Diplomarbeit

Welchen Stellenwert haben Antiphospholipid Antikörper bei Raynaud Phänomen?

eingereicht von

Niklas Schönegger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinische Abteilung für Angiologie

unter der Anleitung von

Priv.Doz. Dr. med. univ. Franz Hafner

und

Ass.Dr.med. univ. Gerald Hackl

Graz, am 09.07.2016

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 09.07.2016 Niklas Schönegger eh.

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meinen Betreuern für die Unterstützung bei dieser besonderen Herausforderung am Ende meines Studiums bedanken. Besonders Priv.Doz. Franz Hafner hatte durch seine geduldige und sowohl menschliche als auch wissenschaftlich motivierende Art und Weise großen Anteil an der Vollendung dieser Arbeit.

Ein weiteres großes Dankeschön gebührt meiner Familie, die mir durch ihre Unterstützung stets alle Möglichkeiten eröffnet hat und immer ein offenes Ohr für meine Anliegen hatte. Ebenso möchte ich meiner Freundin danken, die mich auch in den schwierigsten Lagen immer verständnisvoll unterstützt hat.

Zusammenfassung

Einführung:

Das Raynaud Phänomen ist eine relativ häufige Erkrankung und manifestiert sich an den Akren, vor allem an den Fingern. Gekennzeichnet ist das Raynaud Phänomen durch Abblassung, gefolgt von zyanotischer Verfärbung und einer Phase der Hyperämie, oft begleitet von Schmerzen oder Parästhesien. Es kommt isoliert als primäre Form, so wie auch im Rahmen von systemischen Erkrankungen, zumeist Kollagenosen, vor und wird zumeist von Kälte oder emotionalem Stress ausgelöst. Der Begriff Antiphospholipid Antikörper beschreibt eine Gruppe von Antikörpern mit gerinnungsaktiven Eigenschaften, die ebenfalls entweder primär oder im Rahmen von ursächlichen Grunderkrankungen wie Kollagenosen auftreten.

Zu beiden Themengebieten gibt es eine Vielzahl an Studien und Literatur, doch welchen Stellenwert die Bestimmung von Antiphospholipid Antikörpern beim Raynaud Phänomen hat, wurde bisher wenig hinterfragt.

Methoden:

Für diese Arbeit wurden Daten von 250 PatientInnen neu erhoben und mit der bestehenden Datenbank der klinischen Abteilung für Angiologie der medizinischen Universität Graz zusammengeführt. Die erhobenen klinischen Charakteristika und die Laborwerte von insgesamt 919 PatientInnen, die sich an der Abteilung in Nachsorge befinden, wurden im Rahmen unserer retrospektiven Datenanalyse auf Unterschiede in der Raynaud Symptomatik, in Abhängigkeit von Vorhandensein oder Fehlen von Antiphospholipid Antikörpern untersucht. Des Weiteren wurde die Häufigkeit des Auftretens von Antiphospholipid Antikörpern bei PatientInnen mit Raynaud Syndrom erhoben. Hierbei wurden nur PatientInnen mit primärem Raynaud Syndrom und sekundärem Raynaud Syndrom bei definitiver Diagnose einer Kollagenose einbezogen. Ausgeschlossen wurde alle PatientInnen bei denen keine Bestimmung der Antiphospholipid Antikörper durchgeführt wurde und jene, bei denen zu wenig Daten über die Raynaud Symptomatik vorlagen, was insgesamt zu einer Studienpopulation von 237 PatientInnen geführt hat.

Ergebnisse:

Die Häufigkeit von Antiphospholipid Antikörpern in der Studienpopulation betrug 10,5%. In der Subgruppe mit primärem Raynaud Syndrom betrug die Häufigkeit 8,7% und bei jenen PatientInnen mit Kollagenose 15,8%.

Signifikante Unterschiede in der Symptomatik, was Farbveränderungen, mehrphasige Manifestation, Befall der oberen oder unteren Extremität oder des Daumens und beidseitiges Auftreten von Raynaud Episoden betrifft, konnten weder für die Gesamtpopulation noch für eine der Subgruppen festgestellt werden.

Signifikante Unterschiede zeigten sich beim Auftreten von akralen Nekrosen. Diese waren in der Subgruppe von PatientInnen mit Kollagenose und positivem Antiphospholipid Antikörper Nachweis (33,3%) signifikant häufiger als bei jenen PatientInnen mit Kollagenose ohne Antikörpernachweis (7,8%) (p=0,030).

Diskussion:

In unserer Studie konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Raynaud Symptomatik zwischen Patientinnen und Patienten mit und ohne Antiphospholipid Antikörper festgestellt werden. Dies betrifft sowohl die gesamte Studienpopulation, sowie auch die Subgruppen von PatientInnen mit primärem Raynaud Phänomen und Kollagenose.

Ein signifikanter Unterschied, der festgestellt werden konnte, ist das häufigere Auftreten von akralen Nekrosen bei PatientInnen mit Kollagenose und positivem Nachweis von Antiphospholipid Antikörpern. In dieser Gruppe entwickelten 33,3% (4/12 PatientInnen) eine akrale Nekrose, während solche PatientInnen mit Kollagenose ohne Antikörper nur in 7,8% (5/64) eine solche entwickelten.

Dies könnte in Zukunft zur Risikostratifizierung von PatientInnen mit Kollagenose genutzt werden, um solche Individuen, die Gefahr laufen eine akrale Nekrose zu entwickeln, möglichst früh zu identifizieren und gegebenenfalls frühzeitig therapeutisch gegenzusteuern. Um dies zu bestätigen sind jedoch noch weitere Studien nötig.

Abstract

Introduction:

Raynaud's phenomenon is a frequent vascular disorder, characterized by episodic discoloration with pallor, cyanosis and rubor often accompanied by pain or paresthesia, and mostly affecting fingers or toes. Attacks are triggered by emotional stress or cold temperatures. Raynaud´s Phenomenon is separated into a primary form, without underlying disease and a secondary form with an underlying disease, mostly associated with connective tissue diseases like scleroderma.

The term "antiphospholipid antibodies" describes a group of antibodies, that has an influence on blood coagulation. Antiphospholipid antibodies can be present primary without associated disease or secondary with an underlying disease, most commonly with connective tissue diseases. There are a lot of studies and literature investigating both of these topics, but there is little information about the role of antiphospholipid antibodies in Raynaud's Syndrome. The aim of this study was to evaluate any differences in signs and symptoms of patients with Raynaud syndrome, depending on the presence of antiphospholipid antibodies.

Materials and Methods:

In this retrospective study we collected the clinical data and laboratory measurements of 250 patients from the department of Angiology at the medical university of Graz. We merged that data with the department's database and got a sample size of 919 patients with diagnosed Raynaud´s Syndrome. Before we could analyze the data, we had to exclude all patients without at least one measurement of all three antiphospholipid antibodies and all patients who were lack of data connected with their Raynaud symptoms. Additionally we only included patients with primary Raynaud syndrome or definitive connective tissue disease. Finally, we could include 237 for statistical calculations.

Results:

The frequency of antiphospholipid antibodies in the whole sample was 10.5%, 8.7% for patients with primary Raynaud Syndrome and 15.8% for patients with connective tissue disease.

As we investigated the clinical symptoms in patients with and without antiphospholipid antibodies, we could not find any statistical differences between these groups, neither in patients with primary Raynaud Syndrome nor in patients with connective tissue disease.

In a subgroup of patients with connective tissue disease we found a significant higher rate of acral necroses if they had been tested positive for antiphospholipid antibodies (4/12) compared to those who had not been tested positive (5/64 patients; p=0,030).

Discussion:

As mentioned above, we couldn't find any significant differences in Raynaud symptoms of patients with or without antiphospholipid antibodies.

The statistical significant higher prevalence of acral necroses among patients with connective tissue disease and antiphospholipid antibodies (4/12 patients) compared to patients with connective tissue disease without antibodies (5/64) could be a marker to identify those patients at risk to develop acral necroses, which might influence the treatment. In this way we would be able to adapt therapy in the future. However, there are more studies needed to confirm our results to draw definitely conclusions for diagnosis and therapy.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung IV

Abstract VI

Abkürzungsverzeichnis XI

Abbildungsverzeichnis XII

Tabellenverzeichnis XIV

1. Raynaud Phänomen 1

1.1. Definition 1

1.2. Historisches 1

1.3. Epidemiologie 2

1.4. Pathogenese 3

1.4.1. Vaskuläre: 3

1.4.2. Neuronal: 5

1.4.3. Intravaskuläre: 6

1.5. Klinisches Erscheinungsbild 7

1.5.1. Einteilung in primäres und sekundäres Raynaud Phänomen 8

1.5.2. Verlauf 10

1.6. Differentialdiagnosen 11

1.6.1. Akrozyanose 11

1.6.2. Erythromelalgie 12

1.6.3. Fingerapoplexie 12

1.6.4. Perniones 12

1.6.5. Embolien „Blue toe syndrome“ 13

1.6.6. Chemotherapie induzierte akralen Erytheme 13

1.7. Diagnostik 13

1.7.1. Anamnese und klinische Untersuchung 14

1.7.2. Weiterführende Untersuchungen 15

1.8. Therapie 17
1.8.1. Nicht medikamentöse Therapie 17
1.8.2. Medikamentöse Therapie 18
1.8.3. Chirurgische Therapie 23
2. Antiphospholipid Antikörper 24
2.1. Historisches 24
2.2. Antikörper 24
2.2.1. Lupus Antikoagulans 25
2.2.2. Anti-Cardiolipin Antikörper 26
2.2.3. β_2 Glykoprotein-I Antikörper 26
2.3. Klinische Manifestation: Das Antiphospholipid Antikörper-Syndrom 27
2.3.1. Diagnose 30
2.3.1. Therapie 31
3. Material und Methoden 33
3.1. Das Studienziel 33
3.2. Die Datenerhebung 33
3.3. Statistische Analyse 35
3.4. Literaturrecherche 35
4. Ergebnisse 36
4.1. Ein- und Ausschlusskriterien 36
4.2. Die Charakteristika des Patientenkollektivs 36
4.3. Stellenwert von Antiphospholipid Antikörpern beim Raynaud Phänomen .. 45
4.3.1. Unterschiede zwischen PatientInnen mit und ohne Antiphospholipid Antikörper 45
4.3.2. Antiphospholipid Antikörper beim primären Raynaud Syndrom 51
4.3.3. Antiphospholipid Antikörper bei Kollagenosen 54
5. Diskussion und Limitationen 57

5.1. Unterschiede in der Symptomatik des Raynaud Syndroms in Anhängigkeit vom Vorhandensein von Antiphospholipid Antikörpern 57

5.2. Unterschiede in der Symptomatik des Raynaud Syndroms bei PatientInnen mit primärem Raynaud Syndrom in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Antiphospholipid Antikörpern..... 59

5.3. Unterschiede des Raynaud Syndroms bei PatientInnen mit Kollagenose in Anhängigkeit vom Vorhandensein von Antiphospholipid Antikörpern..... 59

5.4. Schlussfolgerungen und Limitationen..... 60

6. Literaturverzeichnis 62

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin converting enzyme
ACL	Anticardiolipin Antikörper
AK	Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
APL	Antiphospholipid
APS	Antiphospholipid Antikörper Syndrom
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARDS	Acute respiratory distress syndrom
ASS	Acetylsalicylsäure
B2GPI	β_2 Glykoprotein-I
bzw.	beziehungsweise
CAPS	Katastrophales Antiphospholipid Antikörper Syndrom
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CGRP	Calcitonin Gene Related Peptide
CMV	Cytomegalievirus
CREST	Calcinosis cutis, Raynaud, Ösophagusmotilitätsstörung, Sklerodaktylie, Teleangiektasien (Sonderform der Sklerodermie)
CRP	C-reaktives Protein
CTD	Connective tissue disease, Kollagenose
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
dRVVT	Dilute Russel viper venom test
EBV	Epstein Barr Virus
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
GÖR	Gastroösophagealer Reflux
HELLP	Haemolysis, Elevated liver enzyme levels, low ptelet count
HIV	Humanes immundefizienz Virus
HUS	Hämolytisch Urämisches Syndrom
HWS	Halswirbelsäule
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
INR	International Normalized Ratio
KM	Kapillarmikroskopie
LA	Lupus Antikoagulans
MAPS	Mikroangiopathisches Antiphospholipid Antikörper Syndrom
MeSH	Medical subject heading
MRT	Magnetresonanztomographie
NIDDM	Non insulin dependent diabetes mellitus
NMH	Niedermolekulares Heparin
NO	Stickstoffmonoxid
OAK	Orale Antikoagulation
PAE	Pulmonalarterienembolie

PDE-5	Phosphodiesterase 5
PGE1	Prostaglandin E1
RCS	Raynaud Condition Score
ROCK	Rho-assoziierte Kinasen
RP	Raynaud Phänomen
SLE	Systemischer Lupus Erythematodes
SSc	Systemische Sklerose, Sklerodermie
SSRI	Selektiver Serotonin Reuptake Inhibitor
Tab.	Tabelle
TIA	transitorische ischämische Attacke
TTP	Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura
TVT	Tiefe Venenthrombose
VDRL	Veneral disease research laboratory
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abb.1. Pathophysiologie des Raynaud Phänomens 7
Abb. 2. Scharf begrenzte Abblassung bei einem Patienten mit Raynaud Syndrom ... 7
Abb. 3. Akrale Ulzeration (links) sowie „puffy fingers“ bei Patientinnen mit Systemischer Sklerose 15
Abb. 4. Gegenüberstellung einer normalen Nagelfalzkapillarmikroskopie(links) mit einem frühen Befallsmuster bei Sklerodermie mit Kapillardilatation und reduzierter Dichte(rechts). 16
Abb. 5. Häufigste klinische Manifestationen eines APS im Zeitraum von 10 Jahren modifiziert nach (60) 29
Abb. 6. Häufigkeiten kapillarmikroskopischer Veränderungen je nach Geschlecht. . 42
Abb. 7. Relative Häufigkeiten der Antikörperpositivität im Vergleich zwischen Männern und Frauen 44
Abb. 8. Kapillarmikroskopische Veränderungen in Abhängigkeit vom Antikörperstatus. 50
Abb. 9. Verfärbungsmuster der Akren während des Raynaud Phänomens bei PatientInnen mit primärem Raynaud Syndrom mit und ohne Antiphospholipid Antikörper. 53
Abb. 10. Verfärbungsmuster der Akren während des Raynaud Phänomens bei PatientInnen mit gesicherter Kollagenose mit und ohne Antiphospholipid Antikörper 56

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Übersicht über die Prävalenz des Raynaud Phänomens 3
Tab. 2: Übersicht über mögliche Auslöser eines sekundären Raynaud Phänomens . 8
Tab.3. Hinweise zur Unterscheidung zwischen primärem und sekundärem Raynaud Syndrom 10
Tab. 4.: Kriterien zur Diagnosestellung des Raynaud Phänomens..... 14
Tab. 5. Übersicht über die zur Verfügung stehenden Medikamente zur Therapie des Raynaud Phänomens 23
Tab. 6. Häufigkeit von nicht gynäkologischen Initialsymptomen von PatientInnen mit APS 28
Tab. 7. Klassifikationskriterien für das Antiphospholipid Syndrom..... 30
Tab. 8. Erhobene Parameter 33
Tab. 9. Charakteristika des RP im Kollektiv abhängig von den Geschlechtern 38
Tab. 10. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Medikation des Studienkollektivs..... 40
Tab. 11. Häufigkeit von mit Kollagenosen assoziierten Symptomen im Kollektiv und deren Verteilung über die Geschlechter 41
Tab. 12. Antikörperstatus des Studienkollektivs. 43
Tab. 13. Charakteristika des RP bei PatientInnen ohne und mit Antiphospholipid Antikörper. 46
Tab. 14. Kardiovaskuläre Risikofaktoren, Medikation und Begleiterkrankungen der PatientInnen mit und ohne Antikörper. 48
Tab. 15. Unterschiede in der Kollagenosen assoziierten Symptomatik je nach Antikörperstatus..... 49
Tab. 16. Unterschiede zwischen PatientInnen mit primärem Raynaud Syndrom mit Antiphospholipid Antikörpern und ohne Antiphospholipid Antikörper..... 52
Tab. 17. Unterschiede zwischen PatientInnen mit gesicherter Kollagenose mit Antiphospholipid Antikörpern und ohne Antiphospholipid Antikörper..... 55
Tab. 18. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen PatientInnen mit und ohne nachweisbare Antiphospholipid Antikörper. 58
Tab. 20. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen PatientInnen mit gesicherter Kollagenose mit und ohne nachweisbare Antiphospholipid Antikörper..... 60

1. Raynaud Phänomen

1.1. Definition

Das Raynaud Syndrom ist gekennzeichnet durch eine anfallsartig auftretende, scharf begrenzte Abblassung mit darauffolgender livider und rötlicher Verfärbung der Akren. In der Mehrzahl der Fälle ist diesem eine funktionelle Störung ungeklärter Pathophysiologie zugrundeliegend. Im Gegensatz zum primären Raynaud Syndrom mit ungeklärter Ätiologie, ist das sekundäre Raynaud Syndrom mit einer Grunderkrankung assoziiert. Die bekanntesten Beispiele solcher ursächlichen Erkrankungen sind Kollagenosen. Zusätzlich können auch verschiedene Gefäßerkrankungen zu einer Raynaud Symptomatik führen. Diese umfassen zum Beispiel Thrombangiitis obliterans, periphere Embolien und das Thoracic outlet Syndrom. (1)

1.2. Historisches

Die erste Beschreibung des Phänomens findet sich 1862 und wurde von Auguste Maurice Raynaud verfasst. Raynaud, der 1834 geboren wurde und an der Universität in Paris Medizin studierte, stellte in seinem Artikel „Über lokale Asphyxie und symmetrische Gangrän der Extremitäten“ („Sur l’asphyxie locale et la gangrène symétrique des extrémités“) anhand von 25 Patienten den Symptomenkomplex aus kalten, zyanotisch-lividen, eventuell schmerzhaften Fingern oder Zehen mit oder ohne Nekrose vor. Die Übersetzung ins Englische erfolgte erst über 20 Jahre später im Jahr 1888 von Sir Jonathan Hutchinson, der auch der Erste war, der begann nach Ursachen zu klassifizieren. Allen und Brown waren es schließlich, die 1932 die ersten Kriterien für die Diagnose Raynaud Phänomen definierten. Sie postulierten charakteristische vasospastische Episoden, die bei normal pulsierenden Arterien von Kälte oder Stress ausgelöst werden und nicht zur Ausbildung einer Gangrän führen. Als Voraussetzung für ein primäres Raynaud Phänomen wurde eine Anamnesedauer von mindestens 2 Jahren Dauer, das Fehlen einer ursächlichen Grundkrankheit und negative immunologische Tests angeführt.(2)

1.3. Epidemiologie

Zur Epidemiologie des Raynaud Phänomens wurden bereits zahlreiche Studien durchgeführt. Dabei variieren die Angaben über die Prävalenz zwischen 2% und etwa 20% teilweise erheblich. (3) Dies liegt einerseits an den unterschiedlichen Methoden der Erhebung, entweder per Fragebogen oder mittels zielgerichteter klinischer Befragung, andererseits an unterschiedlichen Definitionen, ab wann man von einem Raynaud Phänomen spricht. Des Weiteren gibt es geographische und ethnische Unterschiede in der Häufigkeit.

Während zum Beispiel bei einer Befragung von 1532 Personen an britischen Hausarztpraxen 1990 eine Prävalenz von 17%, mit Überwiegen an weiblichen Patienten (20,2%) gegenüber männlichen (13,9%) ermittelt wurde, wurde in einer Studie an 500 gesunden Probanden im warmen Griechenland eine Prävalenz von 5,2% ebenfalls mit deutlichem Überwiegen an weiblichen (6,4%) gegenüber männlichen (0,9%) Patienten gefunden. (4) (5)

Im Vergleich dazu fanden De Angelis et al. in einer zufällig ausgewählten italienischen Gruppe von 2155 Personen eine Gesamtprävalenz von 2,1%, wobei Frauen mit 3,4% deutlich öfter betroffen waren als Männer mit 0,5%. Unter diesen 45 Raynaud Patienten waren 36 mit primärem Raynaud und 9 mit sekundärem Raynaud Phänomen, wobei 6 Patienten eine Kollagenose und 3 ein idiopathisches Carpaltunnelsyndrom aufwiesen. (6)

Ähnliche Ergebnisse über das Vorkommen eines Raynaud Phänomens lieferten Suter et al. aus der „Framingham Heart Study Offspring Cohort“, bei der 717 Frauen und 641 Männer für 7 Jahre wiederholt untersucht wurden. Dabei zeigte sich ein Rückgang von einer anfänglichen Prävalenz von 11% bei Frauen bzw. 8% bei Männern auf ein Niveau von 2,2% für Frauen bzw. 1, 5% für Männer.(3)

Eine Befragung von 2196 Afroamerikanern in Baltimore in den neunziger Jahren ergab eine mit der restlichen Bevölkerung vergleichbare Prävalenz von 3,8%. Die geschlechtsspezifische Auswertung dieser Studie ergab, dass 3,7% der Frauen und 4,0% der Männer den Kriterien einer Kälteempfindlichkeit sowie Farbveränderungen (Abblassen oder livide Verfärbung) entsprachen (7)

Tabelle 1 gibt einen Überblick über verschiedenen Arbeiten die sich mit der Häufigkeit des Raynaud Phänomens auseinandergesetzt haben.

Tab. 1 Übersicht über die Prävalenz des Raynaud Phänomens modifiziert nach (3–11)

Studie	Gesamt-Prävalenz	Prävalenz (f)	Prävalenz (m)	Land	Methode
Silman et al.	17%	20,2%	13,9%	UK, London	Fragebogen
De Angelis et al.	2,1%	3,4%	0,5%	Italien	Fragebogen/ klinisches Gespräch
Voulgari et al.	5,2%	6,4%	0,9%	Griechenland	Klinisches Gespräch
Suter et al.	1,87%	2,2%	1,5%	USA, Framingham	Klinisches Gespräch
Gelber et al.	3,8%	3,7%	4,0%	USA, schwarze Bevölkerung	Fragebogen/ Klinische Gespräch
Onbaşi, et al.	5,9%	6,98%	4,87%	Türkei	Fragebogen
Roman Ivorra et al.	3,3%	3,4%	2,8%	Spanien	Klinisches Gespräch
I.Valter, H.R. Mariq		8,3%	7,9%	Estland	Fragebogen/Klinisches Gespräch
N. Cakir, O. Pamuk et al.	3,6%	4,8%	1,9%	Türkei	Fragebogen /Gespräch

1.4. Pathogenese

Obwohl seine genaue Entstehung bisher noch nicht ganz verstanden wird und es abhängig davon, ob es sich um ein primäres oder ein sekundäres RP handelt auch Unterschiede in der Pathophysiologie gibt, so gibt es dennoch einige zu erwähnende Pathomechanismen.

Diese kann man in vaskuläre, intravaskuläre und neuronale Faktoren unterteilen, wobei diese in der Realität nicht streng voneinander zu trennen sind, sondern sich gegenseitig beeinflussen. (12)

1.4.1. Vaskuläre:

Bei den vaskulären Faktoren, die zur Entstehung eines Raynaud Phänomens führen, kann man zwischen funktionellen und strukturellen Veränderungen unterscheiden,

wobei beim primären RP funktionelle Störungen vorliegen, auch wenn geringe mikrovaskuläre Anomalitäten im Laufe der Zeit auftreten können.(12,13)

Strukturelle Veränderungen treten vor allem bei sekundärem RP auf. Bukhari et al. verglichen dazu mittels Kapillarmikroskopie Patienten mit Sklerodermie mit Patienten mit primärem RP und einer Kontrollgruppe. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten mit systemischer Sklerose im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen vergrößerte Durchmesser der Arterien, Venen, Kapillaren, Kapillarschlingen sowie eine erniedrigte Kapillardichte aufwiesen. Die genaue Ursache ist unklar, jedoch dürften Apoptosevorgänge im Endothel, ein vermehrtes Vorkommen von Adhäsionsmolekülen, eine Vielzahl an Zytokinen und Wachstumsfaktoren und eine Aktivierung von Perizyten daran beteiligt sein. Diese strukturellen Anomalitäten bedingen dann auch die funktionellen Einschränkungen. (12–14)

Von funktioneller Bedeutung ist eine gesteigerte Vasokonstriktion vor allem durch den α_2-Adrenorezeptor. Der α_2-Adrenorezeptor liegt in mehreren Subtypen vor und scheint in besonderer Weise an der Thermoregulation, genauer gesagt an der Regulation des Gefäßmuskeltonus und folglich des Blutflusses, mitzuwirken. Dies ist auch unter physiologischen Bedingungen der Fall, da auch hier die Aktivität dieses Rezeptors an der glatten Muskelzelle durch Kälte gesteigert wird um unnötige Wärmeverluste zu vermeiden. Ein Experiment an Schwanzarterien von Mäusen legt nahe, dass ein Subtyp, der α_{2C}-Adrenorezeptor, der bei normaler Körpertemperatur nicht aktiv ist, bei Kälteprovokation aus dem Golgi Apparat an die Zelloberfläche transloziert und so die Reaktivität der Zelle gegenüber Noradrenalin steigert , eine tragenden Rolle spielt. Möglicherweise geschieht dies bei Patienten mit RP bereits bei einer höheren Temperatur als bei gesunden Individuen, was die erhöhte Neigung zu Vasospasmen erklären würde. Für die Relevanz dieses Rezeptors in der Thermoregulation sprechen auch die Tatsache, dass sein selektiver Hemmer OPC 28326 in einer Pilotstudie die Wiedererwärmungszeit nach Kälteprovokation reduzierte sowie Inhibitoren der an der Translokation des α_{2C}-Adrenorezeptors beteiligten Rho-assoziierten Kinasen(ROCK) die Empfindlichkeit gegenüber vasokonstriktorischen Stimuli erniedrigten. Auch Tyrosinkinasen könnten eine Rolle bei der Entstehung des RP spielen, dies legt zumindest die Beobachtung nahe, dass Patienten mit primärem Raynaud Phänomen erhöhte Phosphorylierung von Tyrosinresten in Arteriolen aufwiesen als gesunde Kontrollpersonen. (1,12)

Auf der anderen Seite scheint zusätzlich auch eine gesteigerte Vasokonstriktion vorzuliegen. Dies betrifft sowohl das primäre RP als auch sekundäre Formen. So ist bei Patienten mit Sklerodermie die Endothelin-Bindungsdichte in Hautbiopsien im Vergleich zu gesunden Probanden erhöht, was die Gefäße prinzipiell empfindlicher für das vasokonstriktorische Endothelin macht. Dies wurde bei Patienten mit primärem Raynaud nicht beobachtet, sehr wohl aber ein stärkerer Anstieg der Endothelin Spiegel nach Kälteprovokation als bei gesunden Probanden. Gestützt wird die These durch die klinische Wirksamkeit des Endotehlin-1 Antagonisten Bosentan vor allem bei Patienten mit Systemischer Sklerose und digitalen Ulcera.(12)

1.4.2. Neuronal:

Die neuronalen Mechanismen, die zur Entstehung des Trikolorephänomens beitragen, sind, anders als ursprünglich von Maurice Raynaud angenommen, vorwiegend lokal in den die Arterien innervierenden Nervenfasern zu finden. Das zentrale Nervensystem spielt, wenn überhaupt, eine eher untergeordnete Rolle.

Ein wichtiger Faktor in diesem Zusammenhang ist das autonome Nervensystem und hier vor allem der Sympathikus, der sehr stark an der Regulation des Gefäßmuskeltonus beteiligt ist. Auch hier ist das Wechselspiel zwischen gefäßerweiternden und gefäßverengenden Faktoren zugunsten der Vasokonstriktion gestört. Immunhistochemisch liegt sowohl beim primären RP, als auch bei Patienten mit SSc ein Mangel an CGRP (Calcitonin gene related peptide)- haltigen sensorisch afferenten Nervenfasern in Hautbiopsien vor. CGRP ist eines von mehreren vasodilatatorischen Neuropeptiden.(12)

Untermauert wird die Bedeutung von CGRP durch die Tatsache, dass durch die intravenöse Applikation von rekombinantem CGRP der Blutfluss verbessert werden kann. (1)

Zentralnervöse Mechanismen spielen, wie bereits erwähnt, wenn überhaupt eine nur untergeordnete Rolle und sind auch wissenschaftlich durch wenig Evidenz gestützt. Dies scheint vordergründig bei Stress induzierten Raynaud Episoden eine Rolle zu spielen.(12)

1.4.3. Intravaskuläre:

Einige intravaskuläre und humorale Faktoren stehen im Verdacht an der Pathogenese und Aufrechterhaltung des Raynaud Phänomens beteiligt zu sein. Darunter sind Störungen der Hämostase wie eine gestörte Fibrinolyse, gesteigerte Aktivierung von Leukozyten und gesteigerte Viskosität und einige weitere. Dies spielt aber nach heutigem Wissenstand nur bei sekundären Formen eine Rolle. (1,12)

Die Fibrinolyse scheint beim primären Raynaud Phänomen normal zu sein, bei einigen sekundären Formen, vor allem bei Sklerodermie wurde jedoch von einem erhöhten Gewebsplasminogen-Aktivator Antigen und Gewebsplasminogen-Aktivator-Inhibitor berichtet, auch wenn die Studienlage hierzu widersprüchlich ist. (12)

Faktoren, die jedoch auch beim primären Raynaud Phänomen eine Rolle spielt sind eine gesteigerte Aktivierung von Thrombozyten und Reperfusionsschäden durch oxidativen Stress.

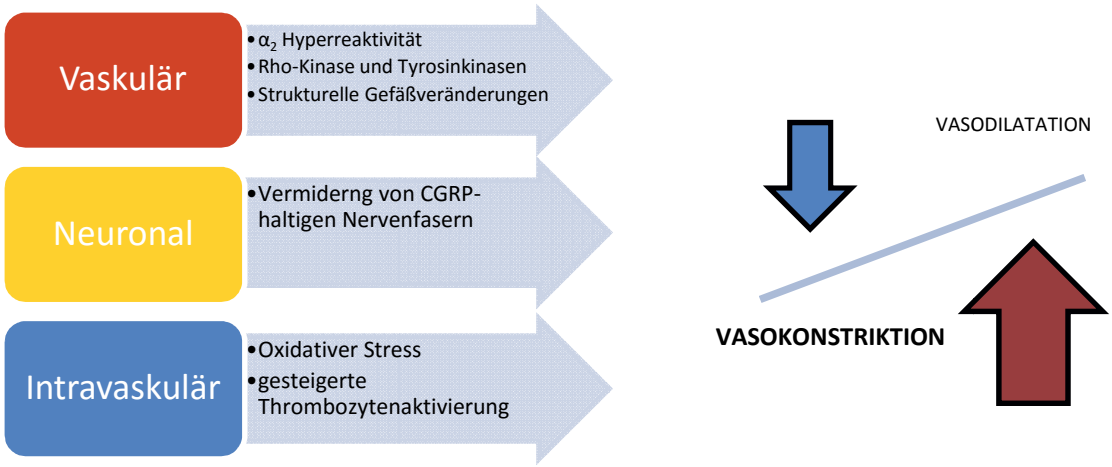
Für eine gesteigerte Plättchenaktivierung, sowohl beim primären RP, als auch bei Sklerodermie, sprechen erhöhte Plasmawerte von Thromboxan und β-Thromboglobulin, die normalerweise in den α-Granula der Thrombozyten gespeichert sind. Thromboxan ist darüber hinaus ein Vasokonstriktor.(12)

Die funktionellen Störungen hängen unter anderem mit dem Endothel zusammen, das nicht als eine simple Isolationschicht betrachtet werden darf. Vielmehr ist es eine hochkomplexe Anordnung von Zellen, die in der Lage sind auf eine Reihe von vasoaktiven Substanzen zu reagieren sowie selbst solche zu produzieren. Ist beispielsweise die Endothel-abhängige Vasodilatation durch erniedrigte Produktion von NO oder Prostazyklin gestört, führt dies zu einer Verschiebung des Gleichgewichts in Richtung einer Vasokonstriktion. Daher ist auch ein Mangel an diesen beiden Substanzen im Verdacht an der Entstehung des RP beteiligt zu sein.(12)

Schwere und prolongierte Vasospasmen, wie sie in erster Linie bei sekundären Formen auftreten, führen zu hypoxisch bedingtem oxidativen Stress und zur Bildung von Sauerstoffradikalen, die ihrerseits wieder das Endothel schädigen und auf diese Weise eine weitere Vasokonstriktion begünstigen. Sauerstoffradikale führen darüber hinaus zu einer Oxidation von Stickstoffmonoxid und somit zur Hemmung der Vasodilatation. Diese These wird untermauert durch eine Studie an PatientInnen mit

Raynaud Phänomen, die mit dem antioxidativ wirksamen Probucol, einem Arzneimittel zur Senkung der Serumlipide, behandelt wurden, durchgeführt wurde. Dadurch konnte die Häufigkeit und Schwere von Anfällen besser gesenkt werden als mit dem Kalziumkanalblocker Nifedipin. (1,15,16)

Abb.1. Pathophysiologie des Raynaud Phänomens



1.5. Klinisches Erscheinungsbild

Das klinische Erscheinungsbild des Raynaud Phänomens ist geprägt von plötzlich einsetzender scharf begrenzter Blässe der Finger, gefolgt von zyanotischer und anschließender rötlicher Verfärbung, häufig begleitet von Dysästhesien und Schmerzen. Die Phase der Blässe entsteht durch Vasospasmen von Fingerarterien oder Arteriolen und wird in schweren Fällen von einer lividen Phase der Desoxygenierung abgelöst. Am Ende folgt dann eine reaktive Hyperämie. Wegen dieses Ablaufes hat sich auch die Bezeichnung Trikolore- (=drei Farben) Phänomen eingebürgert. (17)

Das klassische Trikolore Phänomen findet sich allerdings nur bei 19% der PatientInnen. Die Mehrheit der Betroffenen leidet an biphasischen Veränderungen, also entweder nur Blässe und Zyanose, nur Blässe und Erythem oder Zyanose und Erythem.(18)

Abb. 2. Scharf begrenzte Abblassung bei einem Patienten mit Raynaud Syndrom. Mit freundlicher Genehmigung von Priv.-Doz. Franz Hafner, Klinische Abteilung für Angiologie, LKH Univ. Klinikum Graz

Die Dauer des Anfalles kann zwischen wenigen Sekunden und 15 Minuten liegen. Betroffen sind meist die Hände und hier zumeist die Finger 2-5 als Ganzes oder nur einige Fingerglieder. Zehen sind seltener betroffen, da sie einerseits vor Kälte besser geschützt sind und auf der anderen Seite durch den hydrostatischen Druck auch besser vor Minderperfusion bewahrt werden. So haben nur 5% der Patientinnen und Patienten initial eine Beteiligung der Zehen. Auch an den Akren (Ohren, Nase Zunge) kann sich ein Raynaud Phänomen manifestieren, häufiger als bei isolierter Manifestation im Bereich der Finger handelt es sich dann jedoch um ein sekundäres Raynaud Phänomen mit komplexer Pathophysiologie. Komplikationen, die vor allem bei sekundären Formen auftreten, umfassen Ulzerationen der Fingerkuppen, Gangrän und Nekrosen (17,18)

1.5.1. Einteilung in primäres und sekundäres Raynaud Phänomen

Ein primäres Raynaud Phänomen ohne Grunderkrankung wird von einem sekundären Raynaud Phänomen mit auslösender Grunderkrankung unterschieden. Hierbei gibt es eine Reihe von Erkrankungen in deren Verlauf sich ein RP entwickeln kann. Hervorzuheben sind hierbei Kollagenosen, vor allem Sklerodermie bei der das RP in 90% der Fälle das Erstsymptom darstellt. Prinzipiell sind jedoch etwa 90% aller PatientInnen mit Raynaud Phänomen einer primären Form zuzuordnen.(1) Mögliche auslösende Ursachen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tab. 2: Übersicht über mögliche Auslöser eines sekundären Raynaud Phänomens modifiziert nach (1)

Kollagenosen	Systemische Sklerose (Sklerodermie) Systemsicher Lupus erythematodes Dermatomyositis Mischkollagenose (Sharp Syndrom) Sjögren Syndrom
Medikamente	Sympathomimetika Amphetamine und Kokain Nikotin Ergotamine Interferon α und β Bleomycin, Vincristin, Vinblastin Cisplatin und Ciclosporin

Mechanische Traumen	Vibrationstraumata Direkte Traumen der zuführenden Arterien
Endokrinologische Störungen	Hypothyreose Phäochromozytom Karzinoidsyndrom
Gefäßerkrankungen	Arteriosklerose Thrombangiitis obliterans Vaskulitiden
Hämatologische Erkrankungen	Erkrankungen mit Paraproteinämie Leukämien Polycythaemia vera, Essentielle Thrombozythämie Kryoglobulinämie Kryofibrinogenämie Kälteagglutininämie

Es gibt einige Hinweise und Begleiterscheinungen, die bei der schwierigen Unterscheidung zwischen primärem und sekundärem Raynaud Syndrom eher an die eine oder andere Form denken lassen. Oft demaskiert sich eine sekundäre Form aber auch erst nach Jahren. So betrug die durchschnittliche Dauer vom Auftreten der Raynaud Symptomatik bis zur Diagnose einer Kollagenose in einer Metaanalyse mit 629 PatientInnen 10,4 Jahre. (19) Besonders frühe Veränderungen und Anzeichen auf eine sekundäre Genese lassen sich mithilfe der Kapillarmikroskopie finden, die speziell bei Sklerodermie, in „frühe“, „aktive“ und „späte“ Gefäßveränderungen einteilt, aber auch bei Dermatomyositis, Systemischem Lupus erythematodes und Antiphospholipid Antikörpersyndrom mikrovaskuläre Veränderungen zeigt.(19,20) Die unten angeführte Tabelle stellt diese Faktoren gegenüber und vergleicht diese miteinander.

Tab.3. Hinweise zur Unterscheidung zwischen primärem und sekundärem Raynaud Syndrom, modifiziert nach (1,21)

	Primäres Raynaud Syndrom	**Sekundäres Raynaud Syndrom**
Manifestationsalter	Tendenziell jünger (<30 Jahre)	Tendenziell älter (>30 Jahre)
Häufigkeit	80-90%	10-20%
Zeichen einer Systemkrankheit	keine	Vorhanden (Oft treten diese jedoch erst im Verlauf auf)
Kapillarmikroskopie	normal	anormal
Antikörperstatus	keine	vorhanden
BSG	normal	eher erhöht
Gewebsnekrose/Gangrän	keine	vorhanden
Weitere Faktoren	eher Frauen betroffen familiäre Häufung symmetrische Attacken Remissionstendenz	

1.5.2. Verlauf

Wie aus epidemiologischen Studien hervorgeht, zeigt das primäre Raynaud Phänomen eine Tendenz zur Remission. Eindrücklich wird dies durch Zahlen von Suter et al. untermauert, der 1358 PatientInnen der Framingham Heart Study Offspring Cohort für im Mittel 7,1 Jahre nachkontrollierte. Dabei war eine Spontanremissionsrate in der untersuchten Bevölkerung von 64 % sowohl für Frauen als auch für Männer mit primärem Raynaud Syndrom festzustellen.(3) Diese Remissionstendenz bestätigten Carpentier et al., die anhand einer epidemiologischen Studie eine Remissionsrate von 33% in 14 Jahren beobachteten. Carpentier wies darauf hin, dass die in anderen Studien gefundenen, deutlich niedrigeren Remissionsraten wahrscheinlich aufgrund des ausgewählten Patientenguts zustande kamen.(22) Eine niedrigere Remissionsrate wurde von Hirschl et al. an einer Abteilung für Angiologie beschrieben. Im durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraum von 11 Jahren (+/-3,9 Jahre) berichteten diese Autoren von einer Remissionsrate von nur 3%. (23)

Wie bereits oben erwähnt, lässt sich oft erst im Verlauf beurteilen, ob ein Raynaud Phänomen einer sekundären Genese zuzuordnen ist. Um etwa einschätzen zu können wie hoch dieser Anteil ist, führten Ziegler et al. eine prospektive Studie durch, bei der sie 142 Erkrankte, davon 113 Frauen und 29 Männer, für median 12,4 Jahre beobachteten. Die Gruppe, die in „primäres RP“ und „möglicherweise sekundäres RP“ unterteilt wurde, zeigte eine Häufigkeit von sekundären Syndromen von insgesamt 14,1%. Solche PatientInnen, die bereits primär als mögliche CTD angesehen wurden, hatten einen höheren Anteil an Konversionen als solche die initial als idiopathische Fälle eingestuft wurden. (30,3% vs. 9,2%) (24)

Eine Metaanalyse, die Studien mit insgesamt 639 PatientInnen, 524 Frauen und 115 Männer einschloss, kam zu ähnlichen Raten. Hier konnte in 12,6% der Fälle im Rahmen der Nachsorge eine ursächliche Grundkrankheit, fast ausschließlich Kollagenosen (davon zumeist Sklerodermie), nachgewiesen werden. Hier betrug die mediane Zeit vom Auftreten des Raynaud Phänomens bis zur Entwicklung einer Sklerodermie 10,7 Jahre.(19)

Eine Möglichkeit die Krankheitsaktivität beziehungsweise den Therapieerfolg zu quantifizieren, bietet der Raynaud Condition Score(RCS). Dabei bewerten die PatientInnen unter Berücksichtigung von Frequenz, Schwere und Beeinträchtigung täglich die Schwierigkeiten, die sie an diesem Tag mit ihrem Raynaud Episoden hatten von 0-10. Auch ein Tagebuch, in dem auslösende Faktoren und Umstände unter denen Attacken auftreten, kann hilfreich sein. (25)

1.6. Differentialdiagnosen

1.6.1. Akrozyanose

Bei der Akrozyanose handelt es sich um eine bläulich livide Verfärbung der Akren, vor allem der Hände und Füße, die von Hyperhidrose und Parästhesien begleitet werden kann. Typisch ist, dass nach Druck mit dem Finger auf ein betroffenes Areal die Rekapillarisierung nicht vom Grund her, sondern von peripher nach zentral erfolgt, was als Irisblendenphänomen bezeichnet wird. Trigger der ebenfalls anfallartigen Erkrankung sind emotionaler Stress und Kälteexposition. Zugrunde liegt der Akrozyanose wahrscheinlich ein vegetatives Ungleichgewicht, welches zu Vasokonstriktion der zuführenden Arteriole und zur Vasodilatation der ableitenden Venole führt, was die Stase im Kapillarbeet und die Desoxygenierung des dortigen

Hämoglobins bewirkt. Anfälle sind zumeist länger andauernd und das betroffene Areal nicht so scharf abgrenzbar wie beim RP. Auch bei der Akrozyanose wird eine primäre Form von solchen Formen mit einer zugrunde liegenden Krankheit unterschieden, wobei die zugrunde liegenden Erkrankungen sehr ähnlich denen beim sekundären Raynaud sind. Betroffen sind zumeist Frauen. (18,26)

1.6.2. Erythromelalgie

Der Erythromelalgie liegt wahrscheinlich ein vermehrtes arterio-venöses Shunting ungeklärter Ursache zugrunde. Hierbei kommt es anfallsartig zu schmerzhafter Überwärmung und Rötung der Akren, typischerweise symmetrisch und beidseits. Solche Anfälle sind im Gegensatz zum RP nicht durch Kälte sondern durch Wärme und körperliche Arbeit provozierbar und werden im Gegenteil sogar durch Kälte gebessert. Eine genetische Form mit einer Mutation eines Natriumkanal-Gens ist bekannt. Ansonsten wird analog zum Raynaud Phänomen in eine primäre Erythromelalgie und sekundäre Formen, hier vor allem ausgelöst durch hämatologische Erkrankungen wie Polycythaemia vera und essentielle Thrombozythämie aber auch durch Kollagenosen, unterteilt. (17,18,26)

1.6.3. Fingerapoplexie

Die Fingerapoplexie, auch als Achenbach Syndrom oder paroxysmales Fingerhämatom bezeichnet, ist eine seltene klinische Entität nicht genau geklärter Genese. Angenommen wird, dass sie durch erhöhte Gefäßfragilität und dadurch bedingten Gefäßrupturen entsteht. Dabei kommt es zu plötzlich einsetzenden Schmerzen und einer Blauverfärbung des betroffenen Areals, meist an den Volarseiten der Finger und Handinnenflächen. Meistens betroffen sind Frauen jenseits des 50. Lebensjahres.(17,27)

1.6.4. Perniones

Unter Perniones oder Frostbeulen versteht man meist bilateral-symmetrisch vorkommende, schmerzhafte rötlich bis blau-livide Veränderungen der Haut, von der vor allem Frauen betroffen sind. Begleitet wird dies häufig von einer Schwellung des betroffenen Gewebes und Juckreiz. Die Hautmanifestationen können auch Papeln und Plaques beinhalten und bis zur Ulzeration und Blasenbildung reichen. Meist kommen Perniones an den Zehen und Fingern vor, aber auch Ohren, Nase und die Beine bis zur Glutealregion können betroffen sein. Im Gegensatz zum Raynaud Phänomen verschwinden die Läsionen aber nicht mit Ende des Anfalles, sondern

können Tage bis Monate persistieren. Die genaue Pathogenese von Frostbeulen ist unklar, wahrscheinlich liegt auch hier eine Vasopathie mit gesteigerter Gefäßreaktivität auf Kältereize vor. Diese Annahme wird auch durch die Tatsache untermauert, dass die meisten Fälle von November bis April auftreten und auch ursprünglich Frostbeulen im feuchten, kalten, aber nicht gefrierenden, englischen und französischem Klima beschrieben wurden. Auch bei Frostbeulen wird zwischen einer idiopathischen primären Form und sekundären Formen unterschieden, die meist bei Kollagenosen, monoklonaler Gammopathie, Kryoproteinämie, chronisch myoeloischer Leukämie und verschiedenen Infektionen auftreten. (28,29)

1.6.5. Embolien „Blue toe syndrome“

Auch bei Mikroembolien kann es durch die lokale Ischämie zu blau- lividen Verfärbungen, meist der Zehen, kommen. Da vorwiegend die untere Extremität betroffen ist, hat sich auch der Begriff des „blue toe“- Syndroms eingebürgert. Dieses ist bei Cholesterinembolien relativ häufig (35-96%). Weitere Manifestationen neben der Zyanose können aber auch Livedo reticularis, Gangrän, Ulzerationen, Knötchen und Purpura sein. Hier sind vor allem ältere Männer mit den typischen Risikofaktoren für Atherosklerose betroffen. (17,30)

1.6.6. Chemotherapie induzierte akrale Erytheme

Einige Chemotherapeutika wie Doxorubicin, 5-Fluorouracil, Adriamycin oder Cytarabin können 3-12 Tage nach Applikation sattrote, scharf begrenzte Erytheme an den Akren verursachen. Die betroffene Region ist schmerzhaft, oft angeschwollen und manchmal treten auch Dysästhesien auf. Diese Veränderungen sollten sich nach etwa einer Woche, eventuell begleitet von Abschuppung der Haut, zurückbilden.(17)

1.7. Diagnostik

2014 präsentierte ein internationales Expertenkomitee Kriterien für die klinische Diagnose eines Raynaud Phänomens. Dabei ist um die Diagnose zu stellen unbedingt nötig, dass die betreffenden PatientInnen an den Fingern sowohl übermäßig kälteempfindlich sind als auch biphasische Farbveränderungen während der Episoden aufweisen. Erst wenn sie dann noch drei von sieben Kriterien, die in Tabelle 4. aufgelistet sind, erfüllen gilt die Diagnose als gesichert. (31)

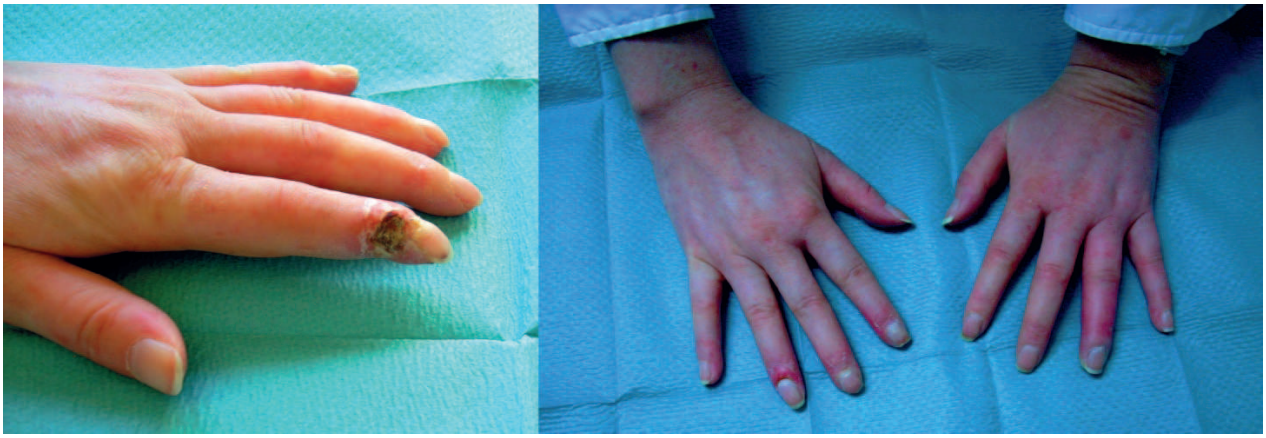
Tab. 4.: Kriterien zur Diagnosestellung des Raynaud Phänomens modifiziert nach (31)

	Kriterium
a)	Attacken werden von anderen Reizen außer Kälte, zum Beispiel emotionalem Stress, ausgelöst.
b)	Die Symptomatik betrifft beide Hände, auch wenn nicht zwingend symmetrisch oder zeitgleich.
c)	Episoden werden von Taubheit und/oder Parästhesien begleitet.
d)	Die Farbveränderungen weisen eine scharfe Grenze zwischen betroffenem und nicht betroffenem Areal auf.
e)	Die PatientInnen weisen Fotos vor, die die Diagnose unterstützen.
f)	Episoden treten auch manchmal an anderen Körperstellen wie Ohren, Nase, Füße oder Brustwarze auf.
g)	Auftreten triphasischer Farbveränderungen.

1.7.1. Anamnese und klinische Untersuchung

Eine genaue Anamneseerhebung und klinische Untersuchung dient vor allem dem Zweck eine Vorselektion in Richtung primäres oder sekundäres Raynaud Phänomen zu treffen: Alter bei Beginn der Symptome über 30 Jahre, starke Schmerzen während der Attacken, asymmetrische Verteilung, Ulzera, rheumatische Beschwerden, Hautveränderungen, die auf Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis schließen lassen, sind Hinweise, die eine weitere Abklärung initiierten sollten. Auf jeden Fall sollten, neben Anamnese und klinischer Untersuchung, Blutsenkungsgeschwindigkeit, ANAs, eine Kapillarmikroskopie und eine Oszillographie durchgeführt werden. Ergibt diese Basisabklärung keine Auffälligkeiten ist eine sekundäre Genese sehr unwahrscheinlich. Für zumindest zwei Jahre sollten jedoch jährliche Kontrollen stattfinden, da sich wie bereits erwähnt manche Fälle erst im Laufe der Zeit demaskieren. Liefern die oben genannten Untersuchungen pathologische Ergebnisse ist eine genauere Abklärung indiziert. (17,18,32)

Abb. 3. Akrale Ulzeration (links) sowie „puffy fingers“ bei Patientinnen mit Systemischer Sklerose : mit freundlicher Genehmigung von Priv.-Doz. Franz Hafner, Klinische Abteilung für Angiologie, LKH Univ. Klinikum Graz



1.7.2. Weiterführende Untersuchungen

Laborchemische Untersuchungen

Ergeben sich bei der Basisuntersuchung Hinweise auf eine sekundäre Genese sollte eine eingehende laborchemische Untersuchung erfolgen. Darin enthalten sollten zumindest Differentialblutbild, Leber- und Nierenparameter, CRP, ein Lipidstatus, Schilddrüsenparameter und Komplementfaktoren sein. Sind diese Befunde negativ, können ergänzend noch eine Elektrophorese, die Bestimmung von Kälteagglutininen und Kryoglobulinen und ein Neoplasie-Screening sinnvoll sein. (18,32)

Einige Antikörperbestimmungen, vor allem auf solche Antikörper, die bei der systemischen Sklerose vorkommen, sind in diesem Zusammenhang sinnvoll. Diese umfasst Antikörper gegen Centromere, gegen die Topoisomerase und einige andere Strukturen. (32,33)

Antinukleäre Antikörper alleine haben einen sehr begrenzten positiv prädiktiven Wert von 30%, welcher bei hohen Titern bis 50% beträgt. Andere spezifischere Antikörper weisen hier bessere Werte auf. (17,18)

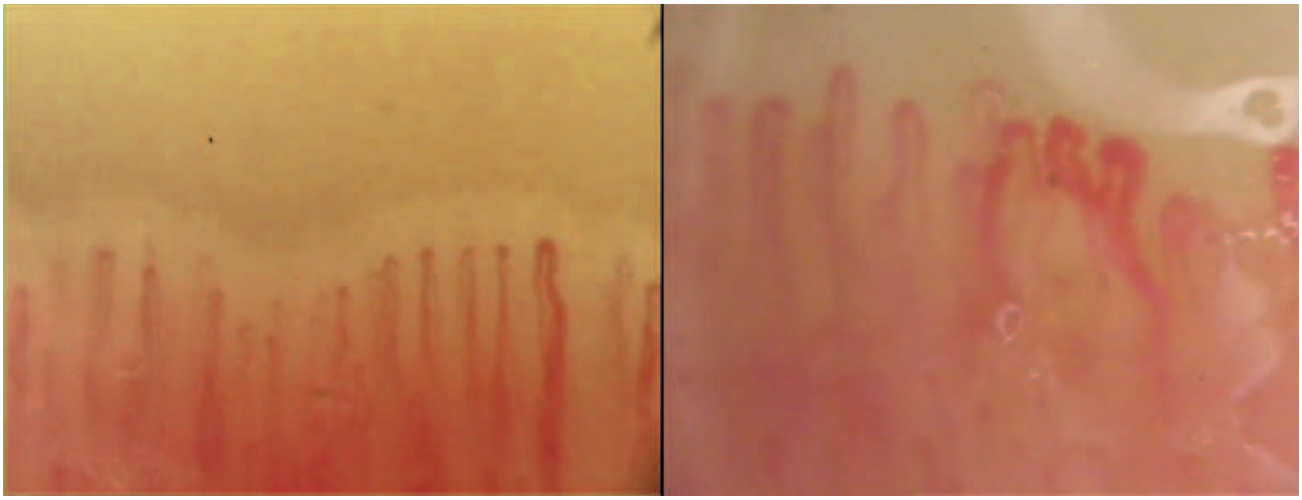
Kapillarmikroskopie

Bei der Kapillarmikroskopie werden die Kapillaren des Nagelfalzes der Patientinnen und Patienten untersucht. Dabei wird auf erweiterte Kapillaren, Blutungen, avaskuläre Felder und Büschelbildung der Kapillaren geachtet. Je nachdem welche dieser Veränderungen vorliegen, kann man auf eine zugrundeliegende

Grundkrankheit (Kollagenose) schließen. Hierbei wird ein frühes, aktives und spätes Muster unterschieden. Dilatierte Kapillaren und Blutungen sind die frühesten Prädiktoren einer Sklerodermie.(20)

Koenig et al. haben beispielsweise in einer Studie an einer Kohorte von 586 PatientInnen mit Raynaud Phänomen Prädiktoren für eine Konversion in eine Systemische Sklerose untersucht. Dabei trat bei jenen, die zu Beginn weder Veränderungen in der Nagelfalzkapillarmikroskopie noch positive Sklerodermie assoziierte Antikörper aufwiesen, lediglich in 1,8% eine Sklerodermie auf. Bei solchen PatientInnen hingegen, die sowohl Veränderungen in der Kapillarmikroskopie als auch Antikörper aufwiesen, in 79,5%(33).

Abb. 4. Gegenüberstellung einer normalen Nagelfalzkapillarmikroskopie(links) mit einem frühen Befallsmuster bei Sklerodermie mit Kapillardilatation und reduzierter Dichte(rechts). Mit freundlicher Genehmigung von Priv.-Doz. Franz Hafner, Klinische Abteilung für Angiologie, LKH Univ. Klinikum Graz



Weitere Untersuchungen

Die akrale Oszillographie erlaubt mittels Infrarotwellen die Messung der Änderung des Blutvolumens in den Fingern oder Zehen. Die Kontur der Pulskurve ist empfindlich gegenüber Änderungen des Gefäßtonus, zeigt also Unterschiede zwischen vasospatischem und dilatiertem Gefäß an. Die Oszillographie sollte unter standardisierten Bedingungen betreffend Raumtemperatur und PatientInnenvorbereitung erfolgen. Ideal ist, wenn die PatientInnen 12 Stunden zuvor kein Koffein zu sich genommen haben und auch Medikamente, die Einfluss auf die Raynaud-Symptomatik haben könnten, sofern möglich, abgesetzt werden. Der Test wird auch mit Kälteprovokation durchgeführt und liefert auf diese Weise Hinweise zur

Diskriminierung zwischen vasospastischer, also zum Beispiel auf Nitroglyzerin reversibler Minderdurchblutung und fixierter Minderdurchblutung. (17,18)

Ergeben sich Hinweise auf eine fixierte Minderdurchblutung muss nach Ursachen wie zum Beispiel einer peripher arteriellen Verschlusskrankheit oder einem Thoracic outlet Syndrom gefahndet werden. Zur Detektion eines Thoracic outlet Syndroms gibt es einige Provokationsmanöver beziehungsweise auch radiologische Methoden wie ein Röntgen zum Ausschluss einer Halsrippe. Auch die farbcodierte Sonographie findet ihren Platz in der Abklärung der Gefäße und bietet mit modernen Geräten die Möglichkeit Gefäße bis zu den Fingerarterien zu verfolgen. In ausgewählten Fällen können auch Magnetresonanzangiographie oder die digitale Subtraktionsangiographie zum Einsatz kommen. (18)

1.8. Therapie

1.8.1. Nicht medikamentöse Therapie

Als Fundament und wichtiger Bestandteil der Therapie sollten PatientInnen über ihre Krankheit und Zusammenhänge aufgeklärt werden. Kenntnis über mögliche auslösende Faktoren und Strategien für den Fall einer Raynaud Episode sollten vermittelt werden und sind im Verlauf hilfreich.

Hierzu zählt das strikte Vermeiden von Triggerfaktoren, zum Beispiel konsequenter Kälteschutz am ganzen Körper, sowie natürlich auch an den Händen, eventuell durch beheizbare Handschuhe oder Taschenwärmer. Nicht nur Kälte sondern auch starke Temperaturschwankungen, zum Beispiel beim Betreten eines stark klimatisierten Raumes im Sommer, sollten vermieden werden. Der Einsatz von vasoaktiven Medikamenten wie Ergotaminen oder Amphetaminen, die eine Raynaud Symptomatik verstärken können, sollte, wenn medizinisch vertretbar, vermieden werden. Ebenso sollten die PatientInnen versuchen Phasen von emotionalem Stress zu minimieren. Für alternativmedizinische Verfahren wie Biofeedback fehlt die Evidenz, jedoch scheinen Maßnahmen, die die Stressverarbeitung positiv beeinflussen, vor dem Hintergrund, dass Stress Attacken auslösen kann, hilfreich zu sein. Auf jeden Fall sollte den PatientInnen empfohlen werden, strenge Nikotinkarenz einzuhalten, da es Berichte gibt, dass hiermit die Anfallshäufigkeit reduziert werden kann. PatientInnen, die eine Raynaud Symptomatik aufgrund eines Vibrationstraumas entwickelt haben, sollte geraten werden diese zu vermeiden. Eine

Vasodilatation während einer Raynaud Episode wird durch Übungen, zum Beispiel Rotieren der Hände in den Handgelenken oder der Arme in den Schultergelenken sowie auch durch warmes Wasser oder Platzieren der Hände an warmen Stellen wie in der Axilla, gefördert. (1,21,32,34–37)

Obwohl wie oben erwähnt, den PatientInnen Nikotinkarenz empfohlen werden sollte, ist die Studienlage zu diesem Thema widersprüchlich und so legen andere Studien nahe, dass es keine Verbindung zwischen Nikotinkonsum und Schwere beziehungsweise Anfallshäufigkeit beim Raynaud Phänomen gibt. Lediglich bei Männern, die zusätzlich an kardiovaskulären Krankheiten leiden, scheint es in diesen Studien einen solchen Zusammenhang zu geben.(38) Zusätzlich scheint starker Alkoholkonsum mit dem Raynaud Phänomen assoziiert zu sein, während Rotwein in Maßen protektive Eigenschaften aufweisen dürfte. (38,39)

1.8.2. Medikamentöse Therapie

Zur Therapie des Raynaud Phänomens stehen eine Reihe an Medikamenten zur Verfügung. Die Datenlage für die einzelnen Substanzen ist aber teilweise sehr beschränkt beziehungsweise widersprüchlich.

Kalziumkanalblocker

Die am besten untersuchte Substanzgruppe und Mittel der ersten Wahl sind Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ und hier ganz besonders Nifedipin. (1,21)

Andere kardioselektive Kalziumkanalblocker von Phenylalkylamin-Typ haben sich in der Behandlung des Raynaud Phänomens als ineffektiv erwiesen. Für Diltiazem gibt es weniger Studien als für Nifedipin, jedoch existieren Erfahrungsberichte, dass es vor allem beim sekundären Raynaud Phänomen besser toleriert wird. Oral applizierte Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker hingegen führen zu einer statistisch signifikanten Reduktion von Schwere und Anfallshäufigkeit beim Raynaud Phänomen und sollten zum Beispiel als Nifedipin 10-30mg dreimal täglich gegeben werden. Bei PatientInnen mit CREST-Syndrom ist darauf hinzuweisen, dass dadurch zusätzlich der Tonus des unteren Ösophagusspinkters reduziert wird und sie daher mit Bedacht eingesetzt werden sollten um nicht eine Reflux-Symptomatik auszulösen oder zu verstärken. Eine weitere Subgruppe von PatientInnen, bei der Vasodilatatoren und Kalziumantagonisten besonders vorsichtig eingesetzt werden sollten, sind jene mit

pulmonaler Hypertonie, da es hier durch periphere Vasodilatation zu schweren hypotonen Episoden bis hin zu Synkopen kommen kann. Die Häufigkeit der auftretenden Nebenwirkungen wie Kopfschmerz, Hypotonie und Tachykardie lässt sich mithilfe von Retardpräparaten verringern, denen deshalb der Vorzug zu geben ist.(34,35,40,41)

Nitrate

Nitrate sind in der Behandlung, sowohl von primärem, als auch von sekundärem RP lange bekannt und erprobt. Sie werden vorzugsweise lokal als Gel oder als Depotpflaster appliziert und reduzieren nachweislich Schwere und Häufigkeit der Attacken. Limitierend in der Behandlung mit Nitratpräparaten sind die häufig auftretenden Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen und Hypotension, weshalb sie hinter Kalziumantagonisten nur zweite Wahl sind. (34,35,41)

Phosphodiesterase-5 Hemmer

Die Phosphodiesterase-5 spaltet intrazellulär vorkommendes zyklisches Guanosinmonophosphat(cGMP), dementsprechend bewirkt eine Hemmung dieses Enzyms den Anstieg der cGMP Konzentration der glatten Gefäßmuskelzellen, was vor allem im penilen und pulmonalen Stromgebiet zu Vasodilatation und gesteigerter Durchblutung führt. Aus diesem Grunde sind Phosphodiesterase-5 Hemmer wie Sildenafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie zugelassen. Bei PatientInnen mit Kollagenose und pulmonaler Hypertonie konnte jedoch auch eine reduzierte Häufigkeit und Schwere der Raynaud Episoden beobachtet werden. Dass durch PDE-5 Hemmer tatsächlich die Durchblutung der Akren verbessert wird, konnte auch in einer japanischen Studie gezeigt werden.(42) Zusätzlich weisen Fallberichte auf einen positiven Einfluss auf die Abheilung von Ulzera hin. (41) Tadalafil, ein anderer PDE-5 Hemmer, scheint Fallberichten zufolge, auch bei solchen PatientInnen mit sekundärem Raynaud wirksam zu sein, bei denen Sildenafil versagt hat, wobei auch hier die Studienlage widersprüchlich ist. Nebenwirkungen von Phosphodiesterase Inhibitoren sind Dyspepsie, Kopfschmerzen, Hautrötungen, Ödeme und Gewichtszunahme. Ein weiterer Nachteil sind die relativ hohen Kosten der Therapie. (1,34,35,41,42)

Prostaglandine

Prostaglandine haben vasodilatative, antiproliferative, thrombozytenaggregations-hemmende und antifibrotische Effekte und greifen somit an vielen Stellen der

Pathophysiologie des Raynaud Phänomens und einiger seiner Grundkrankheiten ein. Sie sind unter bestimmten Bedingungen, wie fehlender Wirksamkeit der Erstlinientherapie sowie einer schweren und beeinträchtigenden Erkrankung mit trophischen Störungen und starken Schmerzen, zur Therapie eines Raynaud Phänomens indiziert. Allgemeine Nebenwirkungen der Prostaglandine sind Kopfschmerz, Flush und Übelkeit, sowie bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz das Auftreten eines Lungenödems, weswegen sie bei dieser Personengruppe nicht eingesetzt werden sollten(35,36,41)

Eines der am häufigsten verwendeten Prostaglandine ist Iloprost, ein intravenös verabreichbares synthetisches Prostazyklin-Analogon mit längerer Halbwertszeit als natürliches Prostazyklin. Die Effekte einer Therapie mit Iloprost sind 8-10 Wochen lang nachweisbar. Dabei mindert es die Schwere und Frequenz des RP, verhindert digitale Ulzerationen und fördert bei Bestehen von Substanzdefekten deren Abheilung. Die Gabe von Prostaglandinen erfolgt zyklisch nach verschiedenen Schemata. Diese Substanzklasse hat auch einen positiven Effekt bei Lungenbeteiligung im Rahmen der systemischen Sklerose. Nachteilig sind jedoch deutlich höhere Therapiekosten als mit Kalziumkanalblocker. Bei Alprostadil handelt es sich um ein Prostaglandin E_1 Analogon, das ebenfalls intravenös verabreicht wird. Im Gegensatz zu Iloprost konnte bei Alprostadil kein klinischer Nutzen für die Abheilung von Ulzera nachgewiesen werden, sehr wohl aber wurden positive Effekte auf die Raynaud Symptomatik, betreffend deren Schwere und Frequenz beobachtet. Für Misoprostol, ein oral verfügbares PGE_1 Analogon gibt es weniger valide Daten. Schwere und Anfallshäufigkeit werden unter Prostaglandin-Therapie ähnlich gut gebessert wie bei der Therapie mit Nifedipin. (34,35,41)

Endothelin-1 Antagonist

Endothelin ist ein sehr potenter Vasokonstriktor, für den auch anderen Effekte, wie Förderung von Remodelling und Fibrose, vor allem bei PatientInnen mit sekundärem Raynaud Phänomen, nachgewiesen wurden. Vor allem bei PatientInnen mit Sklerodermie wurden erhöhte Endothelin Spiegel nachgewiesen. Bosentan ist ein oral applizierbarer Antagonist am Endothelin Rezeptor A und B und konnte in randomisierten kontrollierten Studien das Auftreten neuer Ulzerationen bei PatientInnen mit Sklerodermie reduzieren, ohne jedoch die Abheilung bestehender Ulzera signifikant zu beschleunigen. Im Gegensatz zu Prostaglandinen konnte

Bosentan jedoch keine Verbesserung der Raynaud Symptomatik erzielen. Folglich ist Bosentan zur Prävention digitaler Ulzerationen bei ausgewählten PatientInnen geeignet. Es ist außerdem für die Behandlung von pulmonaler Hypertonie zugelassen. Nebenwirkungen von Bosentan sind Anstieg der Transaminasen, in seltenen Fällen auch Leberversagen und Leberzirrhose. Die hohen Therapiekosten stellen einen weiteren Nachteil dieser vasoaktiven Therapie dar. (34,35,41)

Alpha Adrenorezeptor Antagonisten

Der α_1 Adrenorezeptor Antagonist Prazosin stellt eine weitere Therapiealternative dar, wird jedoch aufgrund häufiger Nebenwirkungen und ungenügender Studienlage nur selten im klinischen Alltag verwendet. Prazosin blockiert den postsynaptischen α_1 Rezeptor und führt auf diese Weise zur Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur. Auf diese Weise senkt es Häufigkeit und Schwere der Raynaud Attacken. Häufige Nebenwirkungen sind Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Palpitationen und Hypotonie. (34,35,41)

Untersuchungen zu neueren Substanzen, die selektiv einen Subtyp der Alpharezeptoren, den α_{2C} Adrenorezeptor blockieren sollen, lieferten widersprüchliche Ergebnisse. Einerseits ergab eine Studie mit OPC- 28326 eine beschleunigte Wiedererwärmungszeit bei Sklerodermie-PatientInnen im Vergleich zur Placebotherapie (43), auf der anderen Seite konnte ein weiterer selektiver α_{2C} Adrenorezeptor Antagonist, ORM-12741, dies nicht nachweisen und war dem Placebo sogar unterlegen. (44)

Angiotensin Rezeptor Antagonisten

Der Angiotensin Rezeptor Antagonist Losartan reduzierte in einer bereits 1999 publizierten Studie die Häufigkeit und Schwere von Raynaud Episoden bei PatientInnen mit primärem und sekundärem Raynaud Phänomen stärker als Nifedipin. Als Nebenwirkung trat Schwindelgefühl auf. (45)

Für den routinemäßigen Einsatz fehlen aber große randomisierte kontrollierte Studien, die diese Ergebnisse bestätigen. (34,35)

Selektive Serotonin Wiederaufnahme Hemmer (SSRI)

Aus Thrombozyten freigesetztes Serotonin wirkt als Vasokonstriktor. Der selektive Serotonin Wiederaufnahme Inhibitor Fluoxetin konnte in einer Cross Over Studie mit 53 PatientInnen nach 6 Wochen Therapie eine signifikante Verbesserung von

Anfallshäufigkeit und Schwere der Raynaud Episoden nachweisen, die Nifedipin überlegen war. (46) In einer Metaanalyse konnte ein anderer SSRI, Ketanserin, jedoch keine signifikante Wirkung nachweisen und auch bei Fluoxetin werden noch weitere Studien benötigt um den klinischen Nutzen dieser Substanzklasse für die tägliche Routine abschließend beurteilen zu können. Nebenwirkungen von Fluoxetin sind Apathie, Lethargie und Konzentrationsstörungen. (34,35,41,46)

Statine

Statine entfalten ihre Wirkung auf die endotheliale Funktion auf verschiedene Arten und könnten so hilfreich bei der Verhinderung und Verzögerung eines Gefäßschadens, vor allem bei PatientInnen mit sekundärem Raynaud Phänomen, sein. Atorvastatin konnte bereits in einer kleinen Studie einen positiven Effekt bei der Verhinderung von Ulzerationen und Reduktion der Schwere des Raynaud Phänomens bei PatientInnen mit Sklerodermie zeigen. (47) Für die abschließende Beurteilung dieser Substanzgruppe fehlen aber auch noch weitere Studien. (35)

Weitere Therapieoptionen

Eine Reihe weiterer Substanzklassen und Präparate wurden für die Therapie des Raynaud Phänomens vorgeschlagen. Diese haben sich entweder als ineffektiv erwiesen oder bedürfen noch weiterer Studien.

Der Rho-Kinase Inhibitor Fasudil, der schon positive Ergebnisse bei der Behandlung der Angina pectoris und bei zerebralen Vasospasmen zeigen konnte, konnte in einer doppelblinden Placebo kontrollierten Studie an 17 PatientInnen mit Sklerodermie und Raynaud Phänomen keine signifikant beschleunigte Wiedererwärmungszeit nach Kältereiz nachweisen. (48)

Für Ginko biloba gibt es nur limitierte Daten, die nur einen geringen Effekt auf die Häufigkeit attestieren.(41)

Botulinum Toxin A kann in ausgewählten Fällen bei therapierefraktären Vasospasmen perivaskulär in die betroffenen Finger injiziert werden und so Abheilung von Ulzerationen, Schwere und Häufigkeit der Attacken reduzieren. Ähnliches ist mit Lokalanästhetika als chemische Sympathektomie möglich. (35)

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die für die Therapie des RP zur Verfügung stehenden Medikamente.

Tab. 5. Übersicht über die zur Verfügung stehenden Medikamente zur Therapie des Raynaud Phänomens modifiziert nach (21,34,35,41,42,46)

Mechanismus	Wirkstoffgruppe	Nebenwirkungen
Gesteigerte Vasodilatation		
	Kalziumkanalblocker (z.B. Nifedipin, Amlodipin, Felodipin)	Hypotension, Tachykardie, Flush, Kopfschmerz, Knöchelödeme
	Nitrate	Kopfschmerz, Hypotension
	Prostaglandine (Iloprost, Alprostadil)	Kopfschmerz, Flush, Übelkeit
	PDE-5 Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil)	
Inhibition der Vasokonstriktion		
	Endothelin Antagonisten (Bosentan)	Transaminasenanstieg, Leberversagen, Zirrhose
	Angiotensin-1 Rezeptor Blocker (Losartan)	Schwindelgefühl
	Alpha 1 Blocker (Prazosin)	Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Palpitationen, Hypotonie.
	SSRI (Fluoxetin)	Apathie, Lethargie, Konzentrationsstörungen

1.8.3. Chirurgische Therapie

Wenn alle anderen medikamentösen Therapieansätze bei schweren digitalen Ischämien scheitern, kann als Ultima Ratio noch eine chirurgische Sympathektomie erwogen werden. Jedoch sind die positiven Effekte nicht bei allen Behandelten von Dauer. So konnten nur bei 18,6 % der PatientInnen, die eine zervikale Sympathektomie durchführen ließen, dauerhafte Erfolge berichtet werden. Für eine begrenzte digitale Sympathektomie gibt es positive Fallberichte, jedoch fehlen auch hier große Zahlen. Weitere chirurgische Optionen beschränken sich auf die Behandlung von Komplikationen wie Wunddebridement und Amputation.(32,34,36)

2. Antiphospholipid Antikörper

2.1. Historisches

1906 beschrieb Wasserman einen Test zum Nachweis auf Syphilis, dessen Antigen erst im Jahr 1941 von Pangborn als Cardiolipin identifiziert wurde und die Basis für den noch heute verwendeten VDRL-Test bildet. 1952 beschrieben Moore und Mohr Umstände unter denen der VDRL-Test auf Syphilis falsch positive Ergebnisse liefert. Dies waren auf der einen Seite Impfungen und frische virale Infektionen und auf der anderen Seite Autoimmunkrankheiten wie SLE, Sjögren Syndrom und chronische Polyarthritis. Im selben Jahr berichteten Conley und Hartmann von 2 Fällen von PatientInnen mit positiven Testergebnissen für Syphilis, verlängerter aPTT und Blutungsstörung. Dies war die erste Beschreibung des Lupus Antikoagulans, welches in vitro zu einer Verlängerung der Phospholipid-abhängigen Gerinnung und andererseits auch zu einem falsch positiven VDRL-Test führt. (49,50)

In den 1980er Jahren wurden dann die ersten sensitiven Tests für Antikörper gegen Cardiolipin eingeführt, gefolgt von β_2 Glykoprotein-I Antikörpern in den 1990er Jahren. In dieser Zeit wurde auch klar, dass es sich beim Lupus Antikoagulans nicht um einen abgrenzbaren Antikörper, sondern um eine Gruppe von Antikörpern handelt, die mit Gerinnungstest interagieren.(50)

2.2. Antikörper

Antiphospholipid Antikörper sind eine Gruppe von Antikörpern, die sich gegen negativ geladene Phospholipide und Phospholipid Bindungsproteine im Serum richten. Sie kommen klinisch entweder primär oder im Zuge von Begleiterkrankungen wie Neoplasien, Infektionen und vor allem Kollagenosen wie dem SLE vor. (49)

Zur Häufigkeit der Antikörper kann aufgrund kaum standardisierter Testmethoden keine abschließende Aussage getroffen werde. Eine Untersuchung an jungen gesunden ProbandInnen ergab jedoch Werte von 1-5%, wobei sowohl bei älteren Menschen, als auch bei PatientInnen mit Infektionen, Malignomen, bei Einnahme bestimmter Medikamente und bei HämodialysepatientInnen mit höheren Werten zu rechnen ist. Unter diesen Umständen finden sich zumeist niedrige Titer, die nicht mit erhöhter Thromboserate vergesellschaftet sind. Bei SLE PatientInnen wurden Werte von 12-34% berichtet, sowie bei Frauen mit wiederholten Aborten von Werten zwischen 10 bis 20%. (50)

2.2.1. Lupus Antikoagulans

Beim Lupus Antikoagulans handelt es sich um eine Gruppe von Immunglobulinen, die wie bereits der Name suggeriert, in vitro einen hemmenden Einfluss auf die Gerinnung zeigen. Paradoxerweise zeigt sich dieser in vitro gemessene Effekt in vivo genau gegenteilig mit vermehrtem Auftreten von Thrombosen. (51,52)

Die Antikörper richten sich gegen eine Gruppe von Phospholipid-bindenden Proteinen wie beispielsweise dem Prothrombin, dem Annexin V und dem β_2 Glykoprotein-I. (53)

Das Screening auf LA sollte bei Verdacht auf Vorliegen eines Antiphospholipid Antikörpersyndroms oder bei einer nicht erklärbaren Verlängerung einer routinemäßig gemessenen aPTT erfolgen. Die Prüfung auf Vorhandensein des Lupus Antikoagulans gelingt durch Durchführung von zwei Phospholipid-abhängigen Gerinnungstests, die auf unterschiedlichen Prinzipen basieren. Der Dilute Russel Viper Venom Test(dRVVT) mit einer hohen Spezifität und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) mit hoher Sensitivität sind die Methoden der Wahl bei der Bestimmung des Lupus Antikoagulans. Der Nachweis des LA gilt als positiv, wenn eine der beiden Nachweismethoden ein positives Ergebnis liefert. Es sollten aber weder mehr als zwei verschiedene Test durchgeführt werden, um die Rate an falsch positiven Befunden klein zu halten, noch weniger als zwei Tests durchgeführt werden, da kein Test alleine sensitiv genug ist, um alle PatientInnen mit LA zu detektieren. Liefern diese Untersuchungen nun positive Befunde, so muss noch durch Mischung mit normalem Plasma ausgeschlossen werden, dass ein Mangel an Gerinnungsfaktoren für die Resultate verantwortlich ist. Ist dieser Test negativ, so folgt als Bestätigungstest durch Zugabe eines Phospholipid-reichen Reagens‘ eine Normalisierung der Gerinnungszeit. Inzwischen stehen jedoch andere, integrierte Tests zur Verfügung, die einen dRVVT und eine sensitive aPTT einmal unter niedrigen und einmal unter hohen Phospholipid Spiegeln durchführen und daraus die sogenannte Lupus Ratio (Screeningtestzeit/Bestätigungstestzeit) berechnen und so die Bestimmung des LA vereinfachen. Zu beachten ist, dass zum Zeitpunkt der Blutabnahme die Medikation mit oralen Antikoagulantien entweder unterbrochen oder noch nicht begonnen wurde, da diese die Testergebnisse beeinflusst. Ebenso muss der Test wegen der niedrigen Spezifität nach mindestens 12 Wochen wiederholt werden um definitiv als positiv zu gelten. (54,55)

2.2.2. Anti-Cardiolipin Antikörper

Cardiolipin ist ein negativ geladenes Phospholipid, das erstmals 1942 aus Herzgewebe isoliert wurde. Es kommt ausschließlich in den Membranen von Bakterien und Mitochondrien vor und zeigt ein sehr hohes Potential mit verschiedenen Proteinen, darunter β_2 Glykoprotein-I, zu interagieren. Der Begriff Anticardiolipin Antikörper beschreibt die Immunglobuline, die in der Lage sind positive Ergebnisse bei einer spezifischen ELISA mit Cardiolipin als Antigen zu produzieren. Bei dieser ELISA sind in Anwesenheit von β_2 Glykoprotein-I aus Rinderserum Mikroplatten mit gereinigtem Cardiolipin beschichtet. Als relevant werden hier Antikörper der IgG und IgM Fraktion angesehen. Die meisten dieser Antikörper benötigen einen Cofaktor zur Bindung von Cardiolipin, der als β_2 Glykoprotein-I identifiziert wurde. PatientInnen, die an Infektionskrankheiten wie Syphilis, HIV, EBV, Borreliose, CMV oder Hepatitis erkrankt sind, können falsch positive Resultate für diese Antikörper aufweisen. Autoantikörper von PatientInnen mit APS benötigen diesen Cofaktor, während Autoantikörper von PatientInnen mit Infektionskrankheit keinen benötigen. Die Ergebnisse gelten als positiv, wenn sie mindestens zweimal erhöhte Werte ergeben, wobei die zweite Messung mindestens 12 Wochen nach der ersten Bestimmung erfolgen sollte. Erhöht sind die gemessen Werte, wenn sie über der 99 Perzentile der gesunden Kontrollen oder über 40 GPL/MPL liegen. GPL für IgG und MPL für IgM stehen dabei für die Bindungsaktivität von 1 mg/ml.(52,55,56)

2.2.3. β_2 Glykoprotein-I Antikörper

Die physiologische Rolle des β_2 Glykoprotein-I ist unklar, aber es wird angenommen, dass es aufgrund seiner Fähigkeit negativ geladene Phospholipide zu binden, ein natürliches Antikoagulans ist. (49)

Die Antikörper richten sich speziell gegen die Domäne I des β_2 Glykoprotein-I. Beim Vorhandensein von Antikörpern lagert sich der Komplex aus anti- β_2 Glykoprotein-I und seinem Antigen dann beispielweise gegen Protein C, einen Gerinnungsinhibitor, und inaktiviert diesen. Zusätzlich kann dieser Komplex auch Thrombozyten und Endothelzellen in einen prothrombotischen Zustand versetzen und das Komplementsystem aktivieren.

Der Nachweis der IgM und IgG Antikörper gegen β_2 Glykoprotein-I wird mittels ELISA durchgeführt. (53,57)

2.3. Klinische Manifestation: Das Antiphospholipid Antikörper-Syndrom

Das Antiphospholipid Antikörper Syndrom ist eine systemische Autoimmunkrankheit, die durch wiederkehrende venöse und/oder arterielle Thrombembolien, Schwangerschaftskomplikationen bei Frauen und Präsenz spezifischer Antikörper gegen Phospholipide und Proteine gekennzeichnet ist. Neben diesen Manifestationen, die auch in den Kriterienkatalog(siehe unten) für die Diagnose eines APS aufgenommen wurden, gibt es noch weitere klinische Erscheinungsformen. Zu diesen zählen okuläre, neurologische, hämatologische, gastrointestinale und nichtthrombotische kardiopulmonale Beteiligungen. (58)

Die neurologischen Manifestationen sind hauptsächlich Schlaganfälle und Sinusvenenthrombose, es kann aber auch zu Läsionen kommen, die in der MRT-Untersuchung morphologische Ähnlichkeiten mit Multipler Sklerose zeigen.(58) (59)

Als häufigste okuläre Erscheinungsform tritt die Amaurosis fugax auf. (58)

Mit 30-40% ist Thrombozytopenie eine der häufigsten Symptome beim APS. (58)

Der Gastrointestinaltrakt kann ebenso von venösen oder arteriellen Thrombosen betroffen sein, die sich dann als Budd-Chiari Syndrom, Portalvenen-, Mesenterial- oder Lienalvenenthrombose manifestieren. Auch eine Beteiligung der Nebennieren in Form einer Nebenniereninsuffizienz durch akuten Gefäßverschluss ist möglich. (58)

Zu den kardiopulmonalen Manifestationen zählen, neben tiefer Venenthrombose, Pulmonalarterienembolie und Myokardinfarkt, Herzklappenbeteiligung, meist im Sinne einer Klappenverdickung oder einer Endokarditis Libman-Sacks, intra-alveoläre Hämorrhagie, ARDS und fibrosierende Alveolitis. (58)

Zu den häufigsten Hautbeteiligungen bei APS zählen Livedo, Akrozyanose und Ulzerationen. (58)

Beim APS kommt es gelegentlich zu einer Nierenbeteiligung im Sinne einer Nierenvenenthrombose oder eines Niereninfarkts, aber auch eine

mikroangiopathische Beteiligung der kleinen afferenten Arteriolen, die sich als Nierenversagen und Hypertonie manifestiert, ist möglich. In diesen Fällen kann eine Differenzierung von einem systemischen Lupus erythematodes schwierig sein, da auch bei diesem gehäuft Antiphospholipid Antikörper vorkommen. (58)

Von einem katastrophalen APS (CAPS) spricht man, wenn Organdysfunktionen mindestens 3 Organsysteme betreffen. Hierbei kommt es zu Mikrothrombosen in den kleinen Gefäßen, wobei das CAPS mit einer Mortalität bis zu 50% vergesellschaftet ist, daher wurde auch der Begriff des mikroangiopathischen Antiphospholipid Syndroms (MAPS) vorgeschlagen. Differentialdiagnostisch kommen hier andere thrombotische Mikroangiopathien, wie das hämolytisch urämische Syndrom(HUS), die thrombotisch- thrombozytopenische Purpura (TTP, Mb. Moschowitz), die Heparin induzierte Thrombozytopenie, das HELLP Syndrom und die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) in Frage. (50,58)

Selten kommt es zu einer muskuloskeletalen Beteiligung im Sinne von Gelenksbeschwerden, die eher an eine Kollagenose denken lassen. Am ehesten ist eine aseptische Knochennekrose beim Katastrophalen APS anzutreffen. (58)

Tab. 6. Häufigkeit von nicht gynäkologischen Initialsymptomen von PatientInnen mit APS modifiziert nach (60)

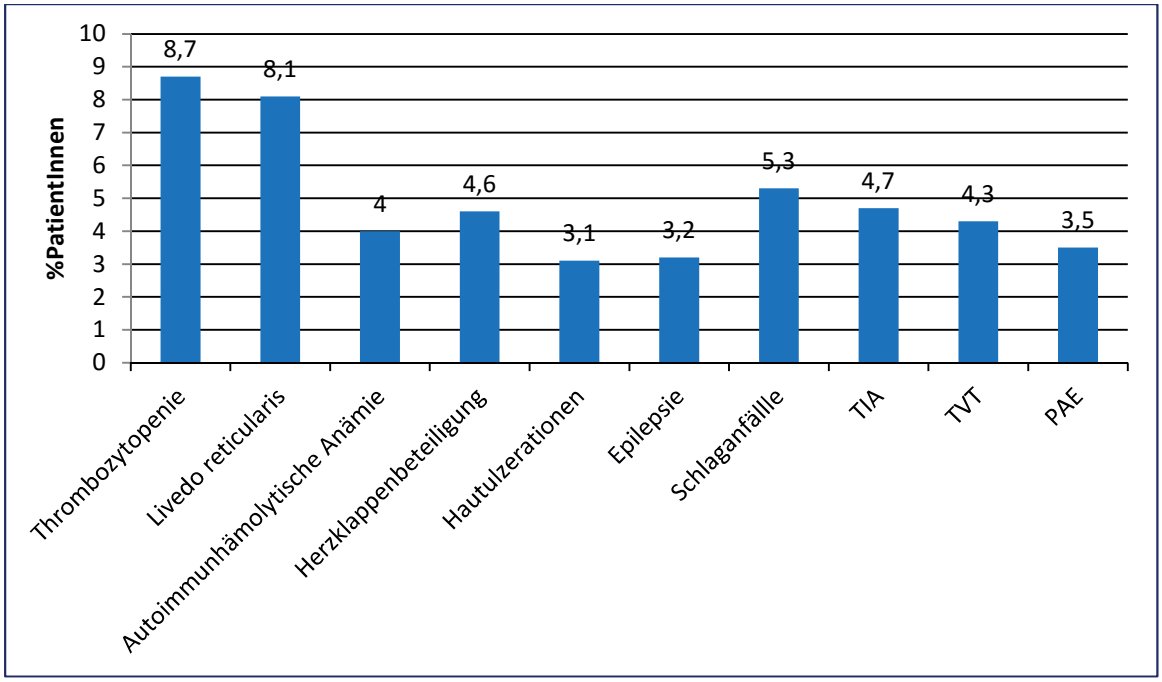
	Initialsymptome	n=1000 (%)
Nicht-Kriterien Symptome		
	Thrombozytopenie	296 (29,6)
	Livedo reticularis	241 (24,1)
	Herzklappenbeteiligung	116 (11,6)
	Autoimmunhämolytische Anämie	97 (9,7)
Kriterien Symptome		
	TVT	389 (38,9)
	Schlaganfall	198 (19,8)
	PAE	141 (14,1)
	TIA	111 (11,1)
	Myokardinfarkt	55 (5,5)

Eine Studie von Cervera et al., die in 13 europäischen Ländern durchgeführt wurde und in der die PatientInnen für 5 Jahre nachbeobachtet wurden, zeigte eindrücklich die Häufigkeit von APS-bezogenen Manifestationen. Von 1000 StudienteilnehmerInnen entwickelten 20% eben solche Manifestationen. 16,6% zeigten wiederkehrende thrombembolische Geschehen, am häufigsten waren Schlaganfälle (2,4%), TIAs(2,3%), TVTs(2,1%) und pulmonalarterielle Embolien(2,1%). 5,3% der Kohorte verstarben im Beobachtungszeitraum, davon 1,1% an Infektionen,1,0% an Myokardinfarkten und 0,68% an Schlaganfällen. Das häufigste Symptom generell war mit 3,7% eine Thrombozytopenie. (61)

Diese Studie, das Euro Phospholipid Project, wurde für weitere 5 Jahre weitergeführt und auf diese Weise der weitere klinische Verlauf abseits der Initialsymptome nachgezeichnet.(60)

Abbildung 2 zeigt die häufigsten nicht gynäkologischen Manifestationen im Beobachtungszeitraum von 10 Jahren abseits der Initialsymptome.

Abb. 5. Häufigste klinische Manifestationen eines APS im Zeitraum von 10 Jahren modifiziert nach (60)



Ebenso wurden die gynäkologischen und geburtshilflichen Komplikationen über diese 10 Jahre erfasst. Insgesamt wurden 127(15,5%) Frauen schwanger und in den 188 Schwangerschaften konnten 137 Kinder (72,9%) erfolgreich lebendig geboren werden. Ein früher Abort innerhalb der 10.Schwangerschaftswochen trat bei 31 Patientinnen (16,5%) und ein später Abort, jenseits der 10.Schwangerschaftswoche, bei 9 Patientinnen (4,8%) auf. Von den lebend geborenen Kindern waren 66 (48,2%) Frühgeborene und 36(26,3%) zeigten eine intrauterine Wachstumsrestriktion. (60)

Bei der Mortalität gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den ersten 5 Jahren und den zweiten 5 Jahren Beobachtungszeitraum. Auch unter den verschiedenen Gruppen, also primäres APS und SLE-assoziiertem APS, gab es keinen signifikanten Unterschied. Insgesamt starben 93 PatientInnen(9,3%) der Kohorte, darunter zumeist an thrombembolischen Ereignissen (36%), Infektionen (26,9%) und Blutungen (10,7%).(60)

2.3.1. Diagnose

Von Miyakis et al. wurden Klassifikationskriterien für das Antiphospholipid Syndrom (APS) veröffentlicht. Darin werden klinische und laborchemische Kriterien unterschieden. Sie schlagen vor, jenen PatientInnen die Diagnose eines APS stellen zu können, die mindestens ein klinisches und ein laborchemisches Merkmal erfüllen. Tab.6. gibt eine Übersicht über die Klassifikationskriterien. (52)

Tab. 7. Klassifikationskriterien für das Antiphospholipid Syndrom modifiziert nach Miyakis et al.(52)

Klinisches Kriterium	
1. Vaskuläre Thrombose	Eine oder mehrere Episoden von venösen, arteriellen oder Kleingefäß- Thrombosen.
2. Schwangerschafts-komplikationen	a. Ein oder mehrere unerklärliche Todesfälle eines morphologisch unauffälligen Feten nach ≥ 10 Schwangerschaftswoche oder
	b. Ein oder mehrere frühzeitige Geburten eines morphologisch unauffälligen Feten vor der 34 Schwangerschaftswoche wegen: (i) Eklampsie oder schwerer Präeklampsie oder (ii) Zeichen einer schweren Plazentainsuffizienz oder
	c. Drei oder mehr aufeinanderfolgende Spontanaborte ohne sonstige Erklärung, bei denen auch anatomische humorale oder genetische Gründe, sowohl von fetaler,

	mütterlicher als auch von väterlicher Seite ausgeschlossen wurden.
Laborchemisches Kriterium	
1. Lupus Antikoagulans	Lupus Antikoagulans im Plasma bei zwei oder mehr Bestimmungen, die zumindest mit 12 Wochen Abstand leitliniengerecht durchgeführt wurden oder
2. Anticardiolipin Antikörper	2 oder mehrere Bestimmungen von IgG- oder IgM-Anticardiolipin Antikörper mit mittlerem oder hohem Titer in Serum oder Plasma gemessen mindestens mit einem Abstand von 12 Wochen mit einer standardisierten ELISA oder
3. β_2 Glykoprotein-I Antikörper	2 oder mehrere Bestimmungen von Werten über der 99. Perzentile in Serum oder Plasma von IgG- oder IgM- Antikörper gegen β_2 Glykoprotein gemessen mindestens in 12-wöchigem Abstand mit einer standardisierten ELISA.
Ein APS liegt vor wenn zumindest ein klinisches und ein laborchemisches Kriterium zutreffen. Wenn weniger als 12 Wochen oder mehr als 5 Jahre die klinische Manifestation und den positiven laborchemischen Test trennen, sollte die Diagnose vermieden werden. Thrombophilie ist kein Ausschlussgrund bei der Diagnosestellung, sollte jedoch im weiteren Verlauf berücksichtigt werden.	

2.3.1. Therapie

Für die initiale Therapie von PatientInnen mit APS und Thrombose wird gewöhnlich niedermolekulares Heparin, Heparin oder ein Pentasaccharid eingesetzt. Dem folgt überlappend die Einleitung einer zeitlich unbegrenzten oralen Antikoagulation, zumeist mit einem Vitamin-K Antagonisten. Bei arteriellen Thrombosen kann grundsätzlich dieselbe Therapie eingesetzt werden, wobei Acetylsalicylsäure ergänzend verabreicht werden kann und bei nicht embolischen Schlaganfällen auch alleine einer OAK nicht unterlegen ist. Bei Patientinnen, die während der Schwangerschaft therapiert werden, kommt NMH und Acetylsalicylsäure zum Einsatz. Eine zeitlich begrenzte Therapie kann bei PatientInnen erwogen werden, die zum ersten Mal und in einer Risikosituation eine Thrombose entwickelt haben. (53,62)

Eine Studie von Khamashta et al. bei 147 Personen mit Thrombose, die die laborchemischen Erfordernisse eines APS erfüllen, ergab, dass sie von einer lebenslangen Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten bei INR Werten ≥ 3 profitierten. Verglichen wurde hierbei die Antikoagulation mit hoch dosiertem Warfarin (INR ≥3)mit oder ohne Acetylsalicylsäure gegen niedrig dosiertes Warfarin(INR <3)

mit oder ohne Acetylsalicylsäure gegen Acetylsalicylsäure alleine, wobei hoch dosiertes Warfarin den größten Nutzen brachte und sich die größte Gefahr für das Wiederauftreten einer Thrombose in den ersten 6 Monaten nach Beendigung einer OAK zeigte.(63)

Auch wenn diese Ergebnisse nahe legen, dass eine aggressivere Antikoagulation zu bevorzugen ist, konnten neuere prospektive Studien dies nicht bestätigen, sondern legen sogar nahe, dass eine orale Antikoagulation bei INR Werten zwischen 2-3 einer aggressiveren OAK nicht unterlegen ist. Im Gegenteil berichteten Finazzi et al. von weniger Thrombosen und weniger Blutungskomplikationen bei Antikoagulation zwischen INR 2 und 3 als bei INR zwischen 3 und 4. (64,65)

Diese Aussage, also, dass eine moderate Antikoagulation bei der Prävention von thrombembolischen Ereignissen einer Hochdosis Therapie überlegen ist, konnten auch Crowther et al. bestätigen, die ebenfalls moderate mit intensiver Vitamin K Antagonisten Therapie verglichen. Aus diesem Grund sollte bei PatientInnen mit Antiphospholipid Syndrom ein Zielwert von INR 2- 3 angestrebt werden.(66)

Asymptomatischen PatientInnen mit positiven Laborwerten müssen nicht therapiert werden. Lediglich in Risikosituationen wie Immobilisation, perioperativ sowie postpartal soll diesen PatientInnen eine Thromboseprophylaxe angeboten werden. (50)

PatientInnen mit sogenannter Triplepositivität, also einem positiven Nachweis sowohl von LA, Anticardiolipin Antikörpern und β_2 Glykoprotein-I Antikörpern sollte bereits primär zu Acetylsalicylsäure in prophylaktischer Dosierung geraten werden.(53)

3. Material und Methoden

3.1. Das Studienziel

Diese retrospektive Studie zielte darauf ab, den Stellenwert der Bestimmung von Antiphospholipid Antikörpern bei PatientInnen mit Raynaud Phänomen zu beleuchten. Darüber hinaus sollte generell die Häufigkeit dieser Antikörper bei PatientInnen mit nachgewiesenen Raynaud Syndrom erhoben werden.

Dabei wurde die Nullhypothese formuliert, dass das Vorhandensein von Antiphospholipid Antikörpern keinerlei Einfluss auf die Raynaud Symptomatik zeigt.

Auf der anderen Seite wurde die Alternativhypothese definiert, dass die Symptomatik und Schwere des Raynaud Phänomens und seiner klinischen Begleiterscheinungen einen Zusammenhang mit dem Vorhandensein von Antiphospholipid Antikörpern zeigen.

Vor Beginn der Diplomarbeit wurde ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz erteilt. (1495/2014)

3.2. Die Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte über die Krankenakten der PatientInnen an der klinischen Abteilung für Angiologie im Zeitraum von Jänner 2015 bis Oktober 2015. Dabei wurden verschiedene anamnestische und klinische Parameter, die während der Nachsorge der PatientInnen erfasst wurden, erhoben. Diese wurden dann mit den korrespondierenden Labordaten der PatientInnen für die statistische Analyse zusammengeführt. In Tabelle 8 sind die erhobenen klinischen Parameter dargestellt.

Tab. 8. Erhobene Parameter

Erhobene Parameter
Alter
Diagnose
Geschlecht
Datum der Erstvorstellung
Dauer der Symptomatik
Ein- oder beidseitiger Befall
Miteinbeziehung des Daumens
Befall der oberen und/oder der unteren Extremität

Vorhandensein von Claudicatio Symptomatik
Verfärbungsmuster(Weiß /Blau/Rot)
Sicca Symptomatik
Sonnenempfindlichkeit
Orale Aphten
Gelenksbeschwerden mit Lokalisation
Akrale Nekrosen und Dauer von Erstmanifestation bis zum Auftreten von Nekrosen
Gastroösophageale Reflux Symptomatik
Beschwerden in der Halswirbelsäule
Kapillarmikroskopische Veränderungen: Mikroblutungen, Reduzierte Kapillardichte, Megakapillaren und Sklerodermiemuster (early active, late)
Akrale Oszillographie: • **bei Raumtemperatur, bei Kälteprovokation und bei Wärmeprovokation und** • **mit Provokationsmanöver für das Thoracic Outlet Syndrom (Skalenuslückentest, Kostoklavikulartest, Pektoralislückentest)** **auf Vorhandensein einer normalen, reduzierten und kritischen akralen Minderperfusion**
Röntgenuntersuchung auf Halsrippe durchgeführt und wenn ja ob Halsrippe bestätigt wurde
Medikation der PatientInnen: • **Acetylsalicylsäure** • **Statine** • **OAK oder Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin** • **ACE-Hemmer** • **β-Blocker** • **Kalzium Antagonist** • **Prostaglandine (einmalig, regelmäßig)** • **PDE-V Hemmer** • **Bosentan** • **Antidepressiva** • **Schilddrüsenhormon Substitution**
Hashimoto Thyreoiditis
Depression
Tumorerkrankung (wenn ja, welche Tumorentität)

Für diese retrospektive Arbeit wurden 250 PatientInnen neu erhoben und mit dem Gesamtkollektiv, der an der Vaskulitisambulanz der klinischen Abteilung für Angiologie wegen Raynaud Phänomens in Nachsorge befindlichen PatientInnen zusammengeführt, was insgesamt zu einer Größe des Grundkollektivs von 919 PatientInnen geführt hat.

3.3. Statistische Analyse

Am Beginn der Analyse wurde eine deskriptive Statistik mit absoluten Häufigkeiten bzw. Prozenten erstellt um binäre Daten zu beschreiben. Durch den Kolmogorov Smirnov Test wurden numerische Parameter auf ihre Verteilung hin überprüft und bei einem p-Wert >0,05 eine Normalverteilung angenommen. Normalverteilte Werte wurden mittels t-Test und nicht normalverteilte mittels Mann-Whitney U-Test miteinander verglichen. Auch hier wurde als Signifikanzniveau ein $p<0,05$ angenommen. Normalverteilte Parameter wurden durch Mittelwert und Standardabweichung charakterisiert, nicht parametrische Werte durch den Median und die 25. bzw. 75. Perzentile.

Unter Zuhilfenahme von Kreuztabellen und des Chi-Quadrat Tests nach Pearson wurden dann die unterschiedlichen Parameter einerseits auf ihre Geschlechtsspezifität hin, andererseits auch auf Unterschiede zwischen PatientInnen mit und ohne Antiphospholipid Antikörpern untersucht. Auch hierbei wurde ein $p<0,05$ als Grenze für signifikante Unterschiede angenommen.

Die statistische Analyse wurde mit der Statistiksoftware SPSS 22 von IBM durchgeführt.

3.4. Literaturrecherche

Die Suche nach Hintergrundliteratur zu den Themen Raynaud Phänomen und Antiphospholipid Antikörper wurde mit den MeSH Begriffen „ antiphospholipid antibodies“ und „raynaud disease“ , sowie Subheadings von diesen durchgeführt. Ebenso wurde gesondert nach Differentialdiagnosen des RP, ebenfalls mit entsprechenden MeSHs, gesucht. Als Grundlage diente die Datenbank PubMed.

4. Ergebnisse

4.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Auswertung der Daten erfolgte zuerst eine Bereinigung des Kollektivs von 919 PatientInnen.

Ausgeschlossen wurden all jene, die ungenügende Daten bezüglich des Raynaud Phänomens aufwiesen. Zum Beispiel war das Fehlen von wichtigen Angaben, etwa über die Lokalisation(OE/UE) oder Verfärbung der Akren, ein Ausschlussgrund. Des Weiteren wurden solche PatientInnen nicht in die Analyse mit einbezogen, die nicht an einem primären Raynaud Syndrom oder einer gesicherten Kollagenose erkrankt waren, da besonderes Interesse an diesen Gruppen besteht. Denn die Erwartung ist, dass Antiphospholipid Antikörper bei PatientInnen, die beispielsweise wegen eines Karpaltunnelsyndroms oder Vibrationstraumas ein RP aufwiesen, eher keine Rolle spielen.

Als Voraussetzung für die Untersuchung wurde definiert, dass zumindest die Suchtests für LA, Anticardiolipin Antikörper und β_2 Glykoprotein-I Antikörper durchgeführt wurden. Alle Fälle, in denen dies nicht zutraf, wurden von einer weiteren Analyse im Rahmen der Studie ausgeschlossen. Auf diese Weise blieben insgesamt 237 PatientInnen mit nachgewiesenem primären RS oder sekundären RS im Rahmen einer Kollagenose für die endgültige Analyse übrig.

4.2. Die Charakteristika des Patientenkollektivs

Von den 237 untersuchten PatientInnen waren 181 (76,4%) Frauen und 56 (23,6%) Männer. Das durchschnittliche Alter bei Erstvorstellung auf der Abteilung für Angiologie war normalverteilt und betrug 44,23 (+/-16,09) Jahre für Frauen und 45,43 (+/-15,66) für Männer. Das Alter bei Beschwerdebeginn lag für Frauen bei 39,86 (+/-17,42) Jahren und für Männer bei 43,57(+/-18,44) Jahren. Die Dauer der Symptomatik betrug bei Frauen 36 Monate (10 Mon; 97,5 Mon)

Hinsichtlich Ätiologie, also ob ein primäres Raynaud Syndrom oder ein sekundäres RP aufgrund einer Kollagenose vorliegt, gab es im untersuchten Patientengut keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen. In der Studienpopulation litten 161 (67,9%) PatientInnen an einem primären Raynaud Syndrom, während 76

(32,1%) an einem sekundären RP, aufgrund einer diagnostizierten Kollagenose, erkrankt waren.

Hinsichtlich Symmetrie sind 38 PatientInnen(16,4%) einseitig und dementsprechend 193 (83,2%) beidseitig von Raynaud Symptomatik betroffen. Über zwei PatientInnen gab es keine Angaben. Männer sind signifikant häufiger einseitig betroffen, nämlich zu 26,8% (15 Männer), Frauen demgegenüber aber nur zu 13,1% (23 Frauen) (p=0,01). Hinsichtlich Mitbeteiligung des Daumens konnte kein Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt werden.

Betreffend Lokalisation der Raynaud Symptomatik war bei 219 PatientInnen(92,4%) die obere Extremität betroffen und nur 76 (33,1%) berichteten über eine Beteiligung der unteren Extremität, wobei auch hier zwischen Männern und Frauen kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden konnte.

Eine Claudicatio Symptomatik war insgesamt selten (5,6%). In dieser Gruppe waren aber mit 7 Männern(12,7%) im Vergleich zu 6 Frauen (3,4%), Männer signifikant häufiger betroffen. (p=0,015)

In Bezug auf Verfärbung der Akren gab es nur bei der Blaufärbung einen Unterschied. Diese trat bei 142 Frauen (78,5%) im Vergleich zu 35 Männern (62,5%), bei Frauen signifikant häufiger auf. (p=0,022)

Bezüglich Rot und Weiß bzw. zwischen mono-, bi- und triphasischen Veränderungen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Frauen und Männern, wobei es leider für 10 PatientInnen, 7 Frauen und 3 Männer keine Angaben über Farbveränderungen gab.

Tab.9 bietet, separat für Frauen und Männer, einen Überblick über die Charakteristika der Raynaud Symptomatik innerhalb des Studienkollektivs und bildet auch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ab.

Tab. 9. Charakteristika des RP im Kollektiv abhängig von den Geschlechtern

	Frauen n=181 (76,38 %)	Männer n= 56 (23,63) %)	Gesamt n=237(%)	Signifikanz p=
Primäres RP	121 (66,9%)	40 (71,4%)	161 (67,9)	0,624
Kollagenose mit RP	60 (33,1%)	16 (28,6%)	76 (32,1%)	0624
Alter bei Erstvorstellung (in Jahren)	44,23 (+/-16,09)	45,43 (+/-15,66)	44,51 (+/-15,96)	0,624
Alter bei Beschwerdebeginn (in Jahren)	39,86 (+/-17,42)	43,57 (+/-18,44)	40,74 (+/-17,70)	0,176
Dauer der Raynaud Symptomatik (in Monaten)	36 (10/97,5)	30 (5,5/86,25)	36 (7,12/97,13)	0,337
Rot Verfärbung	111 (61,7%)	30 (53,6%)	141 (59,49%)	0,349
Blau Verfärbung	142 (78,5%)	35 (62,5%)	177 (74,68%)	**0,022**
Weiß Verfärbung	135 (75%)	38 (67,9%)	173 (72,99%)	0,303
Monophasische Verfärbung	54 (30%)	24 (42,9%)	78 (32,91%)	0,205
Biphasische Verfärbung	23 (12,8%)	8 (14,3%)	31 (13,08%)	0,205
Triphasische Verfärbung	96 (53,3%)	21 (37,5%)	117 (49,36%)	0,205
OE betroffen	169 (93,4%)	50 (89,3%)	219 (92,40%)	0,385
beidseitig betroffen	153 (86,9%)	40 (72,7%)	193 (83,5%)	**0,021**
UE betroffen	60 (33,1%)	18 (32,7%)	78 (32,91%)	1,000
Daumen mit betroffen	77 (43,0%)	19 (34,5%)	96 (40,50%)	0,278
Claudicatio intermittens	6 (3,4%)	7 (12,7%)	13 (5,4%)	**0,015**

Der BMI war nicht normalverteilt. Der Median für das gesamte Kollektiv lag bei 23,46(21,42/26,84), wobei sich Frauen mit 23,04(20,60/25,99)) und Männer 23,46 (21,41/28,18) nicht signifikant unterschieden (p=0,056).

Erhöhten Blutdruck zeigten 48 (20,3%) PatientInnen, davon 33 (18,2%) Frauen und 15 Männer (26,8%). Niemand in der untersuchten Population war an Insulin abhängigem Diabetes mellitus erkrankt. Demgegenüber gab es 5 StudienteilnehmerInnen, 4 Männer (7,1%) und 1 Frau (0,6%), die von nicht-Insulin abhängigen Diabetes mellitus betroffen waren, womit Männer signifikant häufiger betroffen waren(p=0,007).

Unter den weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren gab es bei Hyperlipidämie und beim Rauchverhalten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Was die Medikation betrifft, gab es unter den erhobenen Parameter keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern, außer bei der Therapie mit Vitamin-K Antagonisten, bei Kalziumkanalblockern und bei der Substitution mit Schilddrüsenhormonen.

Vitamin-K-Antagonisten erhielten insgesamt 19 PatientInnen(8,0%), davon zehn Frauen (5,5%) und 9 Männer(16,1%). (p=0,021)

Kalziumkanalantagonisten erhielten insgesamt 24 PatientInnen (10,2%), darunter 14 weibliche (7,7%) und 10 männliche StudienteilnehmerInnen (18,2%). (p=0,039)

Eine Substitution von Schilddrüsenhormonen wurde bei 44 PatientInnen (22,8%) durchgeführt, davon bei 40 Frauen (27,0%) und bei nur 4 Männern (8,9%). (p=0,014)

Dazu passend wurde eine Hashimoto-Thyreoiditis bei 13 Frauen (8,8%) und keinem einzigen Mann festgestellt. (p = 0,014)

Aktive oder vorangegangene Tumorerkrankungen wurden bei 9 PatientInnen erhoben. Hier zeigte sich ebenso wenig ein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen StudienteilnehmerInnen, wie bei der Häufigkeit von Depressionen, die bei 33 Personen(13,9%) erhoben werden konnte.

Tabelle 10 fasst oben Erwähntes zusammen und gibt Aufschluss über die genauen Zahlen.

Tab. 10. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Medikation des Studienkollektivs

	Frauen n=181 (76,4 %)	Männer n= 56 (23,6 %)	Gesamt n=237 (100%)	Signifikanz p=
BMI	23,04 (20,60/25,99)	24,84 (21,88/28,18)	23,46 (21,41/26,84)	0,056
Arterieller Hypertonus	33 (18,2%)	15 (26,8%)	48 (20,3%)	0,242
Nikotinkonsum	71 (39,2%)	29 (51,8%)	100 (42,2%)	0,121
NIDDM	1 (0,6%)	4 (7,1%)	5 (2,1%)	**0,007**
Kombinierte Hyperlipidämie	9 (5,%)	0 (0,0%)	9 (3,8%)	0,164
Acetylsalicylsäure	51 (28,3%)	18 (32,1%)	69 (29,2%)	0,615
Vitamin-K Antagonisten	10 (5,5%)	9 (16,1%)	19 (8,0%)	**0,021**
NMH	11 (6,1%)	3 (5,4%)	14 (5,9%)	0,194
ACE-Hemmer	32 (17,7%)	19 (33,9 %)	51((21,5%)	**0,015**
Angiotensin II Antagonisten	13 (7,2%)	2 (3,6%)	15 (6,3%)	0,531
Statine	34 (18,9%)	10 (18,2%)	44 (18,7%)	1,000
β-Blocker	29 (16,0%)	8 (14,3%)	37 (16,6%)	0,836
Kalziumantagonisten	14 (7,7%)	10 (18,2%)	24 (10,2%)	**0,039**
Prostaglandine • **einmalig** • **regelmäßig**	 22 (16,1%) 14 (10,2%)	 5 (11,9%) 3 (7,1%)	 27(15,1%) 17 (9,5%)	0,634
PDE-V Hemmer	1 (0,6%)	1 (1,8%)	2 (0,8%)	0,418
Bosentan	9 (5,0%)	4 (7,1%)	13 (5,5%)	0,512
Antidepressiva	40 (22,1%)	8 (14,3%)	48 (20,3%)	0,255
Schilddrüsenhormon Substitution	40 (27,0%)	4 (8,9%)	44 (22,8%)	**0,014**
Hashimoto Thyreoiditis	13 (8,8%)	0 (0%)	13 (6,8%)	**0,042**
Bekannte Depression	29 (16,0%)	4 (7,1%)	33 (13,9%)	0,122
Tumorerkrankung	6 (3,3%)	3 (5,4%)	9 (3,8%)	0,444

Betrachtet man die häufigsten klinischen Symptome, die mit Kollagenosen assoziiert sein können, so fanden sich in den untersuchten Gruppen HWS-Beschwerden, Gelenksbeschwerden, Sicca Symptomatik, gastroösophagealer Reflux und akrale Nekrosen.

Orale Aphten konnten lediglich bei einer Patientin erhoben werden.

Tab. 11. Häufigkeit von mit Kollagenosen assoziierten Symptomen im Kollektiv und deren Verteilung über die Geschlechter

	Frauen n=181 (75,9%)	Männer n= 56 (24,1%)	Gesamt n=237 (100%)	Signifikanz p=
Sicca Symptomatik	46 (25,4%)	3 (5,4%)	49 (20,7%)	**0,001**
Sonnenempfindlichkeit	14 (10,1%)	4 (8,3%)	18 (9,6%)	1,000
Orale Aphten	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (0,4%)	0,817
Gelenksbeschwerden	83 (46,6%)	24 (43,6%)	107 (45,9%)	0,758
akrale Nekrosen	5 (2,8)%	5 (8,9%)	10 (4,2%)	0,059
Gastroösophagealer Reflux	23 (15,5%)	4 (8,5%)	27 (14,0%)	0,332
HWS Beschwerden (n=213)	79 (48,8%)	25 (49,0%)	104 (48,8%)	1,000
KM Megakapillaren	37 (20,4%)	10 (17,9%)	47 (19,8%)	0,397
KM Mikroblutungen	38 (21,0%)	11 (19,6%)	49 (20,7%)	0,510
KM Reduzierte Dichte	12 (6,8%)	5 (8,9%)	17 (7,3%)	0,564

Sicca Symptomatik zeigten 49 PatientInnen (20,7%), darunter 46 Frauen (25,4%) und nur 3 Männer (5,4%), was einem statistisch signifikant (p=0,01) häufigerem Auftreten bei Frauen entspricht.

18 PatientInnen (9,6%) klagten über Sonnenempfindlichkeit, jedoch konnte hier kein Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt werden. Ebenso wenig beim Auftreten oraler Aphten, die nur bei einer Patientin(0,6%) auftrat.

Über Gelenksbeschwerden klagten 107 PatientInnen (45,9%), aber auch bei diesem Symptom konnte kein Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen festgestellt werden.

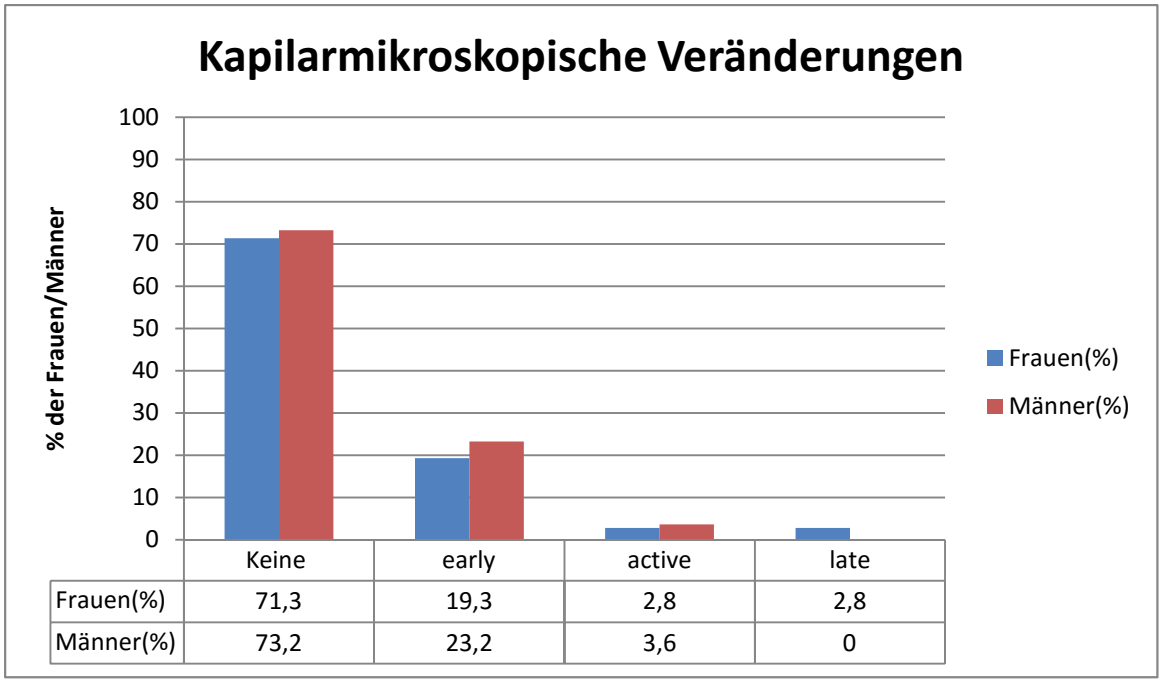
Akrale Nekrosen traten bei 4,2 % der untersuchten PatientInnen auf, wobei sich zwar ein Trend in Richtung häufigere Affektion von Männern zeigte (8,9% vs. 2,8%), dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (p=0,059)

Über Reflux Symptomatik klagten 27 StudienteilnehmerInnen(14,0%), darunter 23(15,5%) Frauen und 4 Männer(8,5%).

Keine signifikanten Unterschiede zeigten männliches und weibliches Geschlecht auch was Megakapillaren, die bei 47 PatientInnen (19,8%), Mikroblutungen, die bei 49 PatientInnen (20,7%) und reduzierter Kapillardichte, die bei 17 Personen (7,3%), auftrat, betrifft.

Was die Muster der Kapillarveränderungen betraf, gab es ebenso keinen signifikanten Unterscheid zwischen den Gruppen. Die meisten PatientInnen, nämlich 170 (71,7%), zeigten keine pathologischen Veränderungen, davon 129 Frauen (71,3%) und 41 Männer (73,2%). Abbildung 6 zeigt die relativen Häufigkeiten der kapillarmikroskopischen Veränderungen in Prozent.

Abb. 6. Häufigkeiten kapillarmikroskopischer Veränderungen je nach Geschlecht. (p=0,386)



	Keine	early	active	late
Frauen(%)	71,3	19,3	2,8	2,8
Männer(%)	73,2	23,2	3,6	0

Was das Vorhandensein von Antiphospholipid Antikörpern in der Studienpopulation betrifft, so zeigten sich signifikant mehr Männer als Frauen, 19,6% der Männer und 7,7% der Frauen (p=0,011), betroffen.

Vor allem hatten männliche Teilnehmer signifikant häufiger einen positiven Lupus Antikoagulans Screening Test, nämlich 12,5% der Männer und nur 1,7% der Frauen(p=0,002).

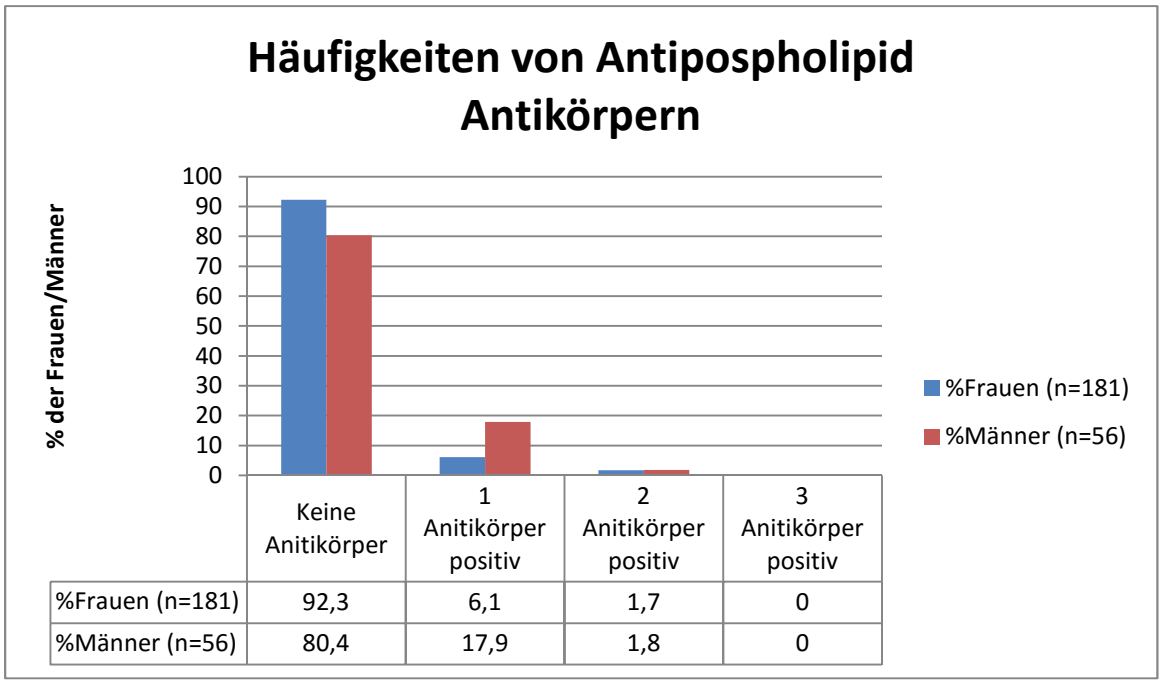
Keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen konnten bei Anti-Cardiolipin-Antikörpern und β_2 Glykoprotein-I Antikörper festgestellt werden.

Tab. 12. Antikörperstatus des Studienkollektivs. IgM und IgG wurden jeweils nur bestimmt wenn der Suchtest positiv ausfiel.

	Frauen n=181(%)	**Männer n= 56(%)**	**Gesamt n= 237(%)**	**Signifikanz**
Lupus Screening (LA1)	3 (1,7%)	7 (12,5%)	10 (4,2%)	**0,002**
B2GPI Suchtest	13 (7,2%)	3 (5,4%)	16 (6,8%)	0,769
B2GPI-IgM (n=16)	4 (30,8%)	1 (33,3%)	5 (31,3%)	0,931
B2GPI-IgG (n=16)	2 (15,4%)	1 (33,3%)	3 (18,8%)	0,489
ACL Suchtest	9 (5,0%)	2 (3,6%)	11 (4,6%)	1,000
ACL- IgM (n=14)	5 (45,5%)	1 (33,3%)	6 (42,9%)	1,000
ACL- IgG (n=14)	3 (27,3%)	2 (66,7%)	5 (35,7%)	0,505
APL-Antikörper	14 (7,7%)	11 (19,6%)	25 (10,5%)	**0,011**

Was die Positivität bzw. die Mehrfachpositivität im Patientengut betrifft, so kann gesagt werden, dass 89,5% der PatientInnen keine nachweisbaren Antikörper im Blut besitzen. 8,9% weisen genau einen nachweisbaren Antikörper mit der oben erwähnten Häufigkeit des männlichen Geschlechts in den Untersuchungen auf und 1,7% zwei Antikörper. Im untersuchten Kollektiv gab es kein Individuum, das dreifach positiv war. Abbildung 7 stellt diese Ergebnisse graphisch dar.

Abb. 7. Relative Häufigkeiten der Antikörperpositivität im Vergleich zwischen Männern und Frauen (p=0,025)



	Keine Anitikörper	1 Anitikörper positiv	2 Anitikörper positiv	3 Anitikörper positiv
%Frauen (n=181)	92,3	6,1	1,7	0
%Männer (n=56)	80,4	17,9	1,8	0

4.3. Stellenwert von Antiphospholipid Antikörpern beim Raynaud Phänomen

4.3.1. Unterschiede zwischen PatientInnen mit und ohne Antiphospholipid Antikörper

Untersucht man die Gruppe mit nachweisbaren Antiphospholipid Antikörpern und stellt sie der Gruppe an PatientInnen gegenüber, bei denen keine Antikörper nachweisbar sind, ergeben sich bezüglich der Symptomatik des RP keine signifikanten Unterschiede.

Beide Gruppen weisen etwa gleich oft Abblassung der Finger (73,5% ohne und 73,3% mit Antikörpern; p=0,816), Zyanose (74,5% ohne und 74,7% mit AK; p=1,000) und Rotfärbung (59,8% ohne und 68,0% mit AK; p=0,399) auf. Auch was die Häufigkeit von mono-, bi-, und triphasischer Manifestation betrifft gab es keinen signifikanten Unterschied (p=0,086) auch wenn PatientInnen mit positiven Antikörpern tendenziell öfter eine triphasische Verlaufsform aufwiesen (48,3% ohne und 60,0% mit AK).

Bezüglich Befallsmuster ist bei PatientInnen mit positivem Antikörperstatus, nicht signifikant, aber doch tendenziell, häufiger der Daumen betroffen (39,5% ohne und 54,2% mit AK; p=0,192). Dasselbe gilt für die Mitbeteiligung der unteren Extremität, die in 31,8% der PatientInnen ohne und 44,0% der PatientInnen mit nachweisbaren Antiphospholipid Antikörper betroffen war (p=0,262). Die obere Extremität war annähernd gleichhäufig in beiden Gruppen in die Symptomatik mit einbezogen (92,9% gegenüber 88,0% ohne Antikörper; p=0,416) und auch beidseitiges Auftreten war annähernd gleich häufig(83,1% ohne und 87,5% mit AK; p=0,774).

Im Hinblick auf ihre Diagnose weisen PatientInnen mit Kollagenose als Grundkrankheit tendenziell häufiger Antikörper im Blut auf als PatientInnen mit primärem Raynaud, auch wenn diese Tendenz keine statistische Signifikanz aufweist (8,07% mit primärem RP und 15,78% mit Kollagenose; p=0,111).

Hinsichtlich Alter bei Beschwerdebeginn, Dauer und Alter bei Erstvorstellung gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Tab. 13. Charakteristika des RP bei PatientInnen ohne und mit Antiphospholipid Antikörper.

	AK negativ n=212 (89,5%)	AK positiv n=25(10,5%)	Gesamt n=237(100%)	Signifikanz
Primäres RP	148 (69,8%)	13 (52,0%)	161 (67,9%)	p=0,111
Kollagenose	64 (30,2%)	12 (48%)	76 (22,1%)	p=0,111
Alter bei Erstvorstellung (in Jahren)	44,22 (+/- 16,28)	47,01 (+/- 12,91)	44,22(+/- 16,28)	p=0,410
Alter bei Beschwerdebeginn (in Jahren)	40,40 (+/- 19,91)	43,82 (+/- 15,63)	40,40 (+/- 17,90)	p=0,380
Dauer der Raynaud Symptomatik (in Monaten)	34,25 (7,0/91,5)	54 (17,5/120,0)	36 (7,125/97,125)	p=0,409
Rot Verfärbung	124 (59,8%)	17 (68,0%)	141 (59,7%)	p=0,399
Blau Verfärbung	158 (74,5%)	19 (74,7%)	177 (74,7%)	p=1,000
Weiß Verfärbung	155 (73,5%)	18 (72,0%)	173 (73,3%)	p=0,816
Monophasische Verfärbung	73 (34,6%)	5 (20,0%)	78 (33,1%)	p=0,086
Biphasische Verfärbung	29 (13,7%)	2 (8,0%)	31 (13,1%)	p=0,086
Triphasische Verfärbung	102 (48,3%)	15 (60,0%)	117 (49,6%)	p=0,086
OE betroffen	197 (92,9%)	22 (88,0%)	219 (92,4%)	p=0,416
UE betroffen	67 (31,8%)	11 (44,0%)	76 (33,1%)	p=0,262
beidseitig betroffen	172 (83,1%)	21 (87,5%)	193 (83,5%)	p=0,774
Daumen mit betroffen	83 (39,5%)	13 (54,2%)	96 (41,0%)	p=0,192
Claudicatio intermittens	11(5,3%)	2 (8,0%)	13 (5,6%)	p=0,636

Auch hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren, Begleiterkrankungen und der Medikation wurden die Gruppen verglichen.

Hinsichtlich der Risikofaktoren nicht Insulin abhängiger Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Nikotinkonsum und kombinierter Hyperlipidämie unterschieden sich PatientInnen, mit und ohne Antiphospholipid Antikörper, nicht.

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich beim BMI. Denn während bei PatientInnen mit positivem Antikörpernachweis der BMI bei 25,35(25.Perzentile 22,68 / 75.Perzentile 29,69) lag, war er in der Gruppe ohne Antikörper mit 23,05 (25.Perzentile 20,73 / 75.Perzentile 26,38) deutlich und statistisch signifikant niedriger (p=0,039).

In Bezug auf Tumorerkrankungen und Depression zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Die Hashimoto Thyreoiditis hingegen trat bei solchen PatientInnen mit nachweisbaren Antiphospholipid Antikörpern signifikant häufiger auf als bei PatientInnen, bei denen diese nicht nachgewiesen werden konnten (5,3% ohne und 20,0% mit AK; p=0,034).

Von Seiten der Begleitmedikation konnten wir keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen erheben. Niedermolekulares Heparin, Acetylsalicylsäure, Angiotensin II Antagonisten, Statine, Kalziumkanalblocker, Prostaglandine, ACE-Hemmer, Phosphodiesterase-5 Hemmer, Antidepressiva und Schilddrüsenhormone wurde PatientInnen mit und ohne Antiphospholipid Antikörper in etwa gleich häufig verordnet.

Tendenziell häufiger, aber ohne statistische Signifikanz, wurden bei PatientInnen mit nachweisbaren Antiphospholipid Antikörpern β-Blocker (14,2% ohne und 28,0% mit AK, p=0,083) und der Endothelin Antagonist Bosentan (4,7% ohne und 12,0% mit AK; p=0,146) eingesetzt.

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich bei der Häufigkeit von Vitamin-K Antagonisten, die bei 28,0% der Patientinnen mit positivem Antikörpernachweis und nur bei 5,7% der PatientInnen ohne einen solchen verordnet wurden (p=0,001).

Tab. 14. Kardiovaskuläre Risikofaktoren, Medikation und Begleiterkrankungen der PatientInnen mit und ohne Antikörper.

	AK negativ n=212 (89,5%)	AK positiv n=25(10,5%)	Gesamt n=237(100%)	Signifikanz
BMI	23,05 (20,73/26,38)	25,35 (22,68/29,69)	23,47 (21,42/26,84)	**p=0,039**
Arterieller Hypertonus	42 (19,8%)	6 (24,0%)	48 (20,3%)	p=0,160
Nikotinkonsum	88 (44,5%)	12 (48,0%)	100 (42,2%)	p=0,141
NIDDM	5 (2,4%)	0 (0,0%)	5 (2,1%)	p=0,143
Kombinierte Hyperlipidämie	9 (4,2%)	0 (0,0%)	9 (3,8%)	p=0,113
Acetylsalicylsäure	59 (28,0%)	10 (40,0%)	69 (29,2%)	p=0,246
Vitamin-K Antagonisten	12 (5,7%)	7 (28,0%)	19 (8,0%)	**p=0,001**
NMH	12 (5,7%)	2 (8,0%)	14 (5,9%)	p=0,846
ACE-Hemmer	43 (20,3)	8 (32,0%)	51 (21,5%)	p=0,199
Angiotensin II Antagonisten	13 (6,1%)	2 (8,0%)	15 (6,3%)	p=0,663
Statine	38 (18,1%)	6 (24,0%)	44 (18,7%)	p=0,429
β-Blocker	30 (14,2%)	7 (28,0%)	37 (15,6%)	p=0,083
Kalziumantagonisten	21 (10,0%)	3 (12,0%)	24 (10,2%)	p=0,727
Prostaglandine • **einmalig** • **regelmäßig**	 26 (16,0%) 15 (9,2%)	 1 (6,3%) 2 (12,5%)	 27 (15,1%) 17 (9,5%)	p=0,561
PDE-V Hemmer	1 (0,5%)	1 (4,0%)	2 (0,8%)	p=0,200
Bosentan	10 (4,7%)	3 (12,0%)	13 (5,5%)	p=0,146
Antidepressiva	42 (19,8%)	6 (24,0%)	48 (20,3%)	p=0,604
Schilddrüsenhormon Substitution	38 (22,0%)	6 (30,0%)	44 (22,8%)	p=0,408
Hashimoto Thyreoiditis	9 (5,3%)	4 (20,0%)	13 (6,8%)	**p=0,034**
Depression	29 (13,7%)	4 (16,0%)	33 (13,9%)	p=0,760
Tumorerkrankung	9 (4,2%)	0 (0,0%)	9 (3,8%)	p=0,540

Bei der Untersuchung der klinischen Symptomatik, die mit Kollagenosen assoziiert ist, wurden wieder die Gruppen mit und ohne nachweisbare Antikörper verglichen.

Hinsichtlich des Auftretens von Sicca Symptomatik, Sonnenempfindlichkeit, Mikroblutungen in der Kapillarmikroskopie, oralen Aphten, Gelenksbeschwerden, gastroösophagealen Refluxes und Beschwerden in der Halswirbelsäule unterschieden sich die beiden Gruppen nicht statistisch signifikant voneinander.

Tendenziell, aber nicht statistisch signifikant, häufiger kam es bei PatientInnen mit Antikörpern auch zum Auftreten von Megakapillaren (17,9% ohne und 36,0% mit AK, p=0,070) und reduzierter Kapillardichte (6,2% ohne und 16,7% mit AK; p=0,082).

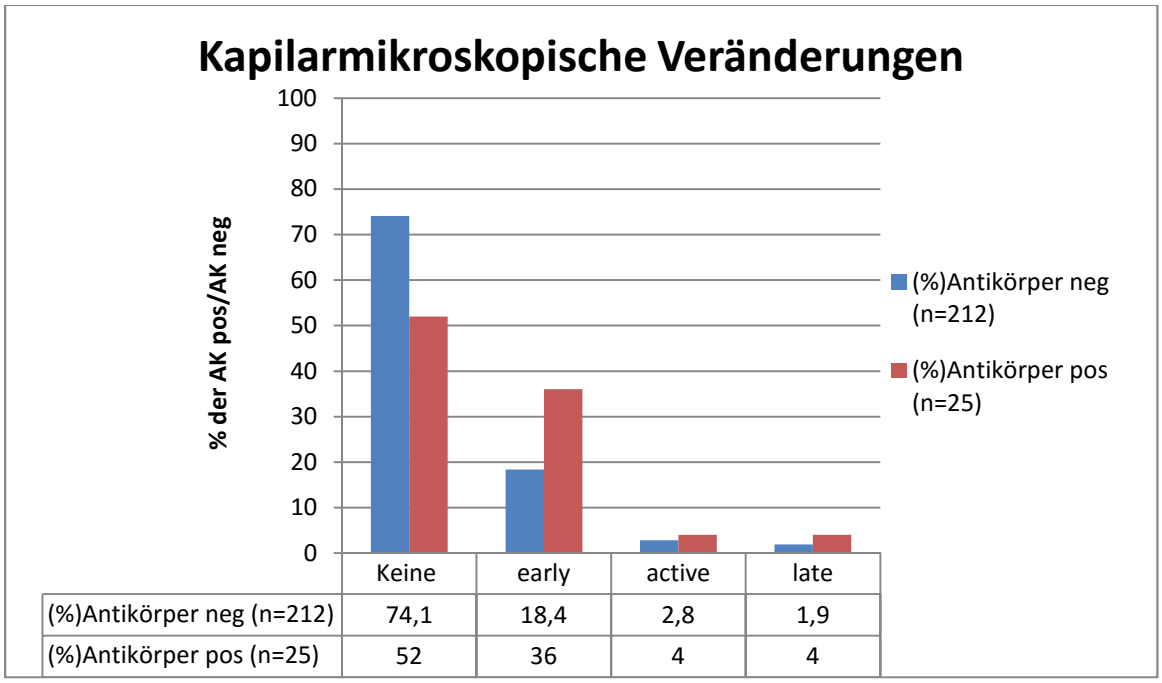
Einen signifikanten Unterschied gab es jedoch im Auftreten akraler Nekrosen, die bei 16% der PatientInnen mit Antikörpern und nur bei 2,8% der PatientInnen ohne Antikörper auftraten(p=0,013).

Tab. 15. Unterschiede in der Kollagenosen assoziierten Symptomatik je nach Antikörperstatus

	AK negativ N=212 (89,5%)	**AK positiv n=25 (10,5%)**	**Gesamt n=237 (100%)**	**Signifikanz p=**
Sicca Symptomatik	43 (20,3%)	6 (24,0%)	49 (20,7%)	p=0,611
Sonnenempfindlichkeit	15 (9,0%)	3 (14,3%)	18 (9,6%)	p=0,432
Orale Aphten	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	p=0,274
Gelenksbeschwerden	93 (44,5%)	14 (58,3%)	107 (45,9%)	p=0,279
akrale Nekrosen	6 (2,8%)	4 (16,0%)	10 (4,2%)	**p=0,013**
Gastroösophagealer Reflux	23 (13,5%)	4 (17,4%)	27 (14,0%)	p=0,537
HWS Beschwerden (n=213)	93 (49,2%)	11 (45,8%)	104 (48,8%)	p=0,830
KM Megakapillaren	38 (17,9%)	9 (36,0%)	47 (19,8%)	p=0,070
KM Mikroblutungen	45 (21,2%)	4 (16,0%)	49 (20,7%)	p=0,549
KM Reduzierte Dichte	13 (6,2%)	4 (16, 7%)	17 (7,3%)	p=0,082

Was die kapillarmikroskopischen Veränderungsmuster betrifft, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied, jedoch eine Tendenz. So zeigten 74,1% aller PatientInnen ohne Antikörper keine Veränderungen, während nur 52% der PatientInnen mit Antiphospholipid Antikörpern einen Normalbefund aufwiesen. Abbildung 8 illustriert diese Tendenz.

Abb. 8. Kapillarmikroskopische Veränderungen in Abhängigkeit vom Antikörperstatus. (p=0,229)



	Keine	early	active	late
(%)Antikörper neg (n=212)	74,1	18,4	2,8	1,9
(%)Antikörper pos (n=25)	52	36	4	4

4.3.2. Antiphospholipid Antikörper beim primären Raynaud Syndrom

Im Folgenden wird der Stellenwert der Bestimmung der Antiphospholipid Antikörper beim primären Raynaud Phänomen näher beleuchtet. Die PatientInnen mit der Diagnose eines primären Raynaud Phänomens wurden ausgewählt und die Subgruppen mit und ohne nachweisbare Antikörper auf Unterschiede in der klinischen Symptomatik verglichen.

Hinsichtlich Alter bei Erstvorstellung auf der Abteilung für Angiologie, dem Alter beim erstmaligen Auftreten von Beschwerden und der Dauer der Raynaud Symptomatik unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht statistisch signifikant voneinander, auch wenn eine Tendenz dahingehend festzustellen war, dass PatientInnen mit primärem RP und nachweisbaren Antikörpern bei Beschwerdebeginn älter sind als solche ohne Antiphospholipid Antikörper im Blut (38,12 Jahre ohne AK gegenüber 46,00 Jahre mit AK; p=0,149).

Hinsichtlich des Befallsmusters, also ein- oder beidseitigen Auftretens, Miteinbeziehung des Daumens, der oberen und der unteren Extremität und Vorkommen von Claudicatio intermittens Symptomatik zeigte sich ebenso kein Unterscheid zwischen den beiden Gruppen. Dasselbe gilt für die Häufigkeit von Abblassung(71,4% ohne und 76,9% mit AK; p=1,000), Zyanose(73,6% ohne und 76,9% mit AK; p=1,000) und Hyperämie(55,8% ohne und 69,2% mit AK; p=0,397).

Auch was die Häufigkeiten von kapillarmikroskopischen Veränderungen betrifft, das heißt Auftreten von Megakapillaren, Mikroblutungen und reduzierter Kapillardichte, unterscheiden sich diese beiden Gruppen nicht signifikant voneinander.

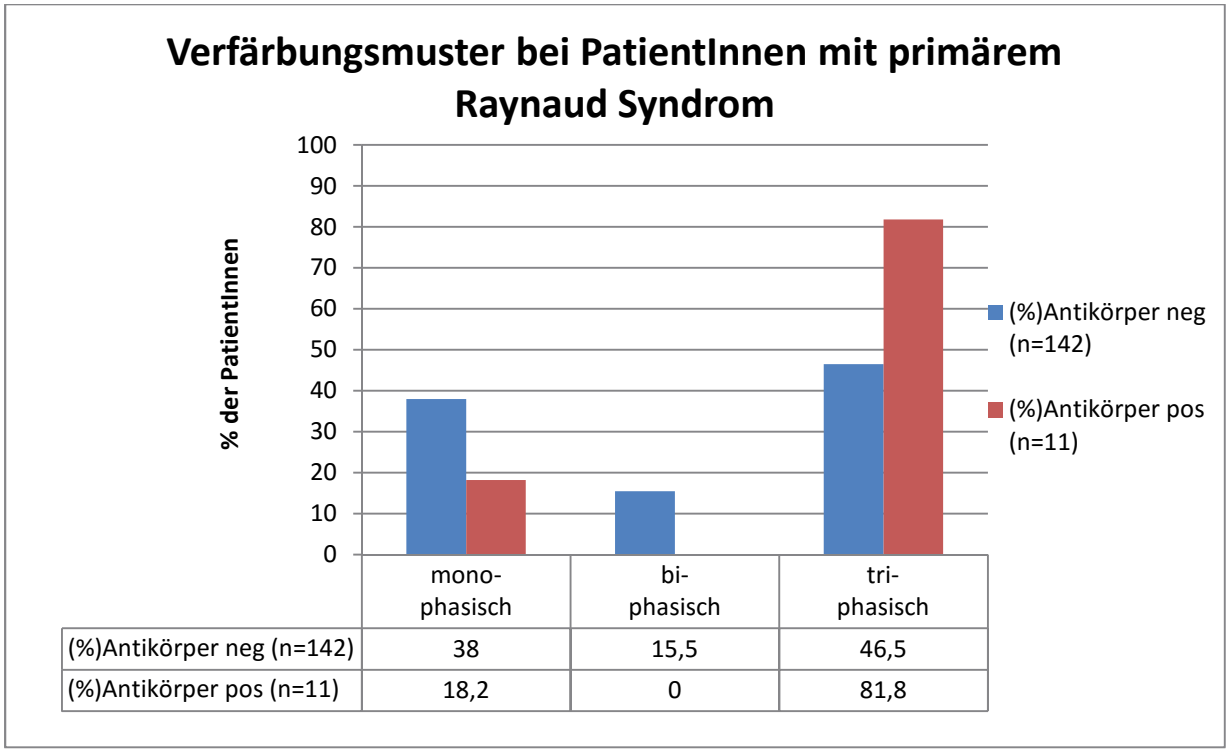
Ebenso wenig zeigte sich unter den PatientInnen mit primärem Raynaud Syndrom ein Unterschied in der Häufigkeit akraler Nekrosen in Abhängigkeit davon ob Antiphospholipid Antikörper nachgewiesen werden konnten oder nicht (p=1,000).

Tab. 16. Unterschiede zwischen PatientInnen mit primärem Raynaud Syndrom mit Antiphospholipid Antikörpern und ohne Antiphospholipid Antikörper.

	AK negativ n=148 (91,9%)	AK positiv n=13 (8,1%)	Gesamt n=161 (100%)	Signifikanz
Alter bei Erstvorstellung (in Jahren)	41,84 (+/-16,31)	47,44 (+/-11,69)	42,29 (+/-16,03)	p=0,228
Alter bei Beschwerdebeginn (in Jahren)	38,12 (+/-18,27)	46,00 (+/-15,66)	38,71 (+/-18,16)	p=0,149
Dauer der Raynaud Symptomatik (in Monaten)	36 (7/108,75)	60 (18,5/131,25)	36 (7,75/120)	p=0,357
Rot Verfärbung	82 (55,8%)	8 (69,2%)	91 (56,9%)	p=0,397
Blau Verfärbung	109 (73,6%)	10 (76,9%)	119 (73,9%)	p=1,000
Weiß Verfärbung	105 (71,4%)	10 (76,9%)	115 (71,9%)	p=1,000
OE betroffen	137 (92,6%)	12 (92,3%)	149 (92,5%)	p=1,000
UE betroffen	48 (32,7%)	4 (30,8%)	52 (32,5%)	p=1,000
beidseitig betroffen	119 (82,1%)	10 (83,3%)	129 (82,2%)	p=1,000
Daumen mit betroffen	56 (38,1%)	6 (50%)	62 (39,0%)	p=0,540
Claudicatio intermittens	6 (4,1%)	1 (7,7%)	7 (4,4%)	p=0,458
Akrale Nekrosen	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,6%)	p=1,000
KM Megakapillaren	15 (10,1%)	1 (7,7%)	16 (9,9%)	p=1,000
KM Mikroblutungen	19 (12,8%)	2 (15,4%)	21 (13,0%)	p=0,679
KM Reduzierte Kapillardichte	2 (1,4%)	1 (7,7%)	3 (1,9%)	p=0,224

Bezüglich Verfärbungsmuster hatten PatientInnen ohne Antikörper wesentlich häufiger nur mono-(38% ohne und 18,2% mit AK) und biphasische Symptomatik (15,5% ohne und niemand mit nachweisbaren Antikörper) und Personen mit Antiphospholipid Antikörper tendenziell häufiger triphasische Veränderungen(46,5% ohne und 81,8% mit AK; p=0,067). Diese Unterschiede erreichten jedoch knapp nicht das geforderte Signifikanzniveau von p<0,05. Zu erwähnen ist hier, dass 7 Personen, darunter 2 mit positivem Antikörpernachweis, aus der Berechnung ausgeschlossen werden mussten, weil keine Daten über das Verfärbungsmuster vorlagen.

Abb. 9. Verfärbungsmuster der Akren während des Raynaud Phänomens bei PatientInnen mit primärem Raynaud Syndrom mit und ohne Antiphospholipid Antikörper. Von 7 Personen, darunter 2 PatientInnen mit nachweisbaren Antikörpern gab es keine Daten bzgl. Verfärbungsmuster. (p=0,067)



	mono-phasisch	bi-phasisch	tri-phasisch
(%)Antikörper neg (n=142)	38	15,5	46,5
(%)Antikörper pos (n=11)	18,2	0	81,8

4.3.3. Antiphospholipid Antikörper bei Kollagenosen

Dasselbe Procedere wie zuvor für das primäre Raynaud Syndrom wurde auch für PatientInnen mit der gesicherten Diagnose einer Kollagenose durchgeführt. Auch hier wurden die beiden Gruppen mit und ohne nachweisbare Antikörper miteinander verglichen.

Betrachtet man das Alter bei Erstvorstellung, das Alter bei Beschwerdebeginn und die Dauer der Symptomatik so unterscheiden sich PatientInnen mit Kollagenose und vorhandenen Antiphospholipid Antikörpern nicht von solchen PatientInnen mit Kollagenose ohne diese Antikörper.

Auch hinsichtlich des Befalls der oberen Extremität, beidseitigem Auftreten, Mitbeteiligung des Daumens und Vorhandensein von Claudicatio Symptomatik konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subpopulationen unter den Kollagenose-PatientInnen festgestellt werden.

Tendenziell häufiger, aber nicht statistisch signifikant, war die untere Extremität bei Personen mit nachweisbaren Antikörpern betroffen(29,7% ohne und 58,3% mit AK, p=0,094).

Über Hyperämie und Zyanose klagten ebenfalls beide Gruppen annähernd gleich häufig. So berichteten 65,6% der PatientInnen ohne und 66,7% (p=1,000) mit nachweisbaren Antikörpern über eine Rotverfärbung während der Raynaud Episoden und 76,6% bzw. 75,0% über eine zyanotisch-livide Verfärbung(p=1,000).

Was kapillarmikroskopische Veränderungen betrifft, so zeigte die Untersuchung des Kollektivs ein gemischtes Bild. Während Megakapillaren bei PatientInnen mit Antiphospholipid Antikörpern deutlich und statistisch signifikant häufiger waren (37,1% ohne und 72,7% mit AK, p=0,045), waren Mikroblutungen tendenziell, aber nicht statistisch signifikant, bei PatientInnen ohne nachweisbare Antiphospholipid Antikörper häufiger(4,3% ohne und 18,2% mit AK; p=0,195). Eine reduzierte Kapillardichte zeigten beide Gruppen etwa gleich häufig und somit gab es hier keinen statistisch signifikanten Unterschied(p=0,431).

Akrale Nekrosen zeigten sich statistisch signifikant häufiger bei PatientInnen bei denen Antiphospholipid Antikörper nachweisbar waren(7,8% ohne AK und 33,3% mit AK, p=0,030).

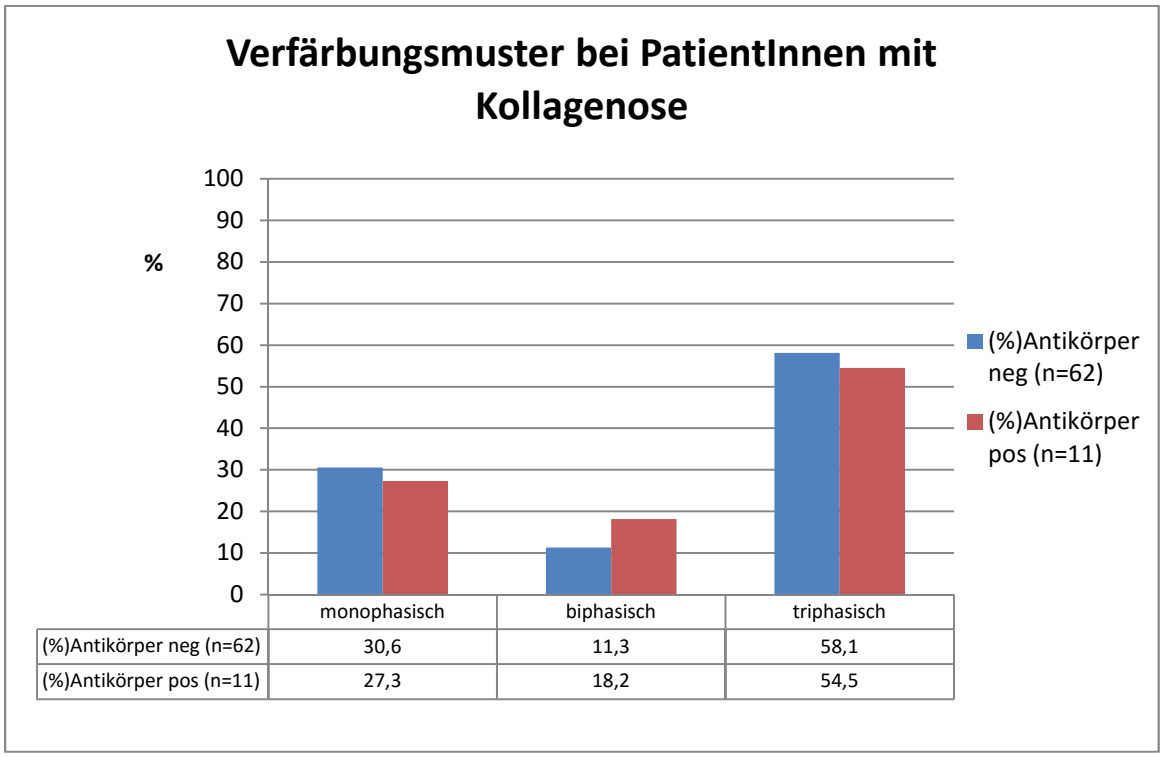
Tab. 17. Unterschiede zwischen PatientInnen mit gesicherter Kollagenose mit Antiphospholipid Antikörpern und ohne Antiphospholipid Antikörper.

	AK negativ n=64 (84,21%)	AK positiv n=12 (15,79%)	Gesamt n=76 (100%)	Signifikanz
Alter bei Erstvorstellung (in Jahren)	49,72 (+/-14,95)	46,54 (+/-14,62)	49,21 (+/-14,85)	p=0,500
Alter bei Beschwerdebeginn (in Jahren)	45,71 (+/-15,95)	41,45 (+/-15,99)	45,07 (+/-15,92)	p=0,417
Dauer der Raynaud Symptomatik (in Monaten)	28 (7/60)	54 (2,75/93)	30 (7/60)	p=0,673
Rot Verfärbung	42 (65,6%)	8 (66,7%)	50 (65,8%	p=1,000
Blau Verfärbung	49 (76,6%)	9 (75,0%)	58 (76,3%)	p=1,000
Weiß Verfärbung	50 (78,1%)	8 (66,7%)	58 (76,3%)	p=0,463
OE betroffen	60 (93,8%)	10 (83,3%)	70 (32,1%)	p=0,239
UE betroffen	19 (29,7%)	7 (58,3%)	26 (34,2%)	p=0,094
beidseitig betroffen	53 (85,5%)	11 (91,7%)	64 (86,5%)	p=1,000
Daumen mit betroffen	27 (42,9%)	7 (58,3%)	34 (45,3%	p=0,359
Claudicatio intermittens	5 (7,9%)	1 (8,3%)	6 (8,0%)	p=1,000
Akrale Nekrose	5 (7,8%)	4 (33,3%)	9 (11,8%)	**p=0,030**
KM Megakapillaren	23 (37,1%)	8 (72,7%)	31 (42,5%)	**p=0,045**
KM Mikroblutungen	25 (40,3%)	2 (18,2%)	27 (37,0%)	p=0,195
KM Reduzierte Kapillardichte	11 (17,7%)	3 (27,3%)	14 (19,2%)	p=0,431

Betrachtet man das Verfärbungsmuster bei PatientInnen mit Kollagenose als Diagnose und ordnet die PatientInnen mit mono-, bi-, und triphasischen Raynaud Phänomen den Gruppen Antikörper positiv und negativ zu, so zeigt sich, dass es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen diesen Gruppen gibt (p=0,813).

Zu erwähnen ist, dass bei dieser Berechnung 3 Personen, darunter eine StudienteilnehmerIn mit positivem Antikörpernachweis, aus der Berechnung ausgeschlossen werden mussten, weil auch hier keine Daten über das Verfärbungsmuster verfügbar waren.

Abb. 10. Verfärbungsmuster der Akren während des Raynaud Phänomens bei PatientInnen mit gesicherter Kollagenose mit und ohne Antiphospholipid Antikörper. (p=0,813)



	monophasisch	biphasisch	triphasisch
(%)Antikörper neg (n=62)	30,6	11,3	58,1
(%)Antikörper pos (n=11)	27,3	18,2	54,5

5. Diskussion und Limitationen

Wie bereits in der Einleitung angeführt, gibt es zahlreiche Studien, die sich mit den Themen Raynaud-Syndrom oder Antiphospholipid-Antikörper auseinandersetzen, jedoch gab es bisher wenige Studien, die den Zusammenhang zwischen Antiphospholipid-Antikörpern und der Raynaud-Symptomatik untersucht haben.

Ziel unserer Studie war es, einerseits die Häufigkeit von Antiphospholipid-Antikörpern bei PatientInnen mit Raynaud-Syndrom festzustellen und andererseits auch die verschiedenen Subgruppen von Raynaud PatientInnen dahingehend zu untersuchen, ob es Unterschiede in der Symptomatik zwischen Patientinnen und Patienten mit und ohne Antiphospholipid-Antikörper gibt.

5.1. Unterschiede in der Symptomatik des Raynaud Syndroms in Anhängigkeit vom Vorhandensein von Antiphospholipid Antikörpern

Insgesamt konnte bei 10,5% der PatientInnen, die wir in unsere Untersuchung einschließen konnten, zumindest ein positiver Nachweis auf Antiphospholipid Antikörper erbracht werden. Vergleicht man dies mit Werten von 1% bis 5%, die für die gesunde Normalbevölkerung angegeben werden, und den Werten die für PatientInnen mit systemischem Lupus erythematodes publiziert wurden (12-34%), so scheint dies durchaus plausibel zu sein. (50)

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne Antiphospholipid-Antikörper ergaben sich lediglich in den Parametern Body-Mass-Index, bei oraler Antikoagulation, beim Vorhandensein einer Hashimoto-Thyreoiditis und beim Auftreten von akrale Nekrosen.

Der Body-Mass-Index war in der Gruppe mit nachweisbaren Antiphospholipid-Antikörpern im Median 25,35 und in der Gruppe ohne nachweisbare Antikörper 23,05 (p=0,039). Diese Beobachtung deckt sich mit jener, die Gary et al. bei einem Kollektiv von PatientInnen mit VTE gemacht haben. Auch sie fanden ein signifikant häufigeres Auftreten von Antiphospholipid Antikörpern bei PatientInnen mit höherem BMI. (67)

Die Häufigkeit der Einnahme von Vitamin-K Antagonisten war ebenfalls in der Gruppe von PatientInnen mit positiven Antiphospholipid Antikörper Nachweis deutlich höher (28% gegen 5,7%; p =0,01), was sich durch die gerinnungsaktiven Eigenschaften der Antikörper und folgenden thrombotischen Komplikationen erklären lässt.

Eine Hashimoto-Thyreoiditis war bei PatientInnen mit nachweisbaren Antikörpern statistisch signifikant häufiger zu finden als bei PatientInnen ohne Antikörper(20,0% mit und 5,3% ohne AK; p = 0,034). Die Erkenntnis, dass es einen Zusammenhang zwischen Antiphospholipid Antikörpern und dem Vorhandensein von Antikörpern, die sich gegen Schilddrüsengewebe richten, gibt, ist nicht neu, sondern wurde bereits von mehreren Autoren berichtet. (68,69)

Auch akrale Nekrosen traten statistisch signifikant häufiger in der Gruppe mit nachweisbaren Antiphospholipid-Antikörpern auf (16,0 Prozent gegen 2,8%; p = 0,013). Dies könnte pathophysiologisch so erklärt werden, dass durch die gerinnungsaktiven Antikörper Digitalarterienverschlüsse entstehen, die eine lokale Ischämie bedingen, die zur Nekrose der Haut führt. Hautulzerationen wurden als mögliche Komplikation bei PatientInnen mit Antiphospholipid Antikörpern beschrieben, wie auch von Cervera et al.. In ihrer Population, die 1000 Menschen mit Antiphospholipid Syndrom umfasste, stellten sich 55 (5,5%) mit Hautulzera vor und entwickelten weitere 31(3,1%) im Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren solche. (60)

Tab. 18. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen PatientInnen mit und ohne nachweisbare Antiphospholipid Antikörper.

	AK negativ	AK positiv	Gesamt	Signifikanz
BMI	23,05 (20,73/26,38)	25,35 (22,68/29,69)	23,47 (21,42/26,84)	**p=0,039**
Vitamin-K Antagonisten	12 (5,7%)	7 (28,0%)	19 (8,0%)	**p=0,001**
Hashimoto Thyreoiditis	9 (5,3%)	4 (20,0%)	13 (6,8%)	**p=0,034**
akrale Nekrosen	6 (2,8%)	4 (16,0%)	10 (4,2%)	**p=0,013**

Was die klinische Symptomatik betrifft, konnte zwischen Patientinnen und Patienten mit und ohne Antiphospholipid Antikörper kein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf Verfärbung der Akren, mehrphasiges Auftreten der Symptomatik, Lokalisation und Verteilung festgestellt werden.

Selbiges gilt für die übrigen erhobenen kardiovaskulären Risikoparameter, die Medikation der beiden Subgruppen, kapillarmikroskopische Veränderungen und die Häufigkeit von Symptomen, die gehäuft bei Kollagenosen vorkommen.

5.2. Unterschiede in der Symptomatik des Raynaud Syndroms bei PatientInnen mit primärem Raynaud Syndrom in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Antiphospholipid Antikörpern

Bei der Analyse der Subgruppe des Kollektivs, bei der ein primäres Raynaud Syndrom diagnostiziert wurde(161 von 237 PatientInnen, 69,7%), wurden hinsichtlich der klinischen Symptomatik keine Unterschiede zwischen jenen PatientInnen mit und jenen ohne nachweisbare Antiphospholipid Antikörper gefunden.

Was kapillarmikroskopische Veränderungen und akrale Nekrosen betrifft, hatten Antiphospholipid Antikörper ebenso keinen Einfluss auf die Häufigkeit in den beiden Gruppen.

Was die Häufigkeit betrifft, hatten 13 PatientInnen(8,1%) nachweisbare Antiphospholipid Antikörper.

5.3. Unterschiede des Raynaud Syndroms bei PatientInnen mit Kollagenose in Anhängigkeit vom Vorhandensein von Antiphospholipid Antikörpern

Betrachtet man die Analyse der Daten von PatientInnen mit einer Kollagenose, so konnten wir auch hier in der klinischen Symptomatik keinen Unterschied nachweisen. Was die Farbveränderungen, den mono-, bi- oder triphasischen Verlauf der Verfärbung, Miteinbeziehung des Daumens, Befall der oberen und unteren Extremität und beidseitiges Auftreten betrifft, so konnten wir keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen finden.

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich beim Vorhandensein von Megakapillaren, die beim positiven Nachweis von Antikörpern signifikant häufiger zu finden waren(37,1% ohne und 72,7; p=0,045).

Ein zweiter, beeindruckender Nachweis der Signifikanz gelang beim Auftreten von akralen Nekrosen. So zeigten PatientInnen ohne Antiphospholipid Antikörper im Blut in 7,8% akrale Nekrosen, während solche mit Antikörpern diese in 33,3% zeigten (p=0,030).

In dieser Subpopulation wiesen 12 PatientInnen (15,79%) einen positiven Antiphospholipid Antikörper Nachweis auf, was, wegen der Assoziation zwischen Kollagenosen und Antiphospholipid Antikörpern, wenig überraschend, mehr als in der Gesamtpopulation (10,5%) und etwa doppelt so häufig wie in der Gruppe mit primärem Raynaud Syndrom ist (8,1%).

Tab. 19. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen PatientInnen mit gesicherter Kollagenose mit und ohne nachweisbare Antiphospholipid Antikörper.

	AK negativ N=212 (89,5%)	**AK positiv n=25 (10,5%)**	**Gesamt n=237 (100%)**	**Signifikanz p=**
Akrale Nekrose	5 (7,8%)	4 (33,3%)	9 (11,8%)	**p=0,030**
KM Megakapillaren	23 (37,1%)	8 (72,7%)	31 (42,5%)	**p=0,045**

5.4. Schlussfolgerungen und Limitationen

Limitierend muss bei der Betrachtung und Interpretation unserer Studienergebnisse nochmals gesagt werden, dass es sich um eine retrospektive Studie handelt und dies per se mit einer gewissen wissenschaftlichen Unschärfe verbunden ist. Ebenso ist limitierend, dass bei der Aufteilung in gewisse Subgruppen die Anzahl an eingeschlossenen PatientInnen sehr klein wurde, zum Beispiel was PatientInnen mit gesicherter Kollagenose und gleichzeitigem Vorhandensein von Antiphospholipid Antikörpern betrifft(n=12).

Des Weiteren soll erwähnt werden, dass nur PatientInnen in unsere Analyse mit einbezogen wurden, die im Rahmen der Nachsorge entweder in die Gruppe eines primären oder eines sekundären Raynaud Syndroms aufgrund einer gesicherten Kollagenose eingeteilt werden konnten. Über den Stellenwert der

Antikörperbestimmung bei PatientInnen mit Thoracic outlet Syndrom, unklaren Fällen oder anderen Diagnosen kann dementsprechend keine Aussagen von uns abgegeben werden.

Betrachtet man nun die von uns gefundenen Zahlen, so kann für unsere Studienpopulation gesagt werden, dass die klinischen Charakteristika des Raynaud Phänomens sich nicht in Abhängigkeit vom Vorhandensein oder Fehlen von Antiphospholipid Antikörpern unterscheiden. Dies trifft in unserer Studie sowohl auf das gesamte Studienkollektiv, wie auch auf die Subgruppen mit primärem Raynaud Phänomen und Kollagenose zu.

Akrale Nekrosen hingegen kommen signifikant häufiger bei PatientInnen mit Antiphospholipid Antikörpern vor. Bei genauerer Analyse der Subgruppen, trifft dies vor allem auf jenen PatientInnen, die gleichzeitig an einer Kollagenose erkrankt sind (33,3%). Limitierend ist hier hinzuzufügen, dass die Stichprobengröße von 12 PatientInnen mit Kollagenose und nachweisbaren Antikörpern leider eher gering war und dass weitere Studien nötig sind um diesen Hinweis zu untermauern.

Bestätigt sich dieser Zusammenhang, könnte dies zur Risikostratifizierung von PatientInnen mit Kollagenose genutzt werden, um besser vorherzusagen zu können, wer ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung akraler Nekrosen aufweist. Gegebenenfalls könnte diesen RisikopatientInnen bereits vorher eine adaptierte Therapie zugeführt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Distler JHW. [Primary and secondary Raynaud's phenomenon]. Z Rheumatol [Internet]. 2008 May [cited 2014 Oct 30];67(3):211–7; quiz 218–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18437399

2. Bowling J, Dowd P. Raynaud's disease. Lancet [Internet]. 2003 Jun [cited 2015 Oct 8];361(9374):2078–80. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067360313646X

3. Suter LG, Murabito JM, Felson DT, Fraenkel L. The incidence and natural history of Raynaud's phenomenon in the community. Arthritis Rheum [Internet]. 2005 Apr [cited 2014 Oct 29];52(4):1259–63. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15818710

4. Silman A, Holligan S, Brennan P, Maddison P. Prevalence of symptoms of Raynaud's phenomenon in general practice. BMJ [Internet]. 1990 Sep 22 [cited 2014 Oct 29];301(6752):590–2. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1663723&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

5. Voulgari P V. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Greek population. Ann Rheum Dis [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism; 2000 Mar 1 [cited 2014 Oct 29];59(3):206–10. Available from: /han/pubmed/ard.bmj.com/content/59/3/206.full

6. De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Raynaud's phenomenon: prevalence in an Italian population sample. Clin Rheumatol [Internet]. 2006 Jul [cited 2014 Oct 29];25(4):506–10. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16292469

7. Gelber AC, Wigley FM, Stallings RY, Bone LR, Barker A V., Baylor I, et al. Symptoms of Raynaud's Phenomenon in an Inner-City African-American Community. J Clin Epidemiol [Internet]. 1999 May [cited 2014 Oct 29];52(5):441–6. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435699000153

8. Onbaşi K, Sahin I, Onbaşi O, Ustün Y, Koca D. Raynaud's phenomenon in a healthy Turkish population. Clin Rheumatol [Internet]. 2005 Aug [cited 2014 Oct 30];24(4):365–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15906111

9. Román Ivorra JA, Gonzálvez Perales JL, Fernández Carballido C, Graña J, Torres MJ. Prevalence of Raynaud's Phenomenon in General Practice in the East of Spain. Clin Rheumatol [Internet]. 2014 Feb 7 [cited 2014 Oct 30];20(2):88–90. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s100670170076

10. Valter I, Maricq HR. Prevalence of Raynaud Phenomenon in Tartu and Tartumaa, Southern Estonia. Informa UK Ltd UK; 2009 Jul 12 [cited 2014 Oct 30]; Available from:

http://han.medunigraz.at/han/5559_0/informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/03009749709115830

11. Cakir N, Pamuk ON, Dönmez S, Barutçu A, Diril H, Odabaş E, et al. Prevalence of Raynaud's phenomenon in healthy Turkish medical students and hospital personnel. Rheumatol Int [Internet]. Springer-Verlag; 2008 Dec [cited 2015 Feb 4];29(2):185–8. Available from: http://link-1springer-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/article/10.1007/s00296-008-0666-9/fulltext.html

12. Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. Rheumatology (Oxford) [Internet]. 2005 May 1 [cited 2015 Feb 3];44(5):587–96. Available from: http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/44/5/587.long

13. Bukhari M, Herrick AL, Moore T, Manning J, Jayson MI. Increased nailfold capillary dimensions in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. Br J Rheumatol [Internet]. 1996 Nov [cited 2015 Feb 5];35(11):1127–31. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8948300

14. Rajkumar VS, Sundberg C, Abraham DJ, Rubin K, Black CM. Activation of microvascular pericytes in autoimmune Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. Arthritis Rheum [Internet]. John Wiley & Sons, Inc.; 1999 May 1 [cited 2015 Feb 5];42(5):930–41. Available from: http://onlinelibrary-1wiley-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/doi/10.1002/1529-0131(199905)42:5<930::AID-ANR11>3.0.CO;2-1/abstract

15. Cooke JP, Marshall JM. Mechanisms of Raynaud's disease. Vasc Med [Internet]. 2005 Nov [cited 2015 Feb 3];10(4):293–307. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16444858

16. Denton CP, Bunce TD, Dorado MB, Roberts Z, Wilson H, Howell K, et al. Probucol improves symptoms and reduces lipoprotein oxidation susceptibility in patients with Raynaud's phenomenon. Rheumatology (Oxford) [Internet]. 1999 Apr [cited 2015 Oct 30];38(4):309–15. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10378706

17. Sunderkötter C, Riemekasten G. [Raynaud phenomenon in dermatology. Part 1: Pathophysiology and diagnostic approach]. Hautarzt [Internet]. Springer-Verlag; 2006 Sep [cited 2015 Feb 3];57(9):819–28; quiz 829. Available from: http://link-1springer-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/article/10.1007/s00105-006-1192-x/fulltext.html

18. Linnemann B, Erbe M. Raynaud's phenomenon - assessment and differential diagnoses. Vasa [Internet]. Hans Huber Publishers; 2015 Apr 22 [cited 2016 Apr 5]; Available from: http://econtent.hogrefe.com/doi/abs/10.1024/0301-1526/a000426?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed

19. Spencer-Green G. Outcomes in Primary Raynaud Phenomenon. Arch Intern Med [Internet]. American Medical Association; 1998 Mar 23 [cited 2014 Oct 30];158(6):595. Available from: http://han.medunigraz.at/han/287_2/archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=191635&r

esultClick=3

20. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Pizzorni C. [Capillaroscopy and rheumatic diseases: state of the art]. Zeitschrift für Rheumatol [Internet]. Springer-Verlag; 2006 Jul [cited 2016 Apr 5];65(4):290–6. Available from: http://link-1springer-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/article/10.1007/s00393-006-0071-2/fulltext.html

21. Goundry B, Bell L, Langtree M, Moorthy A. Diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. BMJ [Internet]. 2012 Jan 7 [cited 2016 Apr 4];344(feb07_1):e289. Available from: http://www.bmj.com/content/344/bmj.e289.long

22. Carpentier PH, Satger B, Poensin D, Maricq HR. Incidence and natural history of Raynaud phenomenon: A long-term follow-up (14 years) of a random sample from the general population. J Vasc Surg [Internet]. 2006 Nov [cited 2014 Oct 30];44(5):1023–8. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0741521406013619

23. Hirschl M, Hirschl K, Lenz M, Katzenschlager R, Hutter H-P, Kundi M. Transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon identified by diagnosis of an associated disease: results of ten years of prospective surveillance. Arthritis Rheum [Internet]. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2006 Jun 1 [cited 2015 Jan 13];54(6):1974–81. Available from: http://onlinelibrary-1wiley-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/doi/10.1002/art.21912/full

24. Ziegler S, Brunner M, Eigenbauer E, Minar E. Long□term outcome of primary Raynaud's phenomenon and its conversion to connective tissue disease: a 12□year retrospective patient analysis. Scand J Rheumatol [Internet]. Informa UK Ltd UK; 2003 Jan 12 [cited 2014 Oct 30];32(6):343–7. Available from: http://han.medunigraz.at/han/5559_0/informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/03009740410005007

25. Merkel PA, Herlyn K, Martin RW, Anderson JJ, Mayes MD, Bell P, et al. Measuring disease activity and functional status in patients with scleroderma and Raynaud's phenomenon. Arthritis Rheum [Internet]. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2002 Sep 1 [cited 2016 Apr 13];46(9):2410–20. Available from: http://onlinelibrary-1wiley-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/doi/10.1002/art.10486/full

26. Ingrid Moll, Judith Bahmer, Christiane Bayerl MA. Duale Reihe Dermatologie. 12.05.2010.

27. Kämpfen S, Santa DD, Fusetti C. A Painful Blue Thumb: A Case of Achenbach's Syndrome. EJVES Extra [Internet]. 2005 Oct [cited 2016 Apr 5];10(4):84–5. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S153331670500083X

28. Takci Z, Vahaboglu G, Eksioglu H. Epidemiological patterns of perniosis, and its association with systemic disorder. Clin Exp Dermatol [Internet]. 2012 Dec [cited 2016 Apr 6];37(8):844–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23082992

29. Prakash S, Weisman MH. Idiopathic chilblains. Am J Med [Internet]. 2009 Dec [cited 2016 Apr 6];122(12):1152–5. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934309006810

30. Quinones A, Saric M. The cholesterol emboli syndrome in atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep [Internet]. Current Science Inc.; 2013 Apr [cited 2016 Apr 5];15(4):315. Available from: http://link-1springer-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/article/10.1007/s11883-013-0315-y/fulltext.html

31. Maverakis E, Patel F, Kronenberg DG, Chung L, Fiorentino D, Allanore Y, et al. International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud's phenomenon. J Autoimmun [Internet]. Jan [cited 2016 Apr 11];48-49:60–5. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4018202&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

32. Wigley FM. Clinical practice. Raynaud's Phenomenon. N Engl J Med [Internet]. 2002 Sep 26 [cited 2016 Apr 6];347(13):1001–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12324557

33. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosi. Arthritis Rheum [Internet]. 2008 Dec [cited 2016 Apr 3];58(12):3902–12. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19035499

34. Bakst R, Merola JF, Franks AG, Sanchez M. Raynaud's phenomenon: pathogenesis and management. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2008 Oct [cited 2014 Dec 19];59(4):633–53. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962208006531

35. Baumhäkel M, Böhm M. Recent achievements in the management of Raynaud's phenomenon. Vasc Health Risk Manag [Internet]. Dove Press; 2010 Jan [cited 2015 Feb 3];6:207–14. Available from: /pmc/articles/PMC2856576/?report=abstract

36. Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. Lancet [Internet]. 2001 Jun 23 [cited 2014 Sep 28];357(9273):2042–8. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673600051187

37. Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM. Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. Arthritis Rheum [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2015 Feb 4];65(8):1953–62. Available from: http://onlinelibrary-1wiley-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/doi/10.1002/art.37988/full

38. Suter LG, Murabito JM, Felson DT, Fraenkel L. Smoking, alcohol consumption, and Raynaud's phenomenon in middle age. Am J Med [Internet]. 2007 Mar [cited 2014 Oct 30];120(3):264–71.

Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934306006863

39. Palesch YY, Valter I, Carpentier PH, Maricq HR. Association between Cigarette and Alcohol Consumption and Raynaud's Phenomenon. J Clin Epidemiol [Internet]. 1999 Apr [cited 2014 Oct 30];52(4):321–8. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435699000050

40. Ennis H, Anderson ME, Wilkinson J, Herrick AL. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon. Cochrane database Syst Rev [Internet]. 2014 Jan [cited 2016 Apr 11];1:CD002069. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24482037

41. Sunderkötter C, Riemekasten G. [Raynaud phenomenon in dermatology : Part 2: therapy]. Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerol und verwandte Gebiete [Internet]. Springer-Verlag; 2006 Oct [cited 2016 Apr 12];57(10):927–38; quiz 941. Available from: http://link-1springer-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/article/10.1007/s00105-006-1218-4/fulltext.html

42. Kamata Y, Minota S. Effects of phosphodiesterase type 5 inhibitors on Raynaud's phenomenon. Rheumatol Int [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2014 Nov [cited 2016 Apr 11];34(11):1623–6. Available from: http://link-1springer-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/article/10.1007/s00296-014-3025-z/fulltext.html

43. Wise RA, Wigley FM, White B, Leatherman G, Zhong J, Krasa H, et al. Efficacy and tolerability of a selective alpha(2C)-adrenergic receptor blocker in recovery from cold-induced vasospasm in scleroderma patients: a single-center, double-blind, placebo-controlled, randomized crossover study. Arthritis Rheum [Internet]. 2004 Dec [cited 2016 Apr 13];50(12):3994–4001. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15593189

44. Herrick AL, Murray AK, Ruck A, Rouru J, Moore TL, Whiteside J, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of the α2C-adrenoceptor antagonist ORM-12741 for prevention of cold-induced vasospasm in patients with systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford) [Internet]. 2014 May 31 [cited 2016 Apr 13];53(5):948–52. Available from: http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/early/2014/01/30/rheumatology.ket421.full

45. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, Howell K, Blann A, Bowers E, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. Arthritis Rheum [Internet]. John Wiley & Sons, Inc.; 1999 Dec 1 [cited 2016 Apr 13];42(12):2646–55. Available from: http://onlinelibrary-1wiley-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/doi/10.1002/1529-0131(199912)42:12<2646::AID-ANR21>3.0.CO;2-T/abstract

46. Coleiro B. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. Rheumatology [Internet]. Oxford University Press; 2001 Sep 1 [cited 2016 Apr 12];40(9):1038–43. Available from: http://rheumatology-1oxfordjournals-1org-1pubmed.han.medunigraz.at/content/40/9/1038.full

47. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. J Rheumatol [Internet]. The Journal of Rheumatology; 2008 Sep 1 [cited 2016 Apr 13];35(9):1801–8. Available from: http://www-1jrheum-1org-1pubmed.han.medunigraz.at/content/35/9/1801.abstract

48. Fava A, Wung PK, Wigley FM, Hummers LK, Daya NR, Ghazarian SR, et al. Efficacy of Rho kinase inhibitor fasudil in secondary Raynaud's phenomenon. Arthritis Care Res (Hoboken) [Internet]. NIH Public Access; 2012 Jun 1 [cited 2016 Apr 6];64(6):925–9. Available from: /pmc/articles/PMC3343172/?report=abstract

49. Hanly JG. Antiphospholipid syndrome: an overview. CMAJ [Internet]. Canadian Medical Association; 2003 Jun 24 [cited 2016 Apr 4];168(13):1675–82. Available from: /pmc/articles/PMC161613/?report=abstract

50. Derksen RHWM, de Groot PG. Clinical consequences of antiphospholipid antibodies. Neth J Med [Internet]. 2004 Sep [cited 2016 Apr 4];62(8):273–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15588067

51. Cohen D, Berger SP, Steup-Beekman GM, Bloemenkamp KWM, Bajema IM. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. BMJ [Internet]. British Medical Journal Publishing Group; 2010 Jan 14 [cited 2016 Apr 23];340:c2541. Available from: http://www-1bmj-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/content/340/bmj.c2541.abstract

52. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost [Internet]. Blackwell Science Inc; 2006 Feb 1 [cited 2015 Jun 11];4(2):295–306. Available from: http://onlinelibrary-1wiley-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/doi/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x/full

53. M.Dietel, N. Suttrop MZ, editor. Harrisons Innere Medizin. 18. Auflag. Berlin: Lehmanns Media ABW Wissenschaftsverlag; 2013. 2955-2957 p.

54. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. J Thromb Haemost [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2009 Oct 1 [cited 2016 Apr 22];7(10):1737–40. Available from: http://onlinelibrary-1wiley-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/doi/10.1111/j.1538-7836.2009.03555.x/full

55. Dusse LMS, Silva FD e, Freitas LG, Rios DRA, Armond SC, Marcolino MS. Antiphospholipid syndrome: a clinical and laboratorial challenge. Rev Assoc Med Bras [Internet]. Associação Médica Brasileira; 2014 [cited 2016 Apr 4];60(2):181–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302014000200181&lng=en&nrm=iso&tlng=en

56. Schlame M, Rua D, Greenberg ML. The biosynthesis and functional role of cardiolipin. Prog Lipid Res [Internet]. 2000 May [cited 2016 Apr 22];39(3):257–88. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163782700000059

57. de Laat B, de Groot PG. Autoantibodies directed against domain I of beta2-glycoprotein I. Curr Rheumatol Rep [Internet]. Springer; 2011 Feb 1 [cited 2016 Apr 4];13(1):70–6. Available from: /pmc/articles/PMC3016149/?report=abstract

58. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, Ciucciarelli L, Cameli AM, Denas G, et al. An approach to differential diagnosis of antiphospholipid antibody syndrome and related conditions. ScientificWorldJournal [Internet]. Hindawi Publishing Corporation; 2014 Jan [cited 2016 Apr 4];2014:341342. Available from: /pmc/articles/PMC4211159/?report=abstract

59. Chighizola CB, Ubiali T, Meroni PL. Treatment of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome: The Rationale of Current Management—An Insight into Future Approaches. J Immunol Res [Internet]. Hindawi Publishing Corporation; 2015 Jan [cited 2016 Apr 4];2015:1–20. Available from: /pmc/articles/PMC4436516/?report=abstract

60. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. Ann Rheum Dis [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism; 2015 Jun 1 [cited 2016 Apr 13];74(6):1011–8. Available from: http://ard-1bmj-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/content/74/6/1011.full

61. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. Ann Rheum Dis [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism; 2009 Sep 1 [cited 2016 Apr 6];68(9):1428–32. Available from: http://ard-1bmj-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/content/68/9/1428.full

62. Tripodi A, de Groot PG, Pengo V. Antiphospholipid syndrome: laboratory detection, mechanisms of action and treatment. J Intern Med [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2011 Aug 1 [cited 2016 Mar 25];270(2):110–22. Available from: http://onlinelibrary-1wiley-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/doi/10.1111/j.1365-2796.2011.02362.x/full

63. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. N Engl J Med [Internet]. Massachusetts Medical Society; 1995 Apr 13 [cited 2016 Apr 10];332(15):993–7. Available from: http://www-1nejm-1org-1pubmed.han.medunigraz.at/doi/full/10.1056/NEJM199504133321504

64. Tan BE, Thong BYH, Shivananda S, Han WW, Chng HH. Clinical manifestations and outcomes of antithrombotic treatment of the Tan Tock Seng Hospital Singapore antiphospholipid syndrome cohort. Lupus [Internet]. 2009 Jul [cited 2016 Apr 20];18(8):752–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19502274

65. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). J Thromb Haemost [Internet]. Blackwell Science Inc; 2005 May 1 [cited 2016 Apr 22];3(5):848–53. Available from: http://onlinelibrary-1wiley-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/doi/10.1111/j.1538-7836.2005.01340.x/full

66. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. N Engl J Med [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2003 Sep 18 [cited 2016 Apr 20];349(12):1133–8. Available from: http://www-1nejm-1org-1pubmed.han.medunigraz.at/doi/full/10.1056/NEJMoa035241

67. Gary T, Belaj K, Bruckenberger R, Hackl G, Hafner F, Froehlich H, et al. Primary antiphospholipid antibody syndrome-one further aspect of thrombophilia in overweight and obese patients with venous thromboembolism. Obesity (Silver Spring) [Internet]. 2013 Sep [cited 2016 May 2];21(9):E463–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23671009

68. Mavragani CP, Danielides S, Zintzaras E, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antithyroid antibodies in antiphospholipid syndrome: prevalence and clinical associations. Lupus [Internet]. 2009 Oct [cited 2016 May 25];18(12):1096–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19762385

69. Nabriski D, Ellis M, Ness-Abramof R, Shapiro M, Shenkman L. Autoimmune thyroid disease and antiphospholipid antibodies. Am J Hematol [Internet]. John Wiley & Sons, Inc.; 2000 May 1 [cited 2016 May 25];64(1):73–5. Available from: http://onlinelibrary-1wiley-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/doi/10.1002/(SICI)1096-8652(200005)64:1<73::AID-AJH14>3.0.CO;2-U/abstract