlich nachgewiesen, dass sich die Prävalenz der koronaren Herzkrankheit in SSc-Patienten nicht von der Kontrollgruppe unterscheidet (141).

Bei SSc-Patienten konnte eine penile Fibrose mit Verdickung der Tunica albuginea mit arteriolären Schaden festgestellt werden (114). Zudem war auch in der Biopsie eine schwere Fibrose des Schwellkörpers mit Stenose und Myointima-Proliferation der mittelgroßen Arterien bei einem SSc-Patienten auffällig. Die klinisch-pathologische Korrelation der Studie von Nehra et al. hat gezeigt, dass die venookklusive Dysfunktion und Verlust der Penislänge Folgen der übermäßigen Akkumulation der extrazellulären Matrix waren. Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass eine Fibrose zur Veno-Okklusion führt und so eine Verringerung der trabekulären fibroelastischen Compliance und den trabekulären glatten Muskeltonus zu Folge hat, was zu einer Einschränkung der neurogenen und endothelial-bedingten Vasomotilität führt (108) (133).

Merla et al. unterstützen mit penilen thermoregulatorischer Dysfunktion bei SSc-Patienten die Hypothese, dass die strukturelle Modifikationen zu einer verringerten Fähigkeit des Wärmeaustausch und Gefäßschäden führen (115).

In 3 Studien wurde eine Abwesenheit von morgendlichen und nächtlichen Erektionen festgestellt. Daraus kann man auf einen organischen und nicht psychischen Ursprung der ED bei SSc schließen (116) (113) (109).

Es gibt mehrere Ansätze um Beschwerden während des Geschlechtsverkehrs zu reduzieren (107) (135). Für die vaginale Trockenheit und Dyspareunie werden

Gleitmittel auf Wasserbasis empfohlen (107) (120) (118) (135) (142). Um warm zu halten und so RP-Episoden zu reduzieren, können extra Decken, Bekleidung und Einstellung der Raumtemperatur helfen (119) (135). Alternative sexuelle Positionen mit Benutzung von Kissen oder ein warmes Bad vor dem Geschlechtsverkehr können Arthralgien vermindern (107) (119) (135) (142). Die Arthralgien und Myalgien können zusätzlich mit Muskelrelaxantien und Antiphlogistika gelindert werden (135) (142). Massagen, Bewegungsübungen oder sanfte Dehnungen können die Steifheit von Haut und Gelenken verbessern und Schmerzen lindern (124). Bei gastrointestinalen Problemen wird angeraten kleinere Mahlzeiten zu essen und die Nahrungsaufnahme vor dem Geschlechtsverkehr zu vermeiden (135) (119). Es wurde empfohlen mit dem Partner offen über die angeführten Probleme zu sprechen und diesen darauf hinzuweisen, was sich angenehm und was sich schmerzhaft anfühlt (135).

In dieser Literaturarbeit konnte die sexuelle Problematik der Systemischen Sklerodermie vorgestellt werden. Es konnte gezeigt werden, dass viele SSc-Patientinnen und Patienten sexuell wesentlich beeinträchtigt sind. Es ist wichtig, dass die Ärzte über die unterschiedlichen sexuellen Probleme bei Sklerodermie gut informiert sind. Dadurch können sie den Patienten mit möglichen therapeutischen Vorschlägen entgegen kommen. Es ist wesentlich, dass die Ärzte Patienten auf das Thema Sexualität ansprechen und ihnen die Möglichkeit geben, mit ihnen darüber zu reden. Dadurch könnte die Qualität der Patientenversorgung verbessert werden (135) (119).

5 ZUSAMMENFASSUNG

Verschiedene Beschwerden bezogen auf die Sexualität sind in den angeführten Studien bei Sklerodermie-PatientInnen festgestellt worden. Die Sexualität der SSc-Patienten und Patientinnen erwies sich als wesentlich durch die Grundkrankheit beeinträchtigt.

Sexuelle Funktionsstörungen sind in beiden Geschlechtern festgestellt worden. Die eingeschränkte Sexualität wurde durch vielfältige Manifestationen beeinflusst, wie Dyspareunie, Hautspannung an Hüften und Gliedern, Gelenkskontrakturen, Muskelschwäche, gastrointestinale Beschwerden, Handfunktionsstörungen, verengter Introitus vaginae, Müdigkeit, oder Depression. Bei Männern konnte als Frühsymptom die erektile Dysfunktion festgestellt werden. Der arterielle Blutfluss im Corpus cavernosum ist bei Sklerodermie reduziert. Zudem führt eine Fibrose des Corpus cavernosum zu einer weiteren Beeinträchtigung der Erektion. Die sexuelle Funktion erscheint zusätzlich aufgrund der mikrovaskulären Schäden und Fibrose, wie sie auch in anderen Organsystemen bei Sklerodermie auftreten, wesentlich beeinträchtigt.

Es ist wichtig, dass der Arzt gut über die sexuellen Einschränkungen der Sklerodermie-Patienten ausgebildet ist und eine informative sowie angenehme Gesprächsatmosphäre schaffen kann, wo er den Patienten gut beraten kann.

6 Literaturverzeichnis

1. Black C. Rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1991; 50: p. 837-838.
2. David M. A case of scleroderma mentioned by Hippocrates in his aphorisms. *Korot*. 1981; 8(1-2): p. 61-63.
3. DeSilva, U., Parish, L.C. Historical approach to scleroderma. *Clinics in Dermatology*. 1994; 12(2): p. 201-205.
4. Curzio C. Dissertation anatomique et pratique sur une maladie de la peau d'une espece fort rare et fort singuliere. 1752.
5. Walker JG, Pope J, Baron M, LeClercq S, Hudson M, Taillefer S, et al. The development of systemic sclerosis classification criteria. *Clin Rheumatol*. 2007; 26: p. 1401-1409.
6. Fantonetti G. Case of general induration of the skin. *Dublin J Med Sci*. 1838; 13: p. 158-159.
7. Gintrac E. Note sur la sclérodemie. *Rev Med Chir (Paris)*. 1847; 2: p. 263.
8. Pasero, G., Marson, P. Hippocrates and rheumatology. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2004; 22: p. 687-689.
9. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1980; 23(5): p. 581-90.
10. Lonzetti, L.S., F. Joyal, et al. Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2001; 44(3): p. 735-6.
11. LeRoy, E.C., C. Black, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J.Rheumatol*. 1988; 15(2): p. 202-5.
12. Chan H.L., Lee Y.S., Hong H.S., Kuo T.T. Anticentromere antibodies (ACA): clinical distribution and disease specificity. *Clin Exp Dermatol*. 1994; 19(4): p. 298-302.
13. Steen V.D., Powell D.L., Medsger T.A. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1988; 31(2): p. 196-203.
14. Hachulla E, Launay D. Diagnosis and Classification of Systemic Sclerosis. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2011; 40: p. 78-83.
15. Genth, E.& Krieg, T. [Systemic sclerosis - diagnosis and classification]. *Z Rheumatol*. 2006; 65: p. 268-274.
16. Distler, O. & Gay, S. [Scleroderma]. *Internist (Berl)*. 2010; 51: p. 30-38.
17. Herold M, Hirschl M, Brodmann M, Karlhofer F, Kiener HP, Lang I, et al. Diagnose und Therapie der systemischen Sklerose. *Consensus*. 2012 April.
18. LeRoy E, Medsger TJ. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001; 28: p. 1573-1576.
19. van den Hoogen F, KD, FJ, JSR, ea. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis:

- an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*. 2013 Nov; 65(11): p. 2737-2747.
20. Chiffлот, H., Fautrel, B., Sordet, C., Chatelus, E. & Sibilia, J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2008; 37: p. 223-235.
 21. Silman AJ. *Epidemiology of the Rheumatic Diseases*. Oxford University Press. 2001.
 22. Mayes M. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003; 29(2): p. 239-54.
 23. Silman AJ. Scleroderma--demographics and survival. *J Rheumatol Suppl*. 1997 Mai;: p. 4858-61.
 24. Silman, A.J., Newman, J. Epidemiology of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 1996 Nov; 8(6): p. 585-9.
 25. Mora GF. Systemic sclerosis: environmental factors. *J Rheumatol*. 2009; 36(11): p. 2383-96.
 26. Abraham, D.J. & Varga, J. Scleroderma: from cell and molecular mechanisms to disease models. *Trends Immunol*. 2005; 26: p. 587-595.
 27. Arnsон Y, et al. The role of infections in the immunopathogenesis of systemic sclerosis -- evidence from serological studies. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1173: p. 627-32.
 28. Lunardi, C., et al. Antibodies against human cytomegalovirus in the pathogenesis of systemic sclerosis: a gene array approach. *PLoS Med*. 2006; 3(1): p. e2.
 29. Neidhart, M., et al. Increased serum levels of antibodies against human cytomegalovirus and prevalence of autoantibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1999; 42(2): p. 389-92.
 30. Arnett, F.C., Cho, M. et al. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum*. 2001; 44(6): p. 1359-62.
 31. Englert, H., Small-McMahon, J., et al. Familial risk estimation in systemic sclerosis. *Aust N Z J Med*. 1999; 29(1): p. 36-41.
 32. Roberts-Thomson, P.J., Jones, M., et al. Scleroderma in South Australia: epidemiological observations of possible pathogenic significance. *Intern Med J*. 2001; 31(4): p. 220-229.
 33. Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo. *Harrisons Innere Medizin*. 18th ed. Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, editors. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2012.
 34. Agarwal, S.K., Tan, F.K. & Arnett, F.C. Genetics and genomic studies in scleroderma (systemic sclerosis). *Rheum Dis Clin North Am*. 2008; 34: p. 17-40.
 35. Artlett, C.M., Smith, J.B., Jimenez, S.A. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med*. 1998; 338(17): p. 1186-91.
 36. Reveille JD. The genetic basis of autoantibody production. *Autoimmun Rev*. 2006; 5: p. 389-398.
 37. Fleischmajer, R., Perlish JS. Capillary alterations in scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. 1980; 2: p. 161-170.
 38. Varga, J., Abraham, D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest*. 2007; 117(3): p. 557-567.
 39. Kahaleh, M.B., Sherer, G.K., LeRoy E.C. Endothelial injury in scleroderma. *J Exp Med*. 1979; 149: p. 1326-1335.

40. Distler, J.H., Kalden, J.R., Gray, S., Distler, O. Vascular changes in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Z Rheumatol.* 2004; 63: p. 446-450.
41. Distler, J.H., Gay, S., Distler, O. Angiogenesis and vasculogenesis in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45(3): p. iii26-27.
42. Kahaleh MB. Raynaud phenomenon and the vascular disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2004; 16(6): p. 718-722.
43. Chizzolini C. Update on pathophysiology of scleroderma with special reference to immunoinflammatory events. *Ann Med.* 2007; 39: p. 42-53.
44. Eckes, B., Hunzelmann, N., Moinzadeh, P., Krieg, T. Scleroderma--news to tell. *Arch Dermatol Res.* 2007; 299(3): p. 139-144.
45. Koenig, M., Dieudé, M., Senécal, J.L. Predictive value of antinuclear autoantibodies: the lessons of the systemic sclerosis autoantibodies. *Autoimmun Rev.* 2008; 7(8): p. 588-593.
46. Ferri, C., Valentini, G., Cozzi, F., et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore).* 2002; 81(2): p. 139-153.
47. Hesselstrand, R., Scheja, A., Shen, G.Q., Wiik, A., Akesson, A. The association of antinuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2003; 42(4): p. 534-540.
48. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: Predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol.* 2010; 37(1): p. 42-53.
49. Roumm, A.D., Whiteside, T.L., Medsger, T.A.Jr., Rodnan, G.P. Lymphocytes in the skin of patients with progressive systemic sclerosis. Quantification, subtyping, and clinical correlations. *Arthritis Rheum.* 1984; 27: p. 645-653.
50. Hasegawa, M., Fujimoto, M., Kikuchi, K., Takehara, K. Elevated serum levels of interleukin 4 (IL-4), IL-10 and IL-13 in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1997; 24: p. 328-332.
51. Denton, C.P., Black, C.M., Abraham, D.J. Mechanisms and consequences of fibrosis in systemic sclerosis. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2006; 2: p. 134-144.
52. Varga, J., Bashey, R.I. Regulation of connective tissue synthesis in systemic sclerosis. *Int Rev Immunol.* 1995; 12: p. 187-199.
53. Abraham, D.J., Eckes, B., Rajkumar, V., Krieg, T. New developments in fibroblast and myofibroblast biology: implications for fibrosis and scleroderma. *Curr Rheumatol Rep.* 2007; 9: p. 136-143.
54. Desmouliere, A., Chaponnier, C., Gabbiani, G. Tissue repair, contraction, and the myofibroblast. *Wound Repair Regen.* 2005; 13: p. 7-12.
55. Gabrielli, A., Avvedimento, E.V., Krieg, T. Scleroderma. *N Engl J Med.* 2009; 360: p. 1989-2003.
56. Rajkumar, V.S. et al. Shared expression of phenotypic markers in systemic sclerosis indicates a convergence of pericytes and fibroblasts to a myofibroblast lineage in fibrosis. *Arthritis Res Ther.* 2005; 7: p. 1113-1123.
57. Baroni, S.S., Sentillo, M., Bevilacqua, F., Luchetti, M., Spadoni, T., Mancini, M., et al. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med.* 2006; 354(25): p. 2667-76.
58. Gilliland B. Systemic sclerosis (scleroderma) and related disorders. In Kasper D, Fauci A, Longo D, Braunwald E, editors. *Harrison's Principles of Internal*

- Medicine. 16th ed.: McGraw-Hill; 2005. p. 1979-1990.
59. Forschung AD. Klinik der progressiven systemischen Sklerodermie (PSS). *Hautarzt*. 1986; 37: p. 320-324.
 60. Gupta RA, Fiorentino D. Localized scleroderma and systemic sclerosis: Is there a connection? *Connective Tissue Diseases. Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2007; 21(6): p. 1025-1036.
 61. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Nailfold video-capillaroscopy in systemic sclerosis. *Z Rheumatol*. 2004; 63: p. 457-462.
 62. Fritsch P. *Dermatologie und Venerologie Heidelberg*, Berlin, New York: Springer Verlag; 2003.
 63. Altmeyer P, Bacharach-Buhles M. *Enzyklopädie der Dermatologie Heidelberg*, Berlin, New York: Springer Verlag; 1994.
 64. Cutolo M, Sulli A, Smith V. Assessing microvascular changes in systemic sclerosis diagnosis and management. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010 Oct; 6: p. 578-587.
 65. Heine J. Über ein eigenartiges Krankheitsbild von diffuser Sklerosis der Haut und innerer Organe. *Virchows Arch*. 1926; 262(2): p. 351-382.
 66. Weiss, S., Stead, E., Warren, J. Scleroderma Heart Disease, with a consideration of certain other visceral manifestations of scleroderma. *Arch Intern Med*. 1943; 71(6): p. 749-776.
 67. Champion HC. The Heart in Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008; 34(1): p. 181-190.
 68. Medsger TA J. Systemic sclerosis (scleroderma): clinical aspects. In Koopman W, editor. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1590-1624.
 69. Meune, C., Vignaux, O., Kahan, E., et al. eart involvement in systemic sclerosis: evolving concept and diagnostic methodologies. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010; 103: p. 46-52.
 70. Desai, C.S., Lee, D.C., Shah, S.J. Systemic sclerosis and the heart: current diagnosis and management. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23(6): p. 545-554.
 71. Karabay, C.Y., Karaahmet, T., Tigen, K. Cardiovascular involvement in patients with systemic sclerosis: insights from electromechanical characteristics of the heart. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2011; 11: p. 643-647.
 72. Follansbee, W.P., Miller, T.R., Curtiss, E.I., Orié, J.E., Bernstein, R.L., Kiernan, J.M., et al. A controlled clinicopathologic study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol*. 1990; 17: p. 656-662.
 73. Kostis, J.B., Seibold, J.R., Turkevich, D., Masi, A.T., Grau, R.G., Medsger, T.A.Jr., et al. Prognostic importance of cardiac arrhythmias in systemic sclerosis. *Am J Med*. 1988; 84: p. 1007-1015.
 74. Clements, P.J., Furst, D.E., Cabeen, W., Tashkin, D., Paulus, H.E., Roberts, N. The relationship arrhythmias and conduction disturbances to other manifestations of cardiopulmonary disease in progressive systemic sclerosis (PSS). *Am J Med*. 1981; 71: p. 38-46.
 75. Bulkley, BH, Ridolfi, RL, Salyer, WR, Hutchins, GM. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis: a cause of cardiac dysfunction. *Circulation*. 1976; 53(3): p. 483-490.
 76. Mukerjee, D., StGeorge, D., Coleiro, B., et al. Prevalence and outcome in systemic

- sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62(11): p. 1088-1093.
77. Murata, I., Kihara, H., Shinohara, S., Ito, K. Echocardiographic evaluation of pulmonary arterial hypertension in patients with progressive systemic sclerosis and related syndromes. *Jpn Circ J.* 1992; 56: p. 983-991.
 78. Battle, R.W., Davitt, M.A., Cooper, S.M., Buckley, L.M., Leib, E.S., Beglin, P.A., et al. Prevalence of pulmonary hypertension in limited and diffuse scleroderma. *Chest.* 1996; 110: p. 1515-1519.
 79. Schachna, L., Wigley, F.M., Chang, B., White, B., Wise, R.A., Gelber, A.C. Age and risk of pulmonary hypertension in scleroderma. *Chest.* 2003; 124: p. 2098-2104.
 80. MacGregor, A.J., Canavan, R., Knight, C., Denton, C.P., Davar, J., Coghlan, J., et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology (Oxford).* 2001; 40: p. 453-459.
 81. Maione, S., Cuomo, G., Giunta, A., Tanturri de Horatio, L., La Montagna, G., Manguso, F., et al. Echocardiographic alterations in systemic sclerosis: a longitudinal study. *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 34: p. 721-727.
 82. Lubitz, S.A., Goldbarg, S.H., Mehta, D. Sudden cardiac death in infiltrative cardiomyopathies: sarcoidosis, scleroderma, amyloidosis, hemochromatosis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008; 51: p. 58-73.
 83. White B, Moore WC, Wigley FM, Xiao HQ, Wise RA. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med.* 2000; 132: p. 947-54.
 84. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: p. 1283-1289.
 85. Mittag M, Haustein UF. Systemic scleroderma-prognosis determined by internal manifestations. *Hautarzt.* 1998; 49: p. 545-551.
 86. Humbert, M., Sitbon, O., Chaouat, A., et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173(9): p. 1023-1030.
 87. Simonneau, G., Robbins, I.M., Beghetti, M., et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54(suppl 1): p. 43-54.
 88. Nagai Y, Yamanka M, Hashimoto C, Nakano A, Hasegawa A, Tanaka Y. Autopsy case of systemic sclerosis with severe pulmonary hypertension. *The Journal of Dermatology.* 2007; 34(11): p. 769-772.
 89. Ferri, C., Giuggioli, D., Sebastiani, M., Colaci, M., Emdin, M. Heart involvement and systemic sclerosis. *Lupus.* 2005; 14(9): p. 702-707.
 90. Coghlan, J.G., Mukerjee, D. The heart and pulmonary vasculature in scleroderma: clinical features and pathobiology. *Curr Opin Rheumatol.* 2001; 13: p. 495-499.
 91. Allanore, Y., Borderie, D., Avouac, J., et al. High NT-pro brain natriuretic peptide and low carbon monoxide lung diffusion capacity are independent predictors of the occurrence of pre-capillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: p. 284-291.
 92. Sjogren R. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1994 Sep; 37(9): p. 1265-82.
 93. Lopez-Ovejero JA, Saal SD, D'Angelo WA. Reversal of vascular and renal crises of scleroderma by oral angiotensin-converting-enzyme blockade. *N Engl J Med.* 1979;

- 300: p. 1417-9.
94. Prisant LM, Loebel DH, Mulloy LL. Scleroderma renal crisis. *J Clin Hypertens*. 2003; 5: p. 168-170.
 95. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003; 29: p. 315-333.
 96. Hoyer J. Hypertonie in Klinik und Praxis Lenz T, editor. Stuttgart: Schattauer; 2008.
 97. Stallmach T, Klöppel G, Roth J, Spinass GA. Pathologie. 4th ed. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, editors. München: Urban & Fischer; 2008.
 98. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *Q J Med*. 2007; 100: p. 485-94.
 99. Steen VD, Mayes MD, Merkel PA. Assessment of kidney involvement. *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 21: p. 29-31.
 100. Demarco PJ, Weisman MH, Seibold JR:ea. Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: p. 2983-2989.
 101. Steen VD, Medsger TAJ. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med*. 2000; 133: p. 600-603.
 102. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Indian J Med Sci*. 2007; 61: p. 71-2.
 103. Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, Müller-Ladner U. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology*. 2009; 48(suppl 3): p. iii32-iii35.
 104. Lally E, Jimenez S. Impotence in progressively systemic sclerosis. *Ann Intern Med*. 1981 Aug; 95(2): p. 150-3.
 105. Nowlin N, Brick J, Weaver D, Wilson D, Judd H, Lu J, et al. Impotence in scleroderma. *Ann Intern Med*. 1986 Jun; 104(6): p. 794-8.
 106. Rossman B, Zorogniotti A. Progressive systemic sclerosis (scleroderma) and impotence. *Urology*. 1989 Mar; 33(3): p. 189-92.
 107. Bhadauria S, Moser D, Clements P, Singh R, Lachenbruch P, Pitkin R, et al. Genital tract abnormalities and female sexual function impairment in systemic sclerosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Feb; 172(2 Pt 1): p. 580-7.
 108. Nehra A, Hall S, Basile G, Bertero E, Moreland R, Toselli P, et al. Systemic sclerosis and impotence: a clinicopathological correlation. *J Urol*. 1995 Apr; 153(4): p. 1140-6.
 109. Lotfi M, Varga J, Hirsch I. Erectile dysfunction in systemic sclerosis. *Urology*. 1995 May; 45(5): p. 879-81.
 110. Sampaio-Barros P, Samara A, Marques Neto J. Gynaecologic History in Systemic Sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2000; 19(3): p. 184-7.
 111. Doss B, Qureshi F, Mayes M, Jacques S. Vascular and connective tissue histopathologic alterations of the female lower genital tract in scleroderma. *J Rheumatol*. 2002 Jul; 29(7): p. 1384-7.
 112. Johnson S, Iazzetta J, Dewar C. Severe Raynaud's phenomenon with yohimbine therapy for erectile dysfunction. *J Rheumatol*. 2003 Nov; 30(11): p. 2503-5.
 113. Hong P, Pope J, Ouimet J, Rullan E, Seibold J. Erectile dysfunction associated with scleroderma: a case-control study of men with scleroderma and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004 Mar; 31(3): p. 508-13.
 114. Aversa A, Proietti M, Bruzziches R, Salsano F, Spera G. The penile vasculature in systemic sclerosis: A duplex ultrasound study. *J Sex Med*. 2006 May; 3(3): p. 554-8.
 115. Merla A, Romani G, Tangherlini A, Di Romualdo S, Proietti M, Rosato E, et al.

- Penile cutaneous temperature in systemic sclerosis: a thermal imaging study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007 Jan-Mar; 20(1): p. 139-44.
116. Proietti M, Aversa A, Letizia C, Rossi C, Menghi G, Bruzziches R, et al. Erectile dysfunction in systemic sclerosis: Effects of longterm inhibition of phosphodiesterase type-5 on erectile function and plasma endothelin-1 levels. *J Rheumatol*. 2007 Aug; 34(8): p. 1712-7.
 117. Ostojic P, Damjanov N. The impact of depression, microvasculopathy, and fibrosis on development of erectile dysfunction in men with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2007 Oct; 26(10): p. 1671-4.
 118. Impens A, Rothman J, Schioppa E, Cole J, Dang J, Gendrano N, et al. Sexual activity and functioning in female scleroderma patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 May-Jun; 27(3 Suppl. 54): p. 38-43.
 119. Knafo R, Thombs B, Jewett L, Hudson M, Wigley F, Haythornthwaite J. (Not) talking about sex: a systematic comparison of sexual impairment in women with systemic sclerosis and other chronic disease samples. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Oct; 48(10): p. 1300-3.
 120. Schouffoer A, van der Marel J, Ter Kuile M, Weijnenborg P, Voskuyl A, Vliet Vlieland C, et al. Impaired sexual function in women with systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum*. 2009 Nov; 61(11): p. 1601-8.
 121. Knafo R, Haythornthwaite A, Heinberg L, Wigley F, Thombs B. The association of body image dissatisfaction and pain with reduced sexual function in women with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jun; 50(6): p. 1125-30.
 122. Rosato E, Aversa A, Molinaro I, Pisarri S, Spera G, Salsano F. Erectile dysfunction of sclerodermic patients correlates with digital vascular damage. *Eur J Intern Med*. 2011 Jun; 22(3): p. 318-21.
 123. Foocharoen C, Tyndall A, Hachulla E, Rosato E, Allanore Yea. Erectile dysfunction is frequent in systemic sclerosis and associated with severe disease: a study of the EULAR Scleroderma Trial and Research group. *Arthritis Res Ther*. 2012 Feb; 14(1): p. R37.
 124. Levis B, Hudson M, Knafo R, Baron M, Nielson W, Hill M, et al. Rates and correlates of sexual activity and impairment among women with systemic sclerosis. *Arthritis Care Res*. 2012 Mar; 64(3): p. 340-50.
 125. Levis B, Burri A, Hudson M, Baron M, Thombs BC. Sexual activity and impairment in women with systemic sclerosis compared to women from a general population sample. *PLoS ONE*. 2012 Dec; 7(12): p. e52129.
 126. Ferreira C, da Mota L, Oliveira A, de Carvalho J, Lima R, Simaan C, et al. Frequency of sexual dysfunction in women with rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol*. 2013 Feb; 53(1): p. 35-46.
 127. Rosato E, Barbano B, Gigante A, Aversa A, Cianci R, Molinaro I, et al. Erectile dysfunction, endothelium dysfunction, and microvascular damage in patients with systemic sclerosis. *J Sex Med*. 2013 May; 10(5): p. 1380-8.
 128. Maddali Bongi S, Del Rosso A, Mikhaylova S, Baccini M, Matucci Cerinic M. Sexual function in Italian women with systemic sclerosis is affected by disease-related and psychological concerns. *J Rheumatol*. 2013 Oct; 40(10): p. 1697-705.
 129. Rosato E, Barbano B, Gigante A, Cianci R, Molinaro I, Quarta S, et al. Doppler ultrasound study of penis in men with systemic sclerosis: a correlation with Doppler indices of renal and digital arteries. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013 Oct-Dec;

- 26(4): p. 1007-11.
130. Rosato E, Gigante A, Barbano B, La Marra F, Molinaro I, Quarta S, et al. Clitoral blood flow in systemic sclerosis women: correlation with disease clinical variables and female sexual dysfunction. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Dec; 52(12): p. 2238-42.
 131. Keck A, Foocharoen C, Rosato E, Smith V, Allanore Yea. Nailfold capillary abnormalities in erectile dysfunction of systemic sclerosis: a EUSTAR group analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Apr; 53(4): p. 639-43.
 132. Cappelleri J, Rosen R. The Sexual Health Inventory for Men (SHIM): a 5-Year Review of Research and Clinical Experience. *Int J Impot Res*. 2005; 17(4): p. 307-319.
 133. Impens A, Seibold J. Vascular Alterations and Sexual Function in Systemic Sclerosis. *International Journal of Rheumatology*. 2010; 2010: p. 5 pages.
 134. Basson R, Berman J, Berman j. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *Journal of Urology*. 2000; 163(3): p. 888-893.
 135. Saad S, Behrendt A. Scleroderma and Sexuality. *The Journal of Sex Research*. 1996; 33(3): p. 215-220.
 136. Aversa A, Basciani S, Visca P, Arizzi M, Gnessi L, Frajese G, et al. Platelet-derived growth factor (PDGF) and PDGF receptors in rat corpus cavernosum: Changes in expression after transient in vivo hypoxia. *J Endocrinol*. 2001; 170: p. 395-402.
 137. Johnson S, Dewar C. Erectile dysfunction and scleroderma. *J Rheumatol*. 2004; 31: p. 2091.
 138. Walker U, Tyndall A, Ruszat R. Erectile dysfunction in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: p. 1083-5.
 139. Faller D. Endothelial cell responses to hypoxic stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1999; 26: p. 74-84.
 140. Granchi s, Vannelli G, Vignozzi I, Crescioli C, Ferruzzi P, Mancina Rea. Expression and regulation of endothelin-1 and its receptors in human penile smooth muscle cells. *Mol Hum Reprod*. 2002; 8: p. 1053-64.
 141. Akram M, Handler C, Williams M, al. e. Angiographically proven coronary artery disease in scleroderma. *Rheumatology*. 2006; 45(11): p. 1395-1398.
 142. Anderson E, Triplett L, Nietert P, Brown A. Sexual function among women with connective tissue disease. *Curr Rheumatol Rev*. 2009; 5: p. 126-132.
 143. Jablonska, S. and Blaszyk, M. Scleromyositis (scleroderma / polimyositis overlap) is an entity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004; 18(3): p. 265-6.