

**Diplomarbeit**

**Antiphospholipidsyndrom und Pulmonaler  
Hochdruck  
- eine retrospektive Analyse -**

eingereicht von  
**Barbara Wasthuber**

zur Erlangung des akademischen Grades  
**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der  
**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an  
**Institut für Physiologie und Klinik für Pulmonologie**

unter der Anleitung von  
**Ao. Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> phil. Anna Gries  
Dr. Vasile Foris, PhD**

Graz, 06.11.2019

## 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 06.11.2019

Barbara Wastlhuber, eh

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Diplomarbeit unterstützt und motiviert haben.

Zuerst gebührt mein Dank Frau Prof. Anna Gries, die meine Diplomarbeit betreut und begutachtet hat. Für die hilfreichen Anregungen, das Korrekturlesen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken.

Ich bedanke mich außerdem bei Herrn Dr. Vasile Foris für die viele Hilfe bei den statistischen Auswertungen und die Betreuung der Diplomarbeit.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Horst Olschewski und Priv.Doz.Dr. Gabor Kovacs vom Ludwig-Bolzmann-Institut für Lungengefäßforschung Graz für die anregende Diskussion über das Thema der Arbeit.

Des Weiteren möchte ich mich beim Ludwig-Bolzmann-Institut für Lungengefäßforschung Graz bedanken für die Zurverfügungstellung der Daten sowie des PC-Arbeitsplatzes. Mein Dank gilt hierbei auch dem LKH Graz dafür, dass ich die PatientInnen-Daten meiner StudienteilnehmerInnen nutzen durfte.

Ein besonderer Dank gilt den PatientInnen, deren Daten ich verwendet habe.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir mein Studium durch ihre Unterstützung ermöglicht haben und stets ein offenes Ohr für mich hatten.

Vielen Dank!

Barbara Wastlhuber

# Inhaltsverzeichnis

<u>Abkürzungsverzeichnis</u>	VI
<u>Abbildungsverzeichnis</u>	IX
<u>Zusammenfassung</u>	XII
<u>Abstract</u>	XIV
1. Einleitung	1
1.1. Antiphospholipidsyndrom	1
1.1.1. Antiphospholipidantikörper	2
1.1.1.1. Anti-Cardiolipin-Antikörper	2
1.1.1.2. $\beta_2$ -Glycoprotein-I-Antikörper	3
1.1.1.3. Lupus-Antikoagulans	4
1.1.2. Pathomechanismus	4
1.1.3. Klassifikation und Diagnostik	7
1.1.4. Klinische Manifestationen	8
1.1.5. Therapie	9
1.1.6. Laborwerte für das Antiphospholipidsyndrom	9
1.1.6.1. Prothrombinzeit (PZ)	10
1.1.6.2. International Normalized Ratio (INR)	10
1.1.6.3. Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	10
1.1.6.4. Lupus-sensitive aPTT	10
1.1.6.5. Lupus Ratio	11
1.2. Pulmonaler Hypertonus	11
1.2.1. Pathomechanismus	12
1.2.2. Klassifikation	14
	III

1.2.3.	Schweregrad: WHO funktionelle Klasse	17
1.2.4.	Symptome und Diagnostik	17
1.2.5.	Therapie	20
1.2.6.	Laborwerte und Hämodynamik für den Pulmonalen Hypertonus	21
1.2.6.1.	Pulmonalarterieller Mitteldruck (mPAP)	21
1.2.6.2.	Pulmonalarterieller Verschlussdruck (PAWP)	21
1.2.6.3.	Pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR)	22
1.2.6.4.	Herzindex (CI)	22
1.2.6.5.	Arterieller Sauerstoffpartialdruck (art. pO <sub>2</sub> )	22
1.2.6.6.	Rechter Vorhofdruck (RAP)	22
1.2.6.7.	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck (art. pCO <sub>2</sub> )	22
1.2.6.8.	Venöse Sauerstoffsättigung (ven. SO <sub>2</sub> )	22
1.2.6.9.	Arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz (AVDO <sub>2</sub> )	23
1.2.6.10.	N-terminales pro brain natriuretic peptid (NT-proBNP)	23
1.3.	Antiphospholipidsyndrom und Pulmonaler Hypertonus	23
2.	PatientInnen und Methoden	25
2.1.	Studiendesign und Ein- und Ausschlusskriterien	25
2.2.	Erhobene Daten	26
2.3.	Studiengruppen	27
2.4.	Statistische Analysen	29
3.	Ergebnisse	30
3.1.	PatientInnen-Charakteristik	30
3.1.1.	Gesamte Studienpopulation	30
3.1.2.	PAH-Studiengruppe	32
3.1.3.	CTEPH-Studiengruppe	34

3.1.4. Gegenüberstellung der positiven APA-Gruppen	35
3.2. Sind APA bei CTEPH häufiger als bei PAH?	36
3.3. Welcher Antikörper ist am häufigsten?	37
3.4. Gibt es einen Unterschied in den Gerinnungswerten und/oder den hämodynamischen Werten und/oder den Routinelaborwerten zwischen den APA-positiven PAH-PatientInnen und der PAH-Kontrollgruppe (APA-neg.)?	38
3.5. Gibt es einen Unterschied in den Gerinnungswerten und/oder den hämodynamischen Werten und/oder den Routinelaborwerten zwischen den APA-positiven CTEPH-PatientInnen und der CTEPH-Kontrollgruppe (APA-neg.)?	39
3.6. Korrelationsanalysen der APA-positiven CTEPH-Gruppe	41
3.7. Gibt es einen Unterschied in den Gerinnungswerten und/oder den hämodynamischen Werten zwischen den APA-positiven PAH-PatientInnen und den APA-positiven CTEPH-PatientInnen?	42
3.8. Gibt es einen Unterschied in den Gerinnungswerten und/oder den hämodynamischen Werten und/oder den Routinelaborwerten zwischen den APA-positiven PAH-PatientInnen mit erhöhten $\beta_2$ -GP-I-Antikörpern und den APA-positiven PAH-PatientInnen ohne erhöhte $\beta_2$ -GP-I-Antikörper?	43
3.9. Erfasste klinische Manifestationen	43
4. Diskussion	44
<u>Literaturverzeichnis</u>	XV

## Abkürzungsverzeichnis

a $\beta$ <sub>2</sub> GPI	Anti- $\beta$ <sub>2</sub> -Glycoprotein-I-Antikörper
aCL	Anti-Cardiolipin-Antikörper
ANP	Atrionatriuretisches Peptid
APA	Antiphospholipidantikörper
APS	Antiphospholipidsyndrom
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
art. pCO <sub>2</sub>	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
art. pO <sub>2</sub>	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
ATP	Adenosin-Triphosphat
AVDO <sub>2</sub>	Arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz
BMI	Body Mass Index
BMPR2	Bone Morphogenetic Protein Receptor type II
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid / Brain Natriuretic Peptid
$\beta$ <sub>2</sub> -GP-I	$\beta$ <sub>2</sub> -Glycoprotein-I
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CAPS	Katastrophales Antiphospholipidsyndrom
cGMP	Zyklisches Guanosinmonophosphat
CI	Herzindex
CL	Cardiolipin
COPD	Chronische obstruktive Lungenerkrankung
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie

CTEPH	Chronisch thrombembolisch pulmonaler Hypertonus
EK	Ethikkommission
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ESC	European Society of Cardiology
ERS	European Respiratory Society
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
INR	International Normalized Ratio
ISI	International Sensitivity Index
LA	Lupus-Antikoagulans
LF	Lungenfunktion
mPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
MRT	Magnetresonanztomographie
NO	Stickstoffmonoxid
NT-proBNP	N-terminal pro brain natriuretic peptid/ B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
PAE	Pulmonalarterienembolie

PAH	Pulmonal arterieller Hypertonus
PAP	Pulmonalarterieller Druck
PAWP	Lungenarterienverschlussdruck
PGI <sub>2</sub>	Prostacyclin
PH	Pulmonaler Hypertonus
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand
py	Pack-Years
PZ	Prothrombinzeit
RAP	Rechter Vorhofdruck
RDW	Erythrozytenverteilungsbreite
RHK	Rechtsherzkatheter
SLE	Systemischer Lupus Erythematodes
SSW	Schwangerschaftswoche
TVT	Tiefe Venenthrombose
ven. SO <sub>2</sub>	Venöse Sauerstoffsättigung
V/Q	Ventilations-Perfusionsszintigramm
WHO	World Health Organisation

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Komplexbildung des $\beta_2$ -Glycoprotein-I.	3
Abbildung 2: Entstehung des Antiphospholipidsyndroms.	6
Abbildung 3: Pathophysiologische Trias des Pulmonalen Hypertonus.	12
Abbildung 4: Klassifikation des Pulmonalen Hypertonus.	14-16
Abbildung 5: Modifizierte NYHA-Stadieneinteilung für PH der WHO.	17
Abbildung 6: Flussdiagramm PAH. Dargestellt ist, wie durch Einhaltung der Einschluss- und Ausschlusskriterien die Anzahl an StudienteilnehmerInnen in der Gruppe mit PAH (n = 79) erreicht wurde.	28
Abbildung 7: Flussdiagramm CTEPH. Dargestellt ist, wie durch Einhaltung der Einschluss- und Ausschlusskriterien die Anzahl an StudienteilnehmerInnen in der Gruppe mit CTEPH (n = 54) erreicht wurde.	29
Abbildung 8: PatientInnencharakteristik der beiden PH-Studiengruppen. (PAH: n = 79, CTEPH: n = 54). Es sind die demographischen Daten, Laborparameter, Gerinnungsparameter, hämodynamischen Parameter, der Schweregrad sowie die PH-Klassifikation dargestellt. Es sind Mittelwert und Standardabweichung angegeben (n.s. = nicht signifikant).	30-31
Abbildung 9: PatientInnencharakteristik der beiden PAH-Studiengruppen. (PAH mit APA: n = 26, PAH ohne APA: n = 53). Es sind die demographischen Daten, Laborparameter, Gerinnungsparameter, hämodynamischen Parameter, der Schweregrad sowie die PH-Klassifikation dargestellt. Es sind Mittelwert und Standardabweichung angegeben (n.s. = nicht signifikant).	32-33
Abbildung 10: PatientInnencharakteristik der beiden CTEPH-Studiengruppen. (CTEPH mit APA: n = 18, CTEPH ohne APA: n = 26). Es sind die demographischen Daten, Laborparameter, Gerinnungsparameter, hämodynamischen Parameter sowie der Schweregrad dargestellt. Es sind Mittelwert und Standardabweichung angegeben (n.s. = nicht signifikant).	34-35
Abbildung 11: PatientInnencharakteristik der beiden APA-positiven Studiengruppen. (PAH mit APA: n = 26, CTEPH mit APA: n = 18). Es sind die demographischen Daten, Laborparameter, Gerinnungsparameter, hämodynamischen Parameter sowie der Schweregrad dargestellt. Es sind Mittelwert und Standardabweichung angegeben (n.s. = nicht signifikant).	35-36

Abbildung 12: Häufigkeit von APA in den Studiengruppen. (Diagramm: x-Achse: Anzahl an PatientInnen, y-Achse: Studiengruppen)	37
Abbildung 13: Häufigkeit der einzelnen APA (aCL, aβ <sub>2</sub> GPI, LA) in den APA-positiven Studiengruppen (PAH mit APA und CTEPH mit APA).	37
Abbildung 14: mPAP [mmHg] wurde mittels RHK Untersuchung bestimmt. Analysiert wurden die PAH-PatientInnen mit APA (n = 26) gegenüber den PAH-PatientInnen ohne APA (n = 54). Die Daten sind dargestellt als Median- und Interquartilsbereich. (x-Achse: mPAP, y-Achse: Studiengruppe)	38
Abbildung 15: PVR [WU] wurde berechnet ( $PVR = (mPAP - PAWP) / HZV$ ) aus im RHK gemessenen Werten. Analysiert wurden PAH-PatientInnen mit APA (n = 26) gegenüber PAH-PatientInnen ohne APA (n = 54). Die Daten sind dargestellt als Median- und Interquartilsbereich. (x-Achse: PVR, y-Achse: Studiengruppe)	39
Abbildung 16: CI [l/min/m <sup>2</sup> ] wurde berechnet ( $CI = HZV / m^2 \text{ Körperoberfläche}$ ) aus im RHK gemessenen Werten. Analysiert wurden CTEPH-PatientInnen mit APA (n = 18) gegenüber CTEPH-PatientInnen ohne APA (n = 36). Die Daten sind dargestellt als Median- und Interquartilsbereich. (x-Achse: CI, y-Achse: Studiengruppe)	40
Abbildung 17: AVDO <sub>2</sub> [ml/dl] ist die Differenz zwischen dem Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes und des venösen Blutes der Lungenarterie. Analysiert wurden CTEPH-PatientInnen mit APA (n = 18) gegenüber CTEPH-PatientInnen ohne APA (n = 36). Die Daten sind dargestellt als Median- und Interquartilsbereich. (x-Achse: AVDO <sub>2</sub> , y-Achse: Studiengruppe)	40
Abbildung 18: NT-proBNP [pg/ml] wurde aus dem Blut bestimmt. Analysiert wurden CTEPH-PatientInnen mit APA (n = 18) gegenüber CTEPH-PatientInnen ohne APA (n = 36). Die Daten sind dargestellt als Median- und Interquartilsbereich. (x-Achse: NT-proBNP, y-Achse: Studiengruppe)	41
Abbildung 19: Durchgeführte Korrelationsanalysen.	41-42
Abbildung 20: AVDO <sub>2</sub> [ml/dl] ist die Differenz zwischen dem Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes und des venösen Blutes der Lungenarterie. Analysiert wurden PAH-PatientInnen mit APA (n = 26) gegenüber CTEPH-PatientInnen mit APA (n = 18). Die Daten sind dargestellt als Median- und Interquartilsbereich. (x-Achse: AVDO <sub>2</sub> , y-Achse: Studiengruppe)	42

- Abbildung 21: NT-proBNP [pg/ml] wurde aus dem Blut bestimmt. Analysiert wurden 43  
PAH-PatientInnen mit APA (n = 26) gegenüber CTEPH-Patient-  
Innen mit APA (n = 18). Die Daten sind dargestellt als Median- und  
Interquartilsbereich. (x-Achse: NT-proBNP, y-Achse: Studiengruppe)
- Abbildung 22: Erfasste klinische Manifestationen der beiden APA-positiven 44  
Studiengruppen, sowie deren Kontrollgruppen.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Das Antiphospholipidsyndrom (APS) ist eine Autoimmun-Erkrankung, bei der Antikörper körpereigene Phospholipide angreifen. Diese Antikörper sind Anti-Cardiolipin-Antikörper (aCL), Anti- $\beta_2$ -Glycoprotein-I-Antikörper ( $\alpha\beta_2$ GPI) sowie Lupus-Antikoagulans (LA). Die Folge sind arterielle und venöse Thrombosen sowie Fehlgeburten. Der Pulmonale Hypertonus (PH) ist eine Erhöhung des Druckes in Lungengefäßen  $\geq 25$ mmHg. Bei beiden Krankheiten sind die Gefäße des/der PatientIn betroffen. Deswegen stellt sich folgende Forschungsfrage: Hat das Vorhandensein von Antiphospholipidantikörpern einen Einfluss auf die hämodynamischen Werte von PatientInnen mit Pulmonaler Hypertonie?

**PatientInnen und Methoden:** In dieser retrospektiven Datenanalyse wurden Gerinnungswerte, Routinelaborwerte und Rechtsherzkatheterwerte von PatientInnen der klinischen Abteilung für Pulmonologie der Universitätsklinik für Innere Medizin am Landeskrankenhaus Graz im Zeitraum von 2005 bis 2017 erhoben. Im Rahmen der pulmonalen Hochdruckerkrankung wurden die Gruppen 1 (Pulmonal arterieller Hypertonus = PAH) und 4 (Chronisch thromboembolisch pulmonaler Hypertonus = CTEPH) nach der WHO-Klassifikation eingeschlossen. Alle eingeschlossenen PatientInnen hatten einen in einer Rechtsherzkatheteruntersuchung nachgewiesenen Pulmonalen Hypertonus sowie eine mindestens einmalige Bestimmung der Antiphospholipidantikörper (APA). Anhand der Art des Pulmonalen Hypertonus und dem Vorhandensein von APA wurden 4 Studiengruppen gebildet: PatientInnen mit PAH und APA (26 PatientInnen), PatientInnen mit PAH ohne APA (53 PatientInnen), PatientInnen mit CTEPH und APA (18 PatientInnen), PatientInnen mit CTEPH ohne APA (36 PatientInnen). Ziel der Studie war, einen möglichen Einfluss von vorhandenen APA auf die Werte der Gerinnung und Hämodynamik der PH-PatientInnen zu erfassen und somit einen Zusammenhang zwischen APS und PH zu beschreiben.

**Ergebnisse:** Zwischen der Antikörper-positiven PAH-Gruppe und der Antikörper-negativen PAH-Gruppe konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Zwischen der Antikörper-positiven CTEPH-Gruppe und der Antikörper-negativen CTEPH-Gruppe zeigten sich geringe Unterschiede (Cardiac Index,  $p < 0,01$ ). Zwischen der Antikörper-positiven PAH-Gruppe und der Antikörper-positiven CTEPH-Gruppe konnten zwei signifikante Unterschiede aufgezeigt werden (AVDO<sub>2</sub>,  $p < 0,02$ ; NT-proBNP,  $p < 0,05$ ).

**Schlussfolgerung:** Das Vorhandensein von APA hat bei CTEPH-PatientInnen einen Einfluss auf das NT-proBNP, den Cardiac Index und die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz und somit auf die hämodynamische Einschränkung durch den Pulmonalen Hypertonus.

## Abstract

**Introduction:** Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disease in which antibodies attack the body's own phospholipids. These antibodies are anti-cardiolipin antibodies (aCL), anti- $\beta$ 2 glycoprotein I antibodies (a $\beta$ 2GPI) and lupus anticoagulant (LA). The consequences are arterial and venous thromboses as well as miscarriages. Pulmonary hypertension (PH) is an increase in pressure in pulmonary vessels  $\geq 25$ mmHg. In both diseases the vessels of the patients are affected. There is the following research question of interest: Has the presence of antiphospholipid antibodies an influence on the hemodynamic values of patients with pulmonary hypertension?

**Patients and methods:** In this retrospective data analysis coagulation values, routine laboratory values and right heart catheter values of patients of the Clinical Department of Pulmonology of the University Clinic for Internal Medicine at the Landeskrankenhaus Graz were collected between the years 2005 and 2017. In the context of pulmonary hypertension, groups 1 (pulmonary arterial hypertension = PAH) and 4 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension = CTEPH) were included, which were classified according to WHO. All patients included had a pulmonary hypertension proved in a right heart catheter examination, as well as at least one determination of antiphospholipid antibodies (APA). Based on the type of pulmonary hypertension and the presence of APA, 4 study groups were divided: Patients with PAH and APA (26 patients), patients with PAH without APA (53 patients), patients with CTEPH and APA (18 patients), patients with CTEPH without APA (36 patients). The aim of the study was to determine a possible influence of existing APA on the coagulation and hemodynamic values of PH patients and to describe a relationship between APA and PH.

**Results:** There were no significant differences observed between the antibody-positive PAH group and the antibody-negative PAH group. There were small differences between the antibody-positive CTEPH group and the antibody-negative CTEPH group (Cardiac Index,  $p < 0.01$ ). Two significant differences were found between the antibody-positive PAH group and the antibody-positive CTEPH group (AVDO<sub>2</sub>,  $p < 0.02$ ; NT-proBNP,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The presence of APA in CTEPH patients has an influence on the level of NT-proBNP, cardiac index and arteriovenous oxygen difference and on the hemodynamic limitation by pulmonary hypertension.

## 1. Einleitung

Das Antiphospholipidsyndrom und der Pulmonale Hypertonus sind beides seltene Erkrankungen. Jedoch betreffen beide das Gefäßsystem des menschlichen Körpers. In dieser Arbeit soll herausgearbeitet werden, ob ein möglicher Zusammenhang besteht.

### 1.1. Antiphospholipidsyndrom (APS)

Das Antiphospholipidsyndrom auch Hughes-Syndrom genannt ist eine systemische Autoimmunerkrankung. Hierbei greifen Autoantikörper, so genannte Antiphospholipidantikörper (APA) körpereigene Lipide an. APS ist definiert durch das **Auftreten von venösen und/ oder arteriellen Thrombosen und/ oder Schwangerschaftskomplikationen bei anhaltendem Vorhandensein von Antiphospholipidantikörpern im Blut.** (1) Die wichtigsten und in der Klassifikation eingeschlossenen Antikörper sind **Anti-Cardiolipin-Antikörper (aCL), Anti- $\beta_2$ -Glycoprotein-I-Antikörper ( $\beta_2$ GPI) sowie Lupus-Antikoagulans (LA).** APS kann eine Vielzahl von klinischen Phänotypen aufweisen, darunter Thrombosen in den Venen, Arterien und Mikrogefäßen sowie geburtshilfliche Komplikationen. Jedes Gewebe oder Organ mit seinem Gefäßbett kann betroffen sein. (2)

Man unterscheidet ein primäres APS von einem sekundären APS. Das primäre APS tritt isoliert auf, während das sekundäre APS in Verbindung mit Bindegewebserkrankungen auftritt. Hierbei ist vor allem der systemische Lupus erythematodes zu nennen. (2-4)

Außerdem kann man unterscheiden zwischen erworbenem und familiärem APS. Für das familiäre APS wird eine genetische Disposition angenommen (5)

In 1-5% der Bevölkerung kommen APA vor. Jedoch bildet nur eine Minderheit dieser Personen ein APS aus. APA können vorübergehend während einer Infektion ansteigen und nach einer Weile wieder abklingen, dann spricht man nicht von einem APS. Die Inzidenz vom APS liegt bei ca. 5 Neuerkrankungen pro 100.000 pro Jahr und die Prävalenz bei 40-50 Fällen pro 100.000 (6). PatientInnen mit APS können zum einen als asymptomatische Träger auftreten und zum anderen als bereits symptomatisch Erkrankte mit wiederkehrenden venösen und arteriellen Thrombosen. (6) Ein Drittel der Personen mit APA entwickelt eine Thrombose oder eine Schwangerschaftskomplikation. Ein alleiniges Auftreten von APA bedeutet also noch kein APS laut Definition. (7)

Die schwerwiegendste Form bzw. Subgruppe des APS ist das katastrophale APS (CAPS). Dies ist eine rasch fortschreitende Erkrankung mit Mikrothrombosen, die drei oder mehr

Organe, Organsysteme oder Gewebe gleichzeitig betrifft und zu entsprechenden Funktionsstörungen führt. CAPS kann zu Multiorganversagen führen und ist mit einer hohen Mortalität vergesellschaftet. (8)

#### 1.1.1. Antiphospholipidantikörper (APA)

Antiphospholipidantikörper sind eine heterogene Gruppe von Autoantikörpern. Sie können durch Immunoassays und funktionelle Gerinnungstests nachgewiesen werden. Die Ziele der Autoantikörper sind Phospholipide und Serum-Phospholipid-bindende Proteine. (7) Die wichtigsten Phospholipide sind hierbei Phosphatidylinositol, Phosphatidylserin, Phosphatidylethanolamin und Cardiolipin. Jedoch binden die klinisch wichtigsten APA nicht an Phospholipide selbst sondern an Proteinkomplexe, die negativ geladene Phospholipide binden. Diese negativ geladenen Phospholipide befinden sich an Oberflächen von aktivierten Monozyten, Endothelzellen oder Thrombozyten. Somit werden die Proteinkomplexe zu den Zielantigenen der APA. Als wichtigste sind hier zu nennen:  $\beta_2$ -Glycoprotein-I, Prothrombin, Thrombomodulin, Annexin-5, Protein S und Protein C.

Am klinisch relevantesten und in der Klassifikation von Sydney enthalten sind folgende Antikörper: Lupus-Antikoagulans, Anti-Cardiolipin-Antikörper und Anti- $\beta_2$ -Glycoprotein-I-Antikörper. (1,4)

Das Risiko für ein erstes thrombotisches Ereignis liegt bei asymptomatischen, dreifach Antikörper-positiven Personen bei 5,3% pro Jahr. (3)

##### 1.1.1.1. Anti-Cardiolipin-Antikörper

Anti-Cardiolipin-Antikörper können vom IgG-, IgM- oder IgA-Typ sein. Nach den Sydney-Kriterien sind die IgG- und IgM-Bestimmungen von klinischer Relevanz.

Bei Cardiolipin handelt es sich um ein negativ geladenes Phospholipid. Es kommt in verschiedenen Geweben vor und wurde das erste Mal in einem Rinderherz entdeckt, daher der Name (9). Cardiolipin ist ein wichtiges Lipid der Mitochondrien, hierbei vor allem der inneren Membran. Es scheint eine Rolle bei der Produktion von Adenosin-Triphosphat (ATP) mittels oxidativer Phosphorylierung zu spielen.

In vitro brauchen Anti-Cardiolipin-Antikörper oft  $\beta_2$ -Glycoprotein-I ( $\beta_2$ -GP-I) als Cofaktor für die Bindung an Cardiolipin. Anti-Cardiolipin-Antikörper können indirekt mittels ELISA in den einzelnen Immunglobulin-Klassen erfasst werden. Dies ist ein quantitativer Nachweis. (10)

#### 1.1.1.2. $\beta_2$ -Glycoprotein-I-Antikörper

$\beta_2$ -GP-I ist ein 43-kDa schweres Plasmaprotein und wird in der Leber synthetisiert.  $\beta_2$ -GP-I besteht aus 326 Aminosäuren und beinhaltet fünf Domänen. In Domäne 5 ist die positiv geladene Bindungsstelle für anionische Phospholipide enthalten. In Domäne 1 ist die Bindungsstelle für  $\beta_2$ -Glycoprotein-I-Antikörper angelegt. Die Affinität von  $\beta_2$ -GP-I zu Phospholipiden wird durch Brückenbildung von zwei Molekülen durch die Antikörper erhöht, da sie sonst eher schwach ist.

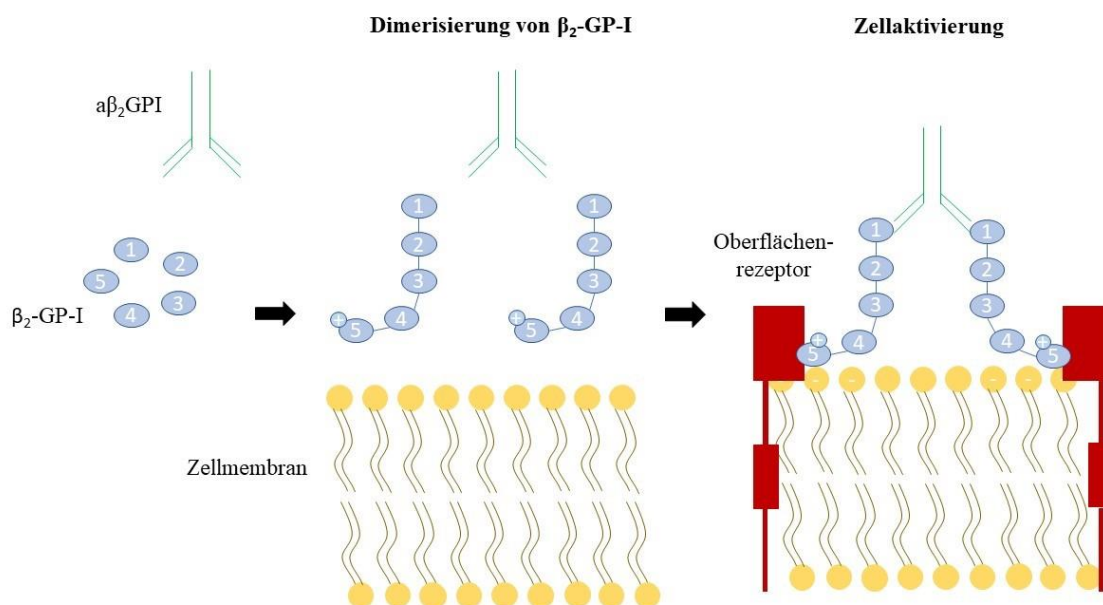


Abbildung 1: Komplexbildung des  $\beta_2$ -Glycoprotein-I. (11)

$\beta_2$ -GP-I ist ein Serum-Phospholipid-bindendes Protein und interagiert mit Phospholipiden durch Ladungsaustausch. Somit ist es ein Antigen für die Phospholipid-Antikörper.

Die physiologische Rolle des  $\beta_2$ -Glycoprotein-I ist nicht bekannt, jedoch weiß man, dass es im Plasma eine ringförmige Konformation aufweist, bei der Domäne 5 an die Domäne 1 bindet und dabei die B-Zell-Epitope auf Domäne 1 verdeckt. Es wird vermutet, dass es ein natürliches in-vivo Antikoagulans ist wegen seiner Fähigkeit, negativ geladene Phospholipide zu binden. Dadurch soll es die Kontakt-Aktivierung der intrinsischen Hämostase hemmen. (1,12)

Obwohl  $\beta_2$ -Glycoprotein-I das Hauptziel von Antiphospholipidantikörpern ist, wurden auch andere Phospholipid-bindende Proteine mit ähnlicher Rolle beschrieben. Hier sollten Prothrombin, Protein C, Protein S und Annexin V genannt werden. (1)

Eine weitere Bedeutung kommt  $\beta_2$ -Glycoprotein-I als Cofaktor zu. Einige Anti-Cardiolipin-Antikörper binden nur in Anwesenheit von  $\beta_2$ -Glycoprotein-I an Cardiolipin. (7,12,13)

#### 1.1.1.3. Lupus-Antikoagulans (LA)

Lupus-Antikoagulans bezeichnet viele verschiedene Antikörper, die sich gegen negativ geladene Phospholipide oder Phospholipid-bindende Plasmaproteine richten. Hierbei sind  $\beta_2$ -Glycoprotein I und Prothrombin zu nennen. Es handelt sich also nicht um eine einzige fassbare Struktur, sondern um ein laborchemisches Phänomen, das indirekt mittels Gerinnungstest eine heterogene Gruppe von APA nachweist. APA führen in phospholipid-abhängigen Gerinnungstests zu einer Verlängerung der Gerinnung z.B. der partiellen Thromboplastinzeit, da sie Phospholipide binden, die für die Gerinnungskaskade von Bedeutung sind. In vitro ist nur eine begrenzte Anzahl Phospholipide vorhanden, in vivo sind es jedoch deutlich mehr, weil Phospholipide in vielen Zellmembranen vorkommen. Deswegen kommt es in vitro zu einer aPTT-Verlängerung, da die Gerinnungskaskade nicht mehr in Gang gesetzt werden kann. In vivo kommt es jedoch zu keiner Blutungsneigung, sondern zu einer Thromboseneigung. Nach mindestens zwölf Wochen ist eine erneute Bestimmung notwendig, um auszuschließen, dass es sich um eine vorübergehende Erhöhung handelt.

Ein positiver LA-Test ist ein stärkerer Risikofaktor für APS, als ein positiver Nachweis von aCL oder  $\beta_2$ GPI. Dies gilt besonders für Schwangerschaftskomplikation im Rahmen des APS. Wobei hierbei ein positiver LA-Test aufgrund von  $\beta_2$ GPI ein höheres Risiko birgt als aufgrund von Antiprothrombin-Antikörpern.

Lupus-Antikoagulans wird als solches bezeichnet, da es das erste Mal bei PatientInnen mit Lupus erythematodes entdeckt wurde. (3,14)

#### 1.1.2. Pathomechanismus

Die genauen pathogenen Vorgänge sind noch nicht eindeutig geklärt und der Auslöser für die Bildung von APS ist unbekannt. Es gibt jedoch verschiedene Ansätze.

Es wird ein **Two-Hit-Modell** vermutet. Hierbei wird als Initiator eine Verletzung des Endothels gesehen und ein sekundäres Ereignis verstärkt die Thrombenbildung. Jedoch ist der initiiierende Stimulus oft nicht bekannt. (3)

Zum einen wird eine antikörpervermittelte Störung der Gerinnungshämostase vermutet zum anderen eine Aktivierung von Thrombozyten und Endothelzellen sowie eine T-Zell-Immunreaktion gegen Serum-Phospholipid-bindende Proteine. (1)

Normalerweise liegt  $\beta_2$ -GP-I in einer ringförmigen Form vor, bindet es jedoch an ein anionisches Phospholipid öffnet es sich und an Domäne 1 können APA binden. Komplexe aus  $\beta_2$ -Glycoprotein-I Moleküldimeren und einem APA lösen über die Domäne 5 des  $\beta_2$ -GP-I Wechselwirkungen mit Phospholipid-bindenden Gerinnungsfaktoren auf der Oberfläche von Thrombozyten, Makrophagen und Endothelzellen aus. Dies führt zur Zellaktivierung. Hierbei spielen der Annexin2/TLR4-Rezeptor an der Oberfläche von Endothelzellen, der Apolipoprotein-E-Rezeptor 2' der Thrombozyten, der GPIb/IX/V-Rezeptor und der Plättchenfaktor 4 eine Rolle. Diese Prozesse aktivieren weitere Prozesse wie die p38-Mitogen-aktivierte Proteinkinase und Nuklearfaktor NF- $\kappa$ B. Aktivierte Endothelzellen geben proinflammatorische Zytokine (wie Interleukin 1, 6 und 8), Prostaglandine und Tissue-Faktor ab, was eine Aktivierung der Gerinnungskaskade zur Folge hat. Außerdem kommt es zur Expression von Adhäsionsmolekülen und zur Hemmung der Plasminogen-Aktivierung auf der Zelloberfläche. Das alles führt dazu, dass sich der Phänotyp dieser Zellen zu einer prothrombotischen Form verändert. Aktivierte Thrombozyten führen zu einer vermehrten Gerinnbarkeit des Blutes. Ebenso kommt es zu einer Aktivierung des Komplementsystems, insbesondere spielt hier Komplement C4 eine Rolle. (3,15,16)

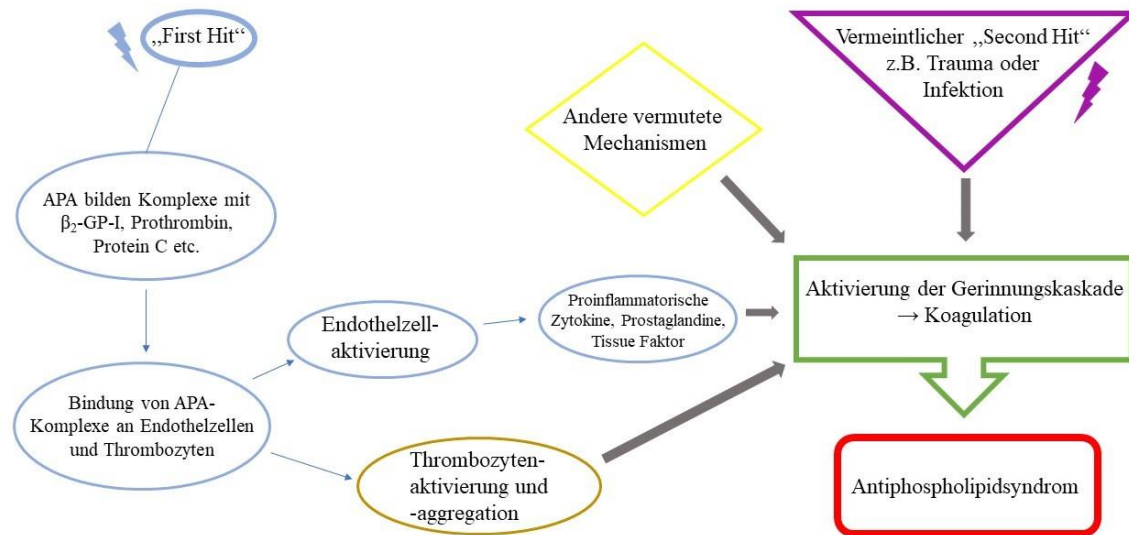


Abbildung 2: Entstehung des Antiphospholipidsyndroms. (1)

Des Weiteren wird vermutet, dass APA einen positiven Effekt auf die Gerinnung haben, indem sie den Pathway von Protein-C hemmen und dadurch eine Resistenz gegen aktiviertes Protein C schaffen können. (17)

Ferner gibt es die Hypothese, dass es sich um eine Reaktion durch erhöhten oxidativen Stress handelt. Dies kann zur initialen Verletzung des Endothels führen. Die Aktivität der Paraoxonase, die zur antioxidativen Eigenschaft von High-Density Lipoprotein Cholesterol beiträgt, ist vermindert. Physiologisch schützen diese antioxidativen Eigenschaften Low-Density Lipoprotein Cholesterol, einen wichtigen Einflussfaktor für Atherosklerose, vor der Oxidation. Oxidiertes Low-Density Lipoprotein Cholesterol wiederum wird von Makrophagen aufgenommen, was diese aktiviert und somit zur Schädigung des Endothels führt. Auch  $\beta_2$ -GP-I kann durch oxidativen Stress oxidiert werden. Oxidativer Stress führt ebenso zu einer vermehrten Expression von Annexin A2. (16,17)

Vermutlich ist ein Zusammenspiel vieler angedachter Mechanismen die Ursache für das Antiphospholipidsyndrom. Eine vollständige Kenntnis über die Erkrankung gibt es noch nicht und ist Bestandteil von aktuellen Forschungsarbeiten.

Infektionen, Rauchen, oxidativer Stress, hoher körperlicher Stress und der Abbruch einer Antikoagulationstherapie können zu einer Verschlimmerung der Krankheit führen. (1,3)

### 1.1.3. Klassifikation und Diagnostik

Erstmals wurden die Kriterien für die Diagnostik des Antiphospholipidsyndroms 1999 in Sapporo, Japan festgelegt. Diese Kriterien wurden **2006 in Sydney** überarbeitet und man einigte sich auf nachfolgende Klassifikation. **Es muss sowohl ein klinisches sowie ein serologisches Kriterium erfüllt sein.** (18)

#### **Klinische Kriterien:**

- I. Eine oder mehrere arterielle oder venöse Thrombosen
- II. Schwangerschaftskomplikationen
  - a) Ein oder mehrere Frühaborte nach der 10. SSW
  - b) Eine oder mehrere Frühgeburten vor der 34. SSW aufgrund von Präeklampsie, Eklampsie oder Plazentainsuffizienz
  - c) Drei oder mehr unerklärliche Spontanaborte vor der 10. SSW

#### **Serologische Kriterien:**

- I. Lupus-Antikoagulans im Plasma zweimal im Abstand von mindestens 12 Wochen erhöht
- II. Cardiolipin-Antikörper vom IgG- oder IgM-Typ im Serum oder Plasma zweimal im Abstand von mindestens 12 Wochen erhöht
- III. Anti- $\beta_2$ -Glycoprotein-I Antikörper vom IgG- oder IgM-Typ im Serum oder Plasma zweimal im Abstand von mindestens 12 Wochen erhöht (18-20)

Antiphospholipidantikörper werden mittels ELISA nachgewiesen. Dabei werden Mikrotiterplatten, die mit negativ geladenen Phospholipiden gecoatet sind, verwendet. Dies weist eine heterogene Gruppe an Antikörpern nach. Von vorrangigem Interesse sind jedoch die, die am stärksten mit klinischen Manifestationen verbunden werden. In diesen Fällen ist die Reaktion mit Serum-Phospholipid-bindenden Proteinen wichtiger als die Reaktion mit Phospholipiden selbst. Das bedeutendste dieser Proteine ist  $\beta_2$ -Glycoprotein I, welches mit Phospholipiden durch Ladungsaustausch interagiert. (19)

LA wird indirekt mittels Gerinnungstest (aPTT-Messungen) nachgewiesen, da es sich um eine Gruppe von APA handelt. Hierbei wird eine Lupus-sensitive aPTT (viele

Phospholipide enthaltend) und eine Lupus-insensitive aPTT (wenige Phospholipide enthaltend) verglichen. (14)

Ein Antikörpertest für den Phosphatidylserin-Prothrombin-Komplex kann neben einem Antikörpertest gegen Prothrombin hilfreich für die Diagnose sein. (3)

#### 1.1.4. Klinische Manifestationen

Die klinischen Manifestationen geben direkt oder indirekt eine venöse oder arterielle Thrombose und/oder eine Schwangerschaftskomplikation wieder. Dabei ist APS eine der wenigen Krankheiten, bei der venöse und arterielle Thrombosen gleichzeitig auftreten können. Jede Kombination von Gefäßverschlüssen in beliebigen Zeitabständen kann in einer Person auftreten. (6)

Zu den **venösen Komplikationen** zählen oberflächliche und tiefe Venenthrombosen, zerebrale Venenthrombosen, Symptome von kranialer Hypertension, Nierenvenenthrombosen, Pulmonalembolien, Pulmonal arterieller Hypertonus und das Budd-Chiari-Syndrom. Hierbei sind tiefe Beinvenenthrombosen die häufigste venöse Ausprägung des APS. Außerdem kann eine Livedo reticularis auftreten. Dies ist eine netzartige, bläulich-violette Verfärbung der Haut, die vermutlich durch Schwellungen der Venolen wegen einer Verstopfung der Kapillaren durch Thromben verursacht ist. Dies kann korrelieren mit Gefäßläsionen im Zentralnervensystem, sowie mit einer aseptischen Knochennekrose. (2)

**Arterielle Manifestationen** treten auf in Form von Migräne, Myokardinfarkt, kognitiver Einschränkung, transienten ischämischen Attacken, Insult, arteriellen Thrombosen der oberen und unteren Extremität, Fingergangrän, ischämischem Fußulcus, avaskulären Knochennekrosen und Verschlüssen der Arterien der Retina, die zu vorübergehendem Visusverlust führen können. Als häufigste arterielle Symptomatik des APS gilt der Schlaganfall.

Des Weiteren kann es zu Nierenarterienstenosen, Schäden der Glomerula der Niere, Milz-, Pankreas- und Nebenniereninfarkten und einer Libman-Sacks-Endokarditis kommen.

Im Labor kann eine Coombs-positive hämolytische Anämie oder eine Thrombozytopenie auftreten. Der Coombs-Test ist ein Nachweisverfahren für Antikörper gegen Erythrozyten. (19)

Bei schwangeren Frauen können **Fehlgeburten** zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft auftreten. (6)

#### 1.1.5. Therapie

Nach dem ersten thrombotischen Ereignis sollten die PatientInnen lebenslang täglich ein **Cumarin-Derivat** oder andere Vitamin-K-Antagonisten einnehmen, entweder allein oder in Kombination mit **Acetylsalicylsäure**. Die Ziel-INR liegt bei 2,0 bis 3,0. Sie kann aber je nach Art des thrombotischen Ereignisses und der Höhe des Risikos angepasst werden. (21) Neuere Studien zeigen, dass auch **direkte orale Antikoagulantien** (v.a. Rivaroxaban) einen ereignisverhindernden Effekt haben können. Jedoch unterscheiden sich die Ergebnisse der Untersuchungen in der Stärke der Präventionswirkung im Vergleich zu Cumarin-Derivaten. Eine allgemeine Empfehlung für direkte orale Antikoagulantien gibt es noch nicht. (22,23) In den ESC-Leitlinien für die Diagnose und Behandlung der akuten Lungenembolie von 2019 wird derzeit von einem Einsatz der direkten oralen Antikoagulantien bei APS-PatientInnen abgeraten. (24)

Schwangerschaftskomplikationen wird vorgebeugt durch eine Kombination aus **Heparin** und Acetylsalicylsäure täglich. Ebenso können Immunglobuline i.v. täglich für 5 Tage einen Abort verhindern. Glukokortikoide hingegen zeigen keine Wirkung. (25)

PatientInnen ohne thrombotisches Ereignis mit wiederholt erhöhten APA und Risiko für ein thrombotisches Ereignis können präventiv Acetylsalicylsäure täglich einnehmen. (25)

Neben der Antikoagulation können auch andere Therapien versucht werden. Hierzu zählen **Statine**, die eine antiinflammatorische, antikoagulative und immunregulative Wirkung zeigen. Ein weiteres Medikament, bei dem eine positive Wirkung auf APS vermutet wird, ist **Rituximab**, ein monoklonaler Antikörper gegen CD20-Zellen. (2,26)

#### 1.1.6. Laborwerte für das Antiphospholipidsyndrom

Da das APS eine Hyperkoagulabilität ist werden in dieser Studie neben den drei Antikörperparametern (Lupus-Antikoagulans, CL-Antikörper und  $\beta_2$ -GP-I-Antikörper) folgende Werte im Rahmen des APS berücksichtigt, um die Gerinnungssituation der

PatientInnen zu erfassen: Prothrombinzeit (PZ), International Normalized Ratio (INR), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Lupus aPTT und Lupus Ratio.

#### 1.1.6.1. Prothrombinzeit (PZ)

Die Prothrombinzeit (Synonyme: Thromboplastinzeit, 'Quick-Wert') ist die in Sekunden gemessene Zeit bis zum Eintritt der Gerinnung. Hierbei wird Blut mit Citrat antikoaguliert und danach Gewebsthromboplastin, ein die Gerinnungskaskade auslösender Stoff, und Kalzium zugegeben und die Zeit bis zur Bildung von Fibrinfäden gemessen. Normalerweise dauert dies 11-16 Sekunden. Die gemessenen Sekunden werden anschließend in Prozente umgerechnet. Hierbei sind 14s 100% gleichzusetzen. Die PZ gibt Aussage über die Aktivitäten des exogenen Teils der Gerinnungskaskade. Dazu gehören die Faktoren II, V, VII, X und Fibrinogen. (27) Norm: 70-120 %.

#### 1.1.6.2. International Normalized Ratio (INR)

Die INR setzt die gemessene PZ in Relation zu einem internationalen Standard. Die INR wird berechnet aus der gemessenen PZ geteilt durch die PZ eines Normalplasmas multipliziert mit dem International Sensitivity Index (ISI). Eingeführt wurde die INR um eine Standardisierung zwischen den unterschiedlichen verwendeten Thromboplastin-Reagenzien zu erreichen. (27) Norm: 0,85-1,27.

$$\text{INR} = \left( \frac{\text{PZ Test}}{\text{PZ Normal}} \right)^{\text{ISI}}$$

#### 1.1.6.3. Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit ist die Zeit gemessen ab der Zugabe von Calcium, Phospholipiden (partielles Thromboplastin/ Plättchenfaktor 3) und einem oberflächenaktiven Reagenz (z.B. Kaolin) zu zuvor mit Citrat antikoaguliertem Blut bis zum Eintritt der Gerinnung. Mit der aPTT kann der intrinsische Teil der Gerinnungskaskade beurteilt werden. Dazu gehören die Faktoren V, VIII, IX, X, XI und XII. Gemessen wird die aPTT in Sekunden. (27) Norm: 26-36 s.

#### 1.1.6.4. Lupus-sensitive aPTT

Der Lupus-sensitive aPTT-Test ist die Bestimmung der aPTT nach der Zugabe von Lupus-Antikoagulans sensitiven Reagenzien, die einen erhöhten Phospholipidgehalt haben. Es kann damit das Vorhandensein von Lupus-Antikoagulans nachgewiesen werden, da diese mit den Phospholipiden reagieren. Nun kann die Lupus-sensitive aPTT mit der

herkömmlichen aPTT verglichen werden, da diese meist einen niedrigen Phospholipidgehalt hat. Ist die Lupus-sensitive aPTT verlängert und die gewöhnliche aPTT im Normbereich, spricht dies für ein APS. (28) Norm: bis 41 s.

#### 1.1.6.5. Lupus Ratio

Die Lupus Ratio ist das Verhältnis einer gemessenen aPTT mit Phospholipid-armem Reagenz (LA1) im Gegensatz zu einer Bestimmung der aPTT mit Phospholipid-reichem Reagenz (LA2). Die Bestimmung dieser Werte beruht auf einem Labortest namens Diluted Russel Viper-Venom Time (dRVVT) (29,30) Norm: bis 1,3.

$$\text{Lupus Ratio} = \frac{\text{aPTT LA1}}{\text{aPTT LA2}}$$

## 1.2. Pulmonaler Hypertonus (PH)

Pulmonaler Hypertonus ist definiert als **chronische Erhöhung des mittleren Druckes in den Pulmonalarterien (mPAP)  $\geq 25\text{mmHg}$  in Ruhe**, gemessen durch Rechtsherzkatheterisierung. Der **Normwert beträgt  $14 \pm 3 \text{ mmHg}$**  mit einer Obergrenze von etwa 20 mmHg. Die klinische Bedeutung eines mPAP zwischen 21 und 24 mmHg ist unklar. Des Weiteren wird ein **präkapillärer von einem postkapillären PH** unterschieden. Beim präkapillären PH muss zusätzlich zu einem mPAP  $\geq 25\text{mmHg}$  ein Pulmonalarterieller Verschlussdruck (Wedge-Druck, PAWP) von  $\leq 15 \text{ mmHg}$  vorliegen. Bei einem PAWP  $> 15 \text{ mmHg}$  handelt es sich um einen postkapillären PH. (31)

Weltweit sind mehr als 25 Millionen Menschen von PH betroffen. Vergleichende epidemiologische Daten über die Prävalenz der verschiedenen PH-Gruppen sind nicht allgemein verfügbar, aber es ist klar, dass Pulmonale Hypertonie infolge einer Linksherzerkrankung (Gruppe 2) als die häufigste Ursache für PH gilt. (32)

Die Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH, Gruppe 1) ist selten und betrifft 52 pro 1 Million Menschen weltweit. (33) In Europa liegen die Prävalenz von PAH im Bereich von 15-60 Personen pro 1 Million Einwohner und die Inzidenz bei 5-10 Fällen pro 1 Million pro Jahr. Die Prävalenz von CTEPH beträgt 3,2 Fälle pro 1 Million pro Jahr und die Inzidenz 0,9 Fälle pro 1 Million pro Jahr. (31)

Am häufigsten tritt PH zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr auf; es können jedoch PatientInnen jedes Alters betroffen sein. (34)

Unbehandelt hat diese Erkrankung eine hohe Morbidität und Mortalität, da sie im Endstadium zu einem Rechtsherzversagen führt. (31,35,36)

### 1.2.1. Pathomechanismus

Es gibt **verschiedene Ursachen**, die eine Pulmonale Hypertonie zur Folge haben können: Lungenembolien führen zu einer Obliteration des Gefäßlumens. Mechanischer Stress kann einerseits durch Klappenvitien die Ursache, andererseits aber auch die Folge des PH sein. Bei Bindegewebserkrankungen ist die Entzündung die Ursache, ebenso bei verschiedenartigen Lungenentzündungen. Höhenbewohner und Höhenbewohnerinnen leiden unter pulmonaler Vasokonstriktion ausgelöst durch Sauerstoffmangel. Dieses Problem liegt auch der alveolären Hypoventilation zu Grunde. Eine potentielle Genese ist auch der genetische und familiäre Ursprung des PH. Diese Ursachen spiegeln sich in der Klassifikation (Abb. 4) der Pulmonalen Hypertonie wider. (37)

Des Weiteren gibt es eine Reihe von **Risikofaktoren** für PH wie weibliches Geschlecht, portaler Hypertonus, die Einnahme von Appetitzüglern oder Amphetaminen, eine chronische Virusinfektion wie HIV oder ein Vorhofseptumdefekt. (37)

Alle möglichen Ursachen führen zur selben Endstrecke, die sich im Wesentlichen durch folgende **Trias** beschreiben lässt: **Vasokonstriktion, Mikrothrombosen und Remodelling**. Hierbei wird dem Remodelling die größte Bedeutung zugesprochen. Ist eine Pulmonale Hypertonie einmal entstanden, bildet sich ein Circulus vitiosus und die Ursachen bedingen die Folgen und umgekehrt. (38)

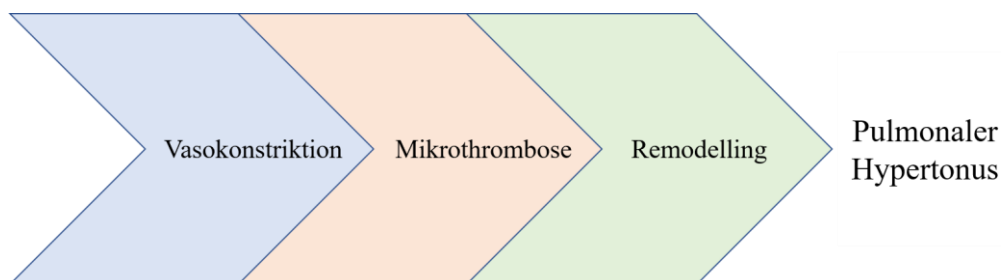


Abbildung 3: Pathophysiologische Trias des Pulmonalen Hypertonus. (38)

Die **Vasokonstriktion** in den Pulmonalarterien ist ein grundlegender Einflussfaktor des Pulmonalen Hypertonus. Da die Vasokonstriktion auch ohne Mikrothrombosen und

Remodelling auftreten kann, wird angenommen, dass es sich um ein frühes und potentiell reversibles Stadium des PH handelt. Es führen mehrere kardiopulmonale Reflexe zu einer pulmonalen Druckerhöhung durch Gefäßverengung. Hierbei gibt es verschiedene Auslöser wie Hypoxie oder Hypertonie im linken Vorhof. **Hypoxie** führt zu einer verminderten Expression von Kalium-Kanal-Proteinen. Dies endet in einer Depolarisation der glatten Muskelzellen der Pulmonalarterien, was wiederum zum Kalziumeinstrom in die Zelle und zur Kalziumfreisetzung aus intrazellulären Speichern führt. Die Kontraktion der glatten Muskelzellen ist die Folge. Eine Hauptursache der Vasokonstriktion ist auch das **Ungleichgewicht von vasoaktiven Faktoren**. Der Überschuss an Vasokonstriktoren und/oder der Mangel an Vasodilatoren kann ein Grund sein. Hierbei gibt es vier wichtige Faktoren: Prostacyclin, Endothelin-1, Stickstoff-Monoxid (NO) und Thromboxan. Prostacyclin und NO sind Vasodilatoren, deren Mangel zur Vasokonstriktion führt. Im Gegensatz zu Endothelin-1, einem potenten endogenen Vasokonstriktor, und Thromboxan, deren Überschuss ebenfalls zur Vasokonstriktion führt. (38-41)

**Mikrothrombosen** nehmen eine wichtige Rolle in der Weiterentwicklung zum PH ein. Sie kommen vor allem in älteren PatientInnen mit langer Krankheitsdauer vor. Es wurden verschiedene Koagulopathien beschrieben z.B. ein Defizit an Protein S oder C, sowie eine erhöhte Aktivität des von-Willebrand-Faktors. (38)

**Gefäß-Remodelling** ist wohl der wichtigste Faktor für PH. Es ist jedoch auch der am schlechtesten behandelbare Faktor und somit der Grund, warum PH eine chronische und unheilbare Krankheit ist. Außerdem gibt das vorliegende Gefäß-Remodelling Hinweise zur Progression der Krankheit. Dem Remodelling liegen viele Mechanismen zu Grunde, zum einen eine unkontrollierte Proliferation und ein veränderter Metabolismus der Zellen, zum anderen klonale Expansion, somatische Instabilität und Resistenz gegen den programmierten Zelltod. Remodelling findet sowohl im arteriellen als auch im venösen Teil des Gefäßbettes statt. In den kleinen Pulmonalarterien zeigt es sich durch exzessive Proliferation von Zellen in allen Gefäßschichten, vor allem aber der glatten Muskelzellen. Der auslösende Impuls für das Remodellings ist noch ungeklärt. Jedoch werden verschiedenste Mediatoren dafür vermutet und erforscht. Hierbei sollen Wachstumsfaktoren wie der 'bone morphogenetic protein receptor type II' (BMP2), mitogene Stoffe, Zytokine, Ionenkanäle, Rezeptoren, Neurotransmitter wie Serotonin, Viren und Transkriptionsfaktoren eine Rolle spielen. Die Folge des Remodellings ist die **Verwachsung des Gefäßlumens**. Makroskopisch und mikroskopisch lässt sich im frühen

Stadium ein Remodelling in den kleinen Pulmonalarterien erkennen und im späten Stadium eine Proliferation und Fibrose der Intima sowie eine Mediahypertrophie und Thrombosen. Dies führt zu einer verminderten Compliance (‘**Stiffening**’) der pulmonalen Gefäße. (38,42-44)

Die **makropathophysiologischen Folgen für das Herzkreislaufsystem** sind eine erhöhte rechtsventrikuläre Nachlast und ein Anstieg des totalen Gefäßwiderstandes in der Lunge (PVR). Demnach kommt es zu einer vermehrten Arbeitsbelastung und in Folge zu einer Hypertrophie des rechten Ventrikels. Bei Fortschreiten der Krankheit und damit stark erhöhtem PVR (wenn sogar der Ruhe-PVR ansteigt) kommt es entsprechend zum Anstieg des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (mPAP) bis das Herzzeitvolumen (HZV) beeinträchtigt ist und zu sinken beginnt. Wenn das HZV sinkt, sinkt ebenso der mPAP. Dies führt zu einer Dilatation des rechten Ventrikels. Als Folge der erhöhten Nachlast und der verminderten Herzkontraktilität kommt es zu dem Versuch, das verminderte HZV mit einem kompensatorischen Anstieg der Herzfrequenz (HF) auszugleichen. Die Tachykardie führt zu einer verminderten Füllungszeit und damit zur Erhöhung der Vorlast. Schlussendlich kommt es zu vermindertem Schlagvolumen und zu einer bleibenden Verengung der pulmonalen Gefäße. (45)

### 1.2.2. Klassifikation

Die Pulmonale Hypertonie lässt sich klinisch in **5 Gruppen** einteilen, entsprechend ihrer ähnlichen klinischen Eigenschaften, Präsentation, pathologischen Befunde und hämodynamischen Eigenschaften. Diese Gruppen beinhalten wiederum teilweise mehrere Untergruppen. Die aktuelle Einteilung nach den 2015 ESC/ERS Guidelines ist folgend abgebildet (vgl. Abb. 4). Dabei ist die Gruppe 2 mit 65% die am häufigsten vorkommende Art. Ihr folgt die Gruppe 3 mit 30%. (31,46)

<b>Gruppe</b>	<b>Untergruppe</b>
1. Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)	1.1. Idiopathische PAH
	1.2. Hereditäre PAH 1.2.1. BMPR-2-Mutationen 1.2.2. Unbekannte Mutationen
	1.3. Durch Medikamente oder Toxine verursacht
	1.4. Assoziiert mit: 1.4.1. Bindegewebserkrankungen

	<ul style="list-style-type: none"> <li>1.4.2. HIV-Infektion</li> <li>1.4.3. Portaler Hypertension</li> <li>1.4.4. Angeborenen Herzfehlern</li> <li>1.4.5. Schistosomiasis</li> </ul>
1'. Pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)	1`1. Idiopathisch
	1`2. Hereditär <ul style="list-style-type: none"> <li>1`2.1. EIF2AK4-Mutation</li> <li>1`2.2. Unbekannte Mutationen</li> </ul>
	1`3. Durch Medikamente, Toxine oder Bestrahlung verursacht
	1`4. Assoziiert mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>1`4.1. Bindegewebserkrankungen</li> <li>1`4.2. HIV-Infektion</li> </ul>
1``. Persistierende Pulmonale Hypertonie des Neugeborenen	
2. Pulmonale Hypertonie infolge Linksherzerkrankung	2.1. Linksventrikuläre systolische Dysfunktion
	2.2. Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion
	2.3. Valvuläre Erkrankungen
	2.4. Angeborene oder erworbene linksventrikuläre Einfluss/Ausfluss-Trakt-Obstruktion und angeborene Kardiomyopathien
	2.5. Angeborene und erworbene Stenosen der Lungenvenen
3. Pulmonale Hypertonie infolge Lungenerkrankung und/oder Hypoxie	3.1. Chronische obstruktive Lungenerkrankungen (COPD)
	3.2. Interstitielle Lungenerkrankungen
	3.3. Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktiv/obstruktivem Muster
	3.4. Schlafbezogene Atemstörungen
	3.5. Alveoläre Hypoventilationssyndrome
	3.6. Chronischer Aufenthalt in großer Höhe
	3.7. Fehlentwicklungen der Lunge
4. Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie und andere Obstruktionen der Pulmonalarterien	4.1. Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)
	4.2. Andere Obstruktionen der Pulmonalarterien <ul style="list-style-type: none"> <li>4.2.1. Angiosarkom</li> <li>4.2.2. Andere intravaskuläre Tumore</li> <li>4.2.3. Arteriitiden</li> <li>4.2.4. Angeborene Stenosen der Pulmonalarterien</li> <li>4.2.5. Parasiten</li> </ul>
	5.1. Hämatologische Erkrankungen: chronisch hämolytische Anämie, myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie
	5.2. Systemische Erkrankungen: Sarkoidose, pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose, Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose
	5.3. Metabolische Störungen: Glykogen-Speicherkrankheiten, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen

	5.4. Andere: pulmonale tumoröse thrombotische Mikroangiopathie, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen mit/ohne Hämodialyse, segmentbezogene Pulmonale Hypertonie
--	--

Abbildung 4: Klassifikation des Pulmonalen Hypertonus.

**Im Rahmen dieser Arbeit wird auf die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH, Gruppe 1) sowie die chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie eingegangen (CTEPH, Gruppe 4).**

**Die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH), die die Gruppe 1** der Pulmonalen Hypertonie bildet, ist mit ca. 3% eine relativ seltene Erkrankung. PAH ist ein Überbegriff, der mehrere Untergruppen einschließt und als hämodynamische Charakterisierung einen präkapillären PH aufweist. Für die Definition des PAH muss eine anhaltende Erhöhung des pulmonalarteriellen Mitteldrucks (mPAP) in Ruhe über 25mmHg, ein pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR) über 3 Wood-Einheiten und ein Lungenarterienverschlussdruck (PAWP) niedriger als 15mmHg erfüllt sein. Die Werte werden mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung bestimmt. Außerdem soll keine andere Ursache für den präkapillären PH wie z.B. Lungenerkrankungen vorliegen. (31,47)

**Die CTEPH, die die Gruppe 4** der Pulmonalen Hypertonie bildet, ist eine Folge von Thromben in den proximalen oder distalen Gefäßen der Lunge. CTEPH nimmt ca. 2% des PH ein. Lungenembolien führen ca. zu 4% zu einem CTEPH. Die Pathogenese des CTEPH ist nicht bekannt; es werden jedoch Zusammenhänge mit der Gerinnungskaskade, Endothelzellen und Thrombozyten vermutet. Es lösen sich Thromboembolien wie normalerweise üblich nicht von selbst auf, sondern bilden endothelialisierte fibrotische Einengungen oder Verschlüsse im Gefäßbett der Lungen. Dadurch steigt der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) an. Außerdem spielen in-situ Thrombosen und das Remodelling der kleinen Pulmonalarterien eine Rolle. Distal des Verschlusses gelegene Bereiche können durch Kollateralen versorgt werden. Die Folge des CTEPH ist der Verlust der rechtsventrikulären Funktionskapazität. Der Goldstandard zum Ausschluss eines CTEPH ist die Perfusions-Szintigraphie. (31,48,49)

### 1.2.3. Schweregrad: WHO funktionelle Klasse

Erstmals wurde die WHO funktionelle Klasse – Einteilung auf der Evian Konferenz 1998 beschrieben. Demnach wird PH anhand der funktionellen Beschwerden des/der PatientIn eingeteilt. Angelehnt ist diese Einteilung an die **NYHA-Klassifikation der WHO** für die Herzinsuffizienz. Der Schweregrad nach dieser Einteilung gilt als wichtiger Prognosefaktor für das Überleben, nicht nur bei der Diagnose, sondern auch während der Nachsorge. Eine Verschlechterung der funktionellen Klasse ist einer der alarmierendsten Indikatoren für das Fortschreiten der Erkrankung. (31,50)

Schweregrad	Definition
1	PatientInnen mit pulmonaler Hypertonie ohne Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit. Normale körperliche Aktivität führt nicht zum Auftreten von Belastungszeichen, Thoraxschmerzen oder Synkopen.
2	PatientInnen mit pulmonaler Hypertonie mit leichten Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit. Sie sind in Ruhe beschwerdefrei. Normale körperliche Aktivität führt bereits zum Auftreten von Belastungszeichen, Thoraxschmerzen oder Synkopen.
3	PatientInnen mit pulmonaler Hypertonie mit erheblichen Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit. Sie sind in Ruhe beschwerdefrei. Bereits geringe körperliche Aktivität führt zum Auftreten von Belastungszeichen, Thoraxschmerzen oder Synkopen.
4	PatientInnen mit pulmonaler Hypertonie, die keinerlei körperliche Tätigkeiten ohne Beschwerden verrichten können. Die PatientInnen weisen Zeichen einer manifesten Rechtsherzinsuffizienz auf. Luftnot und Schwächegefühl können bereits in Ruhe vorhanden sein und verstärken sich bei Belastung.

Abbildung 5: Modifizierte NYHA-Stadieneinteilung für PH der WHO.

### 1.2.4. Symptome und Diagnostik

Die Symptome von PH werden oft nicht erkannt oder einer anderen häufigeren Krankheit wie Asthma, anderen Lungenkrankheiten oder Herzkrankheiten zugeordnet. Die Symptome sind häufig unspezifisch und sehr variabel. Außerdem treten die Symptome oft erst sehr spät auf, wenn die Krankheit bereits fortgeschritten ist oder nur bei Belastung. Das häufigste Symptom für PH ist **Dyspnoe**. Darüber hinaus können **Müdigkeit, Ödeme, Thoraxschmerz, Schwindel und Präsynkopen** auftreten. Die Präsentation von PH kann durch Krankheiten verändert sein, die dem PH zu Grunde liegen oder damit assoziiert sind, sowie durch andere gleichzeitig stattfindende Erkrankungen. Hierbei ist eine gute Anamnese von großer Bedeutung.

Bei der **körperlichen Untersuchung** zeigen sich ein erhöhter Jugularvenendruck, Hepatomegalie, Ödeme in den unteren Extremitäten und Aszites. Dies alles sind Zeichen einer Rechtsherzbelastung hin. Außerdem können Symptome von mit PH assoziierten Erkrankungen vorliegen. Ein Beispiel hierfür sind Teleangiektasien oder Fingerulzerationen als Zeichen für eine Sklerodermie etc.

In der **Auskultation** können ein lauter, gespaltener zweiter Herzton, ein rechtsseitiger dritter oder vierter Herzton sowie ein holosystolisches Geräusch über der Trikuspidalklappe auftreten. Auch eine Tachykardie kann auskultierbar sein. Ebenso kann eine links parasternale Palpation auftreten. Ein Röcheln oder ein Knistern sind im Normalfall nicht zu hören. (31)

Ein **Elektrokardiogramm (EKG)** kann den unterstützenden Nachweis von PH erbringen. Ein normales EKG schließt die Diagnose jedoch nicht aus. Abweichungen im EKG sind eher bei fortgeschrittener Erkrankung zu erwarten. EKG-Anomalien können ein P pulmonale, Abweichung der Herzachse, rechtsventrikuläre Hypertrophie, Rechtsschenkelblock und QT-Verlängerung beinhalten. Die Verlängerung des QRS-Komplexes und der QT-Zeit deutet auf eine schwere Erkrankung hin. (51-53)

Der wichtigste **Screeningtest** für PH ist die **Echokardiographie**, da hierbei sowohl die Diagnose gestellt, als auch oft die Ursache erkannt werden kann. Sie besitzt eine hohe Spezifität. Im Herzecho zeigt sich ein hypertrophierter und dilatierter rechter Ventrikel. Außerdem ist ein erhöhter pulmonalarterieller systolischer Druck zu erkennen. Ebenso könnten Klappenerkrankungen, intrakardiale Shunts und andere Herzerkrankungen erkannt werden. Auch die linksventrikuläre systolische und diastolische Funktion kann dargestellt werden. Es kann auch eine Doppler-Echokardiographie durchgeführt werden. Allerdings reicht ein alleiniges Herzecho nicht aus für eine Therapieentscheidung. (54,55)

Des Weiteren können eine **Computertomographie (CT)** oder eine **Magnetresonanztomographie (MRT)** hilfreich sein. (56,57) Auch ein **Ventilations-Perfusionsszintigramm (V/Q)** der Lunge kann Aufschluss geben, besonders bei dem Verdacht eines CTEPH. Ein normaler V/Q-Scan schließt einen CTEPH mit einer Sensitivität von 90-100% und einer Spezifität von 94-100% effektiv aus. Während bei PAH der V/Q-Lungenscan normal sein kann, kann er auch kleine, periphere und nicht segmentale Defekte in der Perfusion zeigen. (58)

Eine weitere Möglichkeit zur Abschätzung des Schweregrads ist die Durchführung eines **kardiopulmonalen Belastungstests** um die physiologischen Grenzen des/der PatientIn zu erfassen. Außerdem kann hierbei zwischen kardialen und pulmonalen Ursachen für die Symptome unterschieden werden.

**Lungenfunktionstests und arterielle Blutgase** identifizieren oft den Beitrag der zugrunde liegenden Lungenerkrankungen zum PH. PatientInnen mit PAH haben in der Regel eine leichte bis moderate Reduktion des Lungenvolumens in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung. Die Blutgasanalyse kann auf eine Hypo- oder Hyperventilation hinweisen. (59-61)

Bei 90% der PatientInnen mit PAH ist die **Thoraxröntgenaufnahme** zum Zeitpunkt der Diagnose pathologisch. Aufnahmen bei PAH-PatientInnen zeigen eine zentrale pulmonale arterielle Dilatation, die mit einem Verlust der peripheren Blutgefäße einhergeht. Die Vergrößerung des rechten Vorhofs und des rechten Ventrikels kann in fortgeschrittenen Fällen befundet werden. Insgesamt korreliert der PH-Grad bei einem/einer bestimmten PatientIn nicht mit dem Ausmaß der radiologischen Anomalien. Eine normale Röntgenaufnahme schließt den PH nicht aus. (62)

Der **Goldstandard** für den Beweis eines PH ist die **Rechtsherzkatheteruntersuchung**. Diese wird auch in den Leitlinien empfohlen. Bei der Untersuchung kann auch der Schweregrad der Erkrankung festgestellt werden. Außerdem sollte eine pharmakologische Testung mit kurz wirksamen pulmonalen Vasodilatoren stattfinden. (31,37,63).

**Laborchemisch** ist ein wichtiger Biomarker für PH zu nennen: das **B-Typ natriuretische Peptid (BNP)**. Dieses wird von Muskelzellen des Herzens freigesetzt als Antwort auf ansteigende Wandspannung im Ventrikel. Das Prohormon Pro-BNP wird in das aktive BNP und das amino-terminale (N-terminal) Fragment (NT-)Pro-BNP gespalten. Ein erhöhter Spiegel an BNP bzw. Pro-BNP wird mit einer ansteigenden rechtsventrikulären Dysfunktion in Verbindung gebracht. (64,65)

Weitere spezifische Labortest sind für die Diagnose von PH nicht notwendig. Sie werden aber benötigt, um die Ätiologie einiger Formen von PH sowie Endorganschäden zu identifizieren. Routinewerte, Blutbild und Schilddrüsenwerte sind bei den meisten PatientInnen zu überprüfen. (31,63)

### 1.2.5. Therapie

Die Therapie der PH ist hauptsächlich medikamentös; jedoch ist sie nur für PAH (Gruppe 1) und CTEPH (Gruppe 4) zugelassen. Es werden Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-5 Inhibitoren und Prostacyclin verwendet.

**Endothelin-Rezeptor-Antagonisten** hemmen Endothelin-1, das zu einem Remodelling der Pulmonalarterien führt und auf die pulmonale Strombahn negative Auswirkungen hat z.B. Konstriktion, Proliferation und Apoptoseinhibition der glatten Muskulatur, Proliferation der Fibroblasten und Blockade der ANP- und BNP-Sekretion. (66,67)

**Phosphodiesterase-5 Inhibitoren** wirken über eine Vasodilatation. Phosphodiesterasen bauen die cAMP und cGMP der glatten Muskelzellen ab. Die cAMP und cGMP sind intrazelluläre Transmitterstoffe für das vasodilatatorisch wirkende NO. Durch die Hemmung des Abbaus von cAMP und cGMP wird die Wirkung von Prostanoiden wie Prostacyclin, NO sowie natriuretischen Peptiden verstärkt. Die Folge ist eine verstärkte Vasodilatation. (68,69)

**Prostacyclin**, auch genannt PGI<sub>2</sub>, setzt den Tonus der Gefäßmuskulatur herab. Bei einem Mangel an Prostacyclin kommt es folglich zur Tonuserhöhung in der Media und damit zu einem Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes (PVR). Durch die unterstützende Gabe von Prostacyclin soll dies verhindert werden. (70)

In manchen Fällen können **Calciumantagonisten** hilfreich sein. Diese führen ebenfalls zu einer Dilatation der Gefäße. (71,72)

Eine neuere medikamentöse Therapiemöglichkeit bietet **Riociguat**. Riociguat stimuliert den Rezeptor vom vasodilatatorisch wirkenden NO unabhängig vom NO. Außerdem fördert es die Bindung von NO an seinen Rezeptor. Als Folge wird vermehrt cGMP in den glatten Muskelzellen der Gefäße gebildet und es kommt zur Vasodilatation der Lungengefäße. Dieses Medikament gilt als Reservemedikament bei Versagen der anderen Therapiemöglichkeiten. (73)

Außerdem sollten, falls vorhanden, die zugrunde liegenden Grundkrankheiten behandelt werden. Auch eine Antikoagulation ist bei idiopathischem PAH und CTEPH indiziert. Des Weiteren kann eine Diuretika-, Digoxin- oder Sauerstoffgabe unterstützend wirken. (74)

Als invasive kurative Therapieoption für CTEPH gibt es die **pulmonale Endarterienektomie**. Für inoperable PatientInnen kann auch ein Aufdehnung der betroffenen Gefäße

mittels Ballondilatation im Rahmen einer perkutanen transluminalen Angioplastie eine Option sein. (75) Als letzte Möglichkeiten stehen die Lungentransplantation sowie andere chirurgische Eingriffe wie eine atriale Septotomie zur Verfügung. Diese werden jedoch nur in ganz seltenen und medikamentös ausgeschöpften Fällen angewandt. (31)

#### 1.2.6. Laborwerte und Hämodynamik für den Pulmonalen Hypertonus

Da es sich bei PH um eine Druckerhöhung in den Lungengefäßen handelt, liegt ein besonderes Augenmerk auf den Messungen im Rechtsherzkatheter. Die Versorgung des Körpers mit Sauerstoff und die Abgabe des Kohlenstoffdioxids ist die Hauptaufgabe der Lunge. Deswegen wird diese Funktion durch die Blutgasbestimmungen miterfasst. Deswegen werden in dieser Studie folgende Werte im Rahmen des PH berücksichtigt: der pulmonalarterielle Mitteldruck (mPAP), der Lungenarterienverschlussdruck (PAWP), der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR), der Herzindex (CI), der arterielle Sauerstoffpartialdruck (art.pO<sub>2</sub>), der rechte Vorhofdruck (RAP), der arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruck (art.pCO<sub>2</sub>), die venöse Sauerstoffsättigung (ven.SO<sub>2</sub>), die arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz (AVDO<sub>2</sub>) und das N-terminale pro brain natriuretic peptid (NT-proBNP).

##### 1.2.6.1. Pulmonalarterieller Mitteldruck (mPAP)

Der pulmonalarterielle Mitteldruck ist der im Mittel herrschende Druck in den Pulmonalarterien. Er ist das Kriterium für die Diagnosestellung eines Pulmonalen Hypertonus. Dieser Wert wird in der Rechtsherzkatheteruntersuchung gemessen. Hierbei wird die Katheterspitze in eine Pulmonalarterie vorgeschoben. Norm: 9-20 mmHg.

##### 1.2.6.2. Pulmonalarterieller Verschlussdruck (PAWP)

Der Lungenarterienverschlussdruck, auch Wedge-Druck genannt, ist eine Messung, die indirekt den enddiastolischen linksventrikulären Füllungsdruck, sowie den linksarteriellen Druck wiedergibt. Dies ergibt sich dadurch, dass man davon ausgeht, dass die Pulmonalarterien, der linke Vorhof und der linke Ventrikel eine kommunizierende Einheit sind. Zur Messung wird am Ende des Katheters ein Ballon aufgepumpt, der sich dann in einem Ast einer Pulmonalarterie (Wedge-Position) festsetzt, so dass es zu keinem Blutfluss mehr kommt. Dann wird der noch vorhandene Druck gemessen. Norm: 4-12 mmHg.

#### 1.2.6.3. Pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR)

Der pulmonale Gefäßwiderstand gibt den Gefäßwiderstand in der Lungenstrombahn an und wird nach folgender Formel berechnet:  $PVR = (mPAP - PAWP) / HZV$ . Die Einheit mmHg/l/min wird als Wood-Einheiten angegeben. Norm: < 3 Wood-Einheiten (wud)

#### 1.2.6.4. Herzindex (CI)

Der Herzindex/ Cardiac Index wird als Herzzeitvolumen (HZV) pro Körperoberfläche berechnet. Hierzu wird das HZV mittels Thermodilution während der Rechtsherzkatheteruntersuchung gemessen. Dabei wird ein Kältebolus in den rechten Vorhof injiziert und dann wird eine Temperaturänderung in der Pulmonalarterie gemessen und als Kurve aufgezeichnet. Die Fläche unter der Kurve entspricht dem HZV. Der CI spiegelt die Sauerstofftransportkapazität und die Sauerstoffversorgung der Organe wider. Norm: 2,5-4,2 l/min/m<sup>2</sup>.

#### 1.2.6.5. Arterieller Sauerstoffpartialdruck (art. pO<sub>2</sub>)

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck ist der Druckanteil des gelösten Sauerstoffes im Blut am Gesamtdruck aller Teile, die gelöst im arteriellen Blut vorkommen. Dieser Wert wird gemessen am arterialisierten Ohrläppchen. Norm: 75-100 mmHg.

#### 1.2.6.6. Rechter Vorhofdruck (RAP)

Der Rechte Vorhofdruck ist der Blutdruck, der im rechten Atrium herrscht und den Füllungsdruck des rechten Herzens wiedergibt. Er wird gemessen durch Einbringen der Katheterspitze in den rechten Vorhof im Rahmen der Anlage des Katheters. Norm: 1-5 mmHg.

#### 1.2.6.7. Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck (art. pCO<sub>2</sub>)

Der arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruck ist der Druckanteil des gelösten CO<sub>2</sub> im Blut am Gesamtdruck aller Teile, die gelöst im arteriellen Blut vorkommen. Dieser Wert wird gemessen am arterialisierten Ohrläppchen. Norm: 35-45 mmHg.

#### 1.2.6.8. Venöse Sauerstoffsättigung (ven. SO<sub>2</sub>)

Die venöse Sauerstoffsättigung zeigt wie viel Hämoglobin im gemischtvenösen Blut der Pulmonalarterie mit Sauerstoff gesättigt ist. Norm: 75%

#### 1.2.6.9. Arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz (AVDO<sub>2</sub>)

Die AVDO<sub>2</sub> ist die Differenz zwischen dem Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes und des venösen Blutes der Lungenarterie. Sie gibt also den Sauerstoffverbrauch wieder. Norm: etwa 5ml/dl (76)

#### 1.2.6.10. N-terminales pro brain natriuretic peptid (NT-proBNP)

NT-proBNP ist ein biologisch inaktives Spaltprodukt aus proBNP, das in den Herzmuskelzellen gebildet und von dort sezerniert wird. Das Vorläuferpeptid proBNP spaltet sich in das wirksame BNP und das unwirksame NT-proBNP 1:1. ProBNP wird ausgeschüttet, wenn es zu einer Dehnung des Herzventrikels kommt z.B. aufgrund eines venösen Rückstaus aus der Lunge. BNP wirkt natriuretisch und vasodilatierend. NT-proBNP kann aus dem Blut bestimmt werden und es kann somit auf die ausgeschüttete Menge von BNP rückgeschlossen werden. NT-proBNP ist ein verbreitet verwendeter Biomarker für Pulmonalen Hypertonus. Norm: < 100 pg/ml. (77)

### 1.3. Antiphospholipidsyndrom und Pulmonaler Hypertonus

Die Assoziation des pulmonalem Hypertonus mit APA wurde **erstmalig 1983** berichtet. (78) Seit dieser ursprünglichen Veröffentlichung gibt es auch andere Berichte, die diese Assoziation beschreiben. Es gibt kaum umfangreiche Studien zu PH und APS, aber es wurden über die Zeit immer wieder **einzelne Fallberichte**, die einen vermuteten Zusammenhang der Krankheiten aufweisen, publiziert. (79)

Die Prävalenz von Pulmonalem Hypertonus bei PatientInnen mit Antiphospholipidsyndrom liegt zwischen 1,8 und 3,5%. (80) Hierbei kann der Pulmonale Hypertonus ohne oder mit anderen APS-Manifestationen. Ebenso kann er mit Lupus Erythematoses (SLE) auftreten, wobei PH-PatientInnen mit SLE eine schlechtere Prognose haben. (81) In den letzten 20 Jahren wurde zunehmend von idiopathischem PAH (Gruppe 1.1), der zusammen mit einer Erhöhung der Antiphospholipidantikörper auftritt, veröffentlicht. Außerdem gibt es Thesen ob der idiopathische pulmonale Hypertonus eine autoimmunologische Komponente hat und somit eine Verbindung zum APS bestehen könnte. APS könnte also bei der Pathogenese des PH mitwirken. (80,82)

Die beiden Gruppen, die am meisten mit APS in Zusammenhang zu stehen scheinen sind: Gruppe 1 (PAH) und Gruppe 4 (CTEPH). Gruppe 1 (PAH) und 4 (CTEPH) sind die

homogensten Gruppen und bei beiden scheinen Koagulopathien eine wichtige Rolle zu spielen. Die anderen Gruppen (2, 3 und 5) sind sehr inhomogene Gruppen, bei denen es immer gilt zuerst die zugrundeliegende Erkrankung zu behandeln. Deswegen wurde das Hauptaugenmerk in dieser Studie auf diese Gruppen (Gruppe 1 und 4) gelegt.

Die häufigste pulmonale Komplikation bei APS stellt die pulmonale thromboembolische Erkrankung dar. Jedoch unterscheidet sich das klinische Bild der pulmonalarteriellen Embolie APA-positiver nicht von dem APA-negativer PatientInnen. Diese thromboembolischen Geschehnisse führen in 2-4% zu PH insbesondere zu CTEPH und in weiterer Folge zu einer isolierten Trikuspidalinsuffizienz. Die Prävalenz von APA bei PatientInnen mit CTEPH liegt zwischen 10% und 20%. Es ist wahrscheinlich, dass sich die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie nach pulmonaler Thromboembolie häufiger in Gegenwart von APA entwickelt. (83)

Mögliche pathophysiologische Erklärungen für einen Zusammenhang zwischen den beiden Erkrankungen beinhalten zum einen aktivierte Blutplättchen. Eine Interaktion zwischen APA und Endothelzellen in der Lunge oder eine Endotheldysfunktion, die zu einem Gefäßumbau führt. Die Aktivierung von Endothelin-1, einem Peptid, das eine Gefäßverengung induziert und die Vermehrung von Gefäßmuskelzellen stimuliert, wird zum anderen ebenso diskutiert. Hohe Konzentrationen von Endothelin-1 wurden sowohl im Plasma und Lungengewebe bei idiopathischem pulmonalem Hypertonus als auch im Plasma von PatientInnen mit APS mit arterieller Thrombose gefunden. Die dargestellten Mechanismen scheinen vor allem bei der Entwicklung von PAH bei APS eine Rolle zu spielen, wobei bei der Entwicklung von CTEPH bei APS wohl die Venenthrombosen und wiederkehrende Lungenembolien die ursächliche Funktion einnehmen. (79,84)

Es gibt die Hypothese, dass APA als Vorboten für eine pulmonale Gefäßerkrankung auftreten können und somit der Nachweis von APA als Screening für PH-PatientInnen, besonders beim CTEPH genutzt werden sollte. (84)

Allerdings gibt es auch Studien, die keinen Zusammenhang zwischen PH und APS zeigen konnten. (85) Die Diskrepanzen zwischen den Studien könnten durch die verschiedenen für den Nachweis der APA verwendeten Assays erklärt werden und möglicherweise durch Verzerrungen bei der PatientInnenauswahl bedingt sind. Die Prävalenz von APA scheint geringer zu sein je größer die Zahl der untersuchten PatientInnen mit PH ist. (86)

Es gibt keine Unterschiede zwischen den Prävalenzen der drei Antiphospholipidantikörper. Allerdings werden LA und aCL als risikoreicher für PH eingestuft als  $\beta_2$ GPI. (86,87)

Vor diesem Hintergrund an vorangegangenen Untersuchungen und Überlegungen stellte sich folgende **Forschungsfrage: Hat das Vorhandensein von Antiphospholipidantikörpern einen Einfluss auf die hämodynamischen Werte von PatientInnen mit Pulmonalem Hypertonus?**

## 2. PatientInnen und Methoden

### 2.1. Studiendesign und Ein- und Ausschlusskriterien

Diese Studie wurde mittels **retrospektiver Datenanalyse** durchgeführt. Genehmigt wurde die Studie durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz mit der EK Nr. 1559/2017. Die Untersuchung schloss PatientInnen ein, die aufgrund eines Pulmonalen Hypertonus im Zeitraum von 2005 bis 2017 an der **Klinischen Abteilung für Pulmonologie** an der Universitätsklinik für Innere Medizin am **Landeskrankenhaus Graz** behandelt wurden.

#### **Einschlusskriterien:**

- Alter von 18-99 Jahren
- eine mit Messungen im Rechtsherzkatheter bewiesene Erkrankung
- eine mindestens einmalige Bestimmung der Antiphospholipidantikörper (Lupus-Antikoagulans, Anti-Cardiolipin-Antikörper oder  $\beta_2$ -Glycoprotein-I-Antikörper)
- Im Rahmen des Pulmonalen Hypertonus wurden nach der WHO-Klassifikation die Gruppen 1 (Pulmonal arterielle Hypertonie) und 4 (Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie) eingeschlossen.

#### **Ausschlusskriterien:**

- PatientInnen ohne Rechtsherzkatheter-Untersuchung
- PatientInnen ohne einmalige Laborbestimmung
- nicht bestätigte Diagnose eines PH

Gemäß den ESC/ERS Guidelines von 2015 wurde eine Erhöhung des mittleren arteriellen Druckes in den Lungengefäßen (mPAP) auf  $\geq 25$  mmHg als PH definiert. Die Messung erfolgte invasiv mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung.

Der **PAH** wurde charakterisiert durch das Vorliegen eines präkapillären PH und benötigte zur Diagnose zusätzlich einen pulmonalarteriellen Wedge-Druck (PAWP)  $\leq 15$  mmHg und einen pulmonalvaskulären Widerstand (PVR)  $> 3$  Wood-Einheiten.

**CTEPH** wurde definiert als das Vorliegen eines mPAP  $\geq 25$  mmHg auf Basis anhaltender Verlegungen der Pulmonalarterien. Zur Diagnose war eine CT-Angiographie der Pulmonalarterien notwendig sowie eine Ventilations-/Perfusions- (oder Perfusions-) Szintigraphie.

**APS** ist eine durch zirkulierende Autoantikörper ausgelöste Thrombophilie. Für die Einordnung in die Gruppe mit Antiphospholipidsyndrom in dieser Studie reichte eine einmalige Erhöhung eines der drei beschriebenen APA, im Unterschied zu den Sydney-Kriterien von 2005, die eine zweimalige Erhöhung im Abstand von mindestens 12 Wochen und ein klinisches Kriterium für die Diagnose voraussetzten. Auf Grund von mangelnden Bestimmungen und Daten wurde auf die genaue Einhaltung der Sydney-Kriterien verzichtet.

## 2.2. Erhobene Daten

Die Datenerhebung wurde aus dem klinischen Dokumentationssystem Medocs sowie aus der RDA-Datenbank des Ludwig-Boltzmann-Instituts für Lungengefäßforschung an der klinischen Abteilung für Pulmonologie durchgeführt. Die Daten wurden pseudonymisiert.

Die erhobenen **hämodynamischen Rechtsherzkatheter-Werte** beinhalteten den pulmonalarteriellen Mitteldruck (mPAP), den Lungenarterienverschlussdruck (PAWP), den pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR), den Herzindex (CI), den arteriellen Sauerstoffpartialdruck (art.pO<sub>2</sub>), den rechten Vorhofdruck (RAP), den arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruck (art.pCO<sub>2</sub>), die venöse Sauerstoffsättigung (ven.SO<sub>2</sub>) und die arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz (AVDO<sub>2</sub>).

Zeitgleich zur Katheteruntersuchung wurden auch folgende **Routinelaborwerte** bestimmt: Hämoglobin (Hb), Kreatinin, Harnsäure, Bilirubin, N-terminales pro brain natriuretic

peptid (NT-proBNP), C-reaktives Protein (CRP), Serumalbumin, Erythrozytenverteilungsbreite (RDW) und glomeruläre Filtrationsrate (GFR).

Alter (bei Rechtsherzkatheter-Untersuchung), Geschlecht, Gewicht, BMI, Größe, Körperoberfläche, Klassifikation des PH, Schweregrad der Erkrankung und vorhandene Pack-Years (py) wurden ebenso erfasst. Auch die Medikation des/der PatientIn wurde eruiert.

Für die **Daten des APS** wurden folgende Werte erhoben: Prothrombinzeit (PZ), International Normalized Ratio (INR), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Lupus aPTT, Lupus Ratio, Lupus-Antikoagulans, CL-Antikörper und  $\beta_2$ -GP-I-Antikörper.

Bei der RHK-Untersuchung wurde die früheste Messung, mit der der Pulmonale Hypertonus bewiesen wurde, einbezogen. Dazu wurde die der RHK-Untersuchung naheliegendste und vollständigste Erhebung der APS-Daten hinzugenommen. Wurde einmalig ein erhöhter Antikörper-Titer festgestellt, so wurde dieser für die Studie verwendet und der/die PatientIn zur positiven Studiengruppe zugeordnet.

### 2.3. Studiengruppen

In der ersten **Studiengruppe mit PAH** gab es ein Gesamtkollektiv von 103 PatientInnen. Davon konnte bei 99 PatientInnen ein PAH nachgewiesen werden. 98 PatientInnen hatten vollständige Rechtsherzkatheter-Daten. Aufgrund von vorhandenen APS-Daten konnten am Ende 79 PatientInnen in die Auswertung mit einbezogen werden. Hiervon wiesen 26 PatientInnen eine Antikörpererhöhung auf, die restlichen 53 PatientInnen bildeten die Kontrollgruppe (siehe Abb. 6).

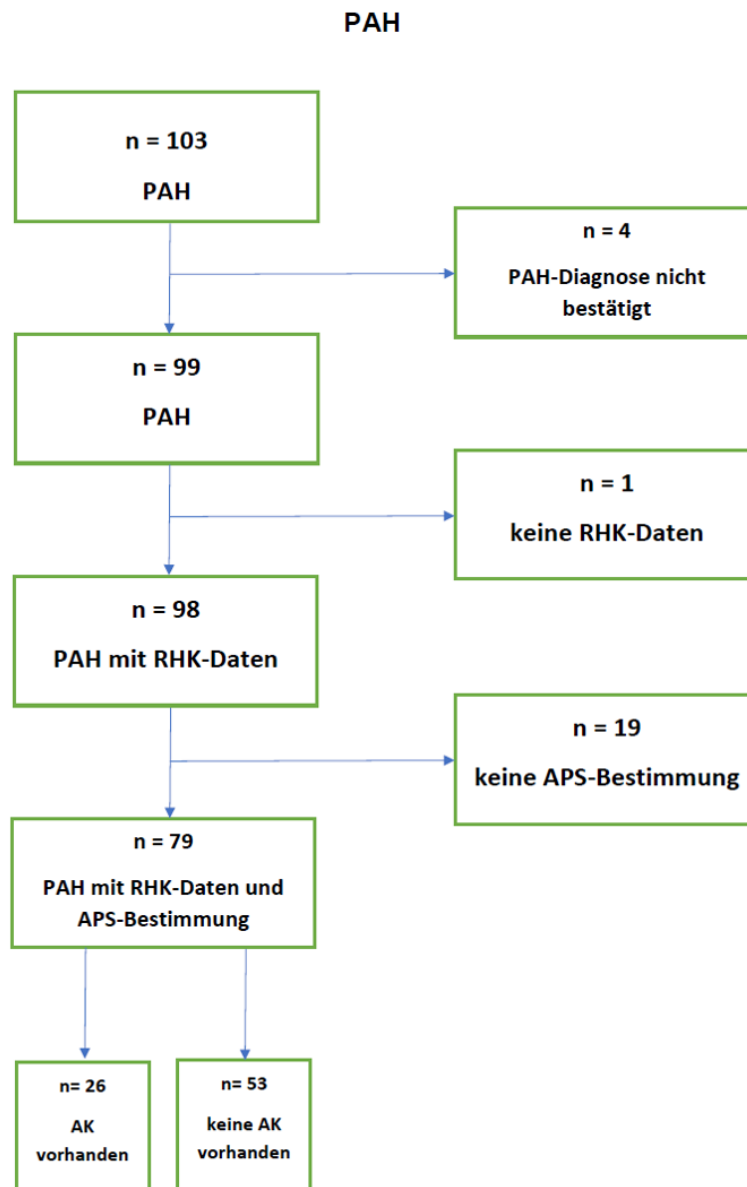


Abbildung 6: Flussdiagramm PAH. Dargestellt ist, wie durch Einhaltung der Einschluss- und Ausschlusskriterien die Anzahl an StudienteilnehmerInnen in der Gruppe mit PAH (n = 79) erreicht wurde.

In der zweiten **Studiengruppe mit CTEPH** gab es ein Gesamtkollektiv von 72 PatientInnen. Davon konnte bei 68 PatientInnen ein CTEPH nachgewiesen werden. 67 PatientInnen hatten vollständige Rechtsherzkatheter-Daten. Aufgrund von vorhandenen APS-Daten konnten am Ende 54 PatientInnen in die Auswertung mit einbezogen werden. Hiervon wiesen 18 PatientInnen eine Antikörpererhöhung auf, die restlichen 36 PatientInnen bildeten die Kontrollgruppe.

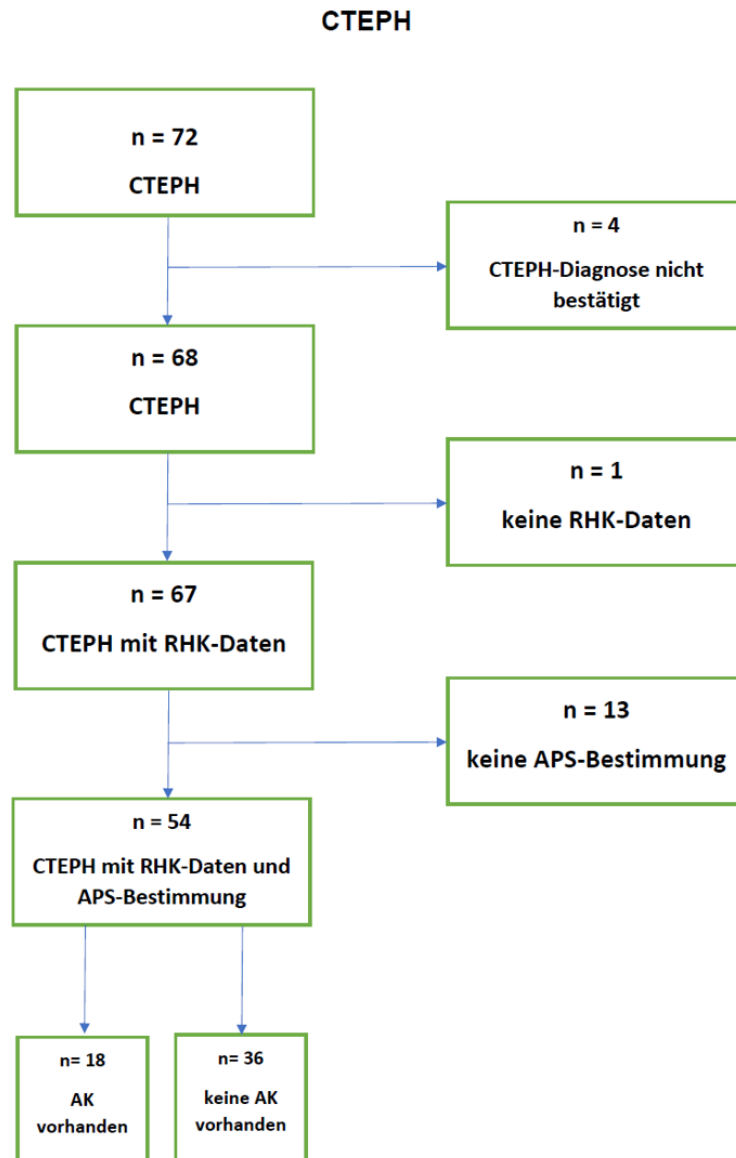


Abbildung 7: Flussdiagramm CTEPH. Dargestellt ist, wie durch Einhaltung der Einschluss- und Ausschlusskriterien die Anzahl an StudienteilnehmerInnen in der Gruppe mit CTEPH (n = 54) erreicht wurde.

## 2.4. Statistische Analysen

Die statistische Auswertung wurde mittels des Statistik-Programms GraphPad Prism (Version 5.03) durchgeführt. Für alle durchgeführten statistischen Tests wurde ein Zusammenhang als signifikant angesehen, wenn  $p = 0,05$  war.

Zuerst wurden die beiden Gruppen getrennt voneinander statistisch ausgewertet, dann wurden die Antikörper-positiven Gruppen verglichen. Zu Beginn wurde immer ein Test auf Normalverteilung durchgeführt, dann wurde eine deskriptive Statistik durchgeführt. Es wurde bei normalverteilten Werten der **T-Test für unabhängige Stichproben** verwendet

und bei nicht normalverteilten Werten der **Mann-Whitney-U-Test**. Des Weiteren wurden Korrelationsanalysen mittels **Spearman-Korrelation** durchgeführt (keine Normalverteilung).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. PatientInnen-Charakteristik

##### 3.1.1. Gesamte Studienpopulation

Im Folgenden wird die PatientInnen-Charakteristik der gesamten Studienpopulation dargestellt. Die Werte sind mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Es wurden ebenso stichprobenartig nicht-parametrische Tests durchgeführt (besonders bei Parametern mit großer Standardabweichung). Es zeigten sich allerdings keine Abweichungen der Ergebnisse zu den parametrischen Tests.

	<b>PAH (n = 79)</b>		<b>CTEPH (n = 54)</b>		p-Wert
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	
<b>Demographische Daten</b>					
Alter [Jahre]	59	± 16	64	± 15	n.s.
Gewicht [kg]	75	± 20	77	± 15	n.s.
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26,9	± 6,8	27,1	± 4,6	n.s.
Größe [cm]	167	± 9	169	± 10	n.s.
Körperoberfläche [m <sup>2</sup> ]	1,8	± 0,2	1,9	± 0,2	n.s.
Geschlecht [m:w]	25 : 54		29 : 25		
<b>Laborparameter</b>					
NT-proBNP [pg/ml]	1798	± 1940	2289	± 2302	n.s.
Hb [g/dl]	13,8	± 2,1	14,3	± 1,7	n.s.
Kreatinin [mg/dl]	<b>1,0</b>	<b>± 0,3</b>	<b>1,2</b>	<b>± 0,4</b>	<b>&lt; 0,016</b>
Harnsäure [mg/dl]	<b>6,7</b>	<b>± 2,4</b>	<b>7,4</b>	<b>± 1,9</b>	<b>&lt; 0,01</b>
Bilirubin ges. [mg/dl]	0,9	± 0,7	1,0	± 0,7	n.s.
CRP [mg/l]	8,3	± 11,2	8,6	± 21,2	n.s.
Serumalbumin [g/dl]	4,1	± 0,5	4,2	± 0,5	n.s.
RDW [%]	15,1	± 2,0	15,4	± 2,3	n.s.
GFR [ml/min]	<b>73,2</b>	<b>± 24,6</b>	<b>62,4</b>	<b>± 21,4</b>	<b>&lt; 0,006</b>
Pack years	10,3	± 19,3	5,4	± 17,0	n.s.

<b>Gerinnungsparameter</b>					
PZ [%]	79	± 25	69	± 30	n.s.
INR	1,3	± 0,5	1,6	± 0,9	n.s.
APTT [s]	54,2	± 42,4	48,8	± 31,9	n.s.
Lupus APTT [s]	42	± 9	48	± 31	n.s.
Lupus Antikoagulans [s]	42,5	± 10,2	49,3	± 23,2	n.s.
Cardiolipin Antikörper [U/ml]	4,6	± 4,7	8,3	± 16,0	n.s.
β <sub>2</sub> -GP-I-Antikörper [U/ml]	6,8	± 10,1	7,7	± 15,0	n.s.
<b>Hämodynamische Parameter</b>					
mPAP [mmHg]	42	± 13	44	± 11	n.s.
PAWP [mmHg]	9	± 3	8	± 3	n.s.
PVR [wud]	<b>8,6</b>	<b>± 5,3</b>	<b>9,9</b>	<b>± 3,8</b>	<b>&lt; 0,01</b>
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	<b>2,5</b>	<b>± 0,9</b>	<b>2,1</b>	<b>± 0,4</b>	<b>&lt; 0,007</b>
Art. pO <sub>2</sub> [mmHg]	<b>65,9</b>	<b>± 10,1</b>	<b>61,0</b>	<b>± 8,4</b>	<b>&lt; 0,004</b>
RAP [mmHg]	7	± 4	8	± 5	n.s.
Art pCO <sub>2</sub> [mmHg]	34,6	± 5,8	33,8	± 4,6	n.s.
Ven. SO <sub>2</sub> [%]	<b>66,1</b>	<b>± 10,6</b>	<b>60,4</b>	<b>± 6,2</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
AVDO <sub>2</sub> [ml/dl]	<b>5,1</b>	<b>± 1,8</b>	<b>6,2</b>	<b>± 1,2</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Schweregrad (WHO) [I / II / III / IV]	2 / 31 / 44 / 2		1 / 13 / 38 / 2		
<b>Klassifikation des PAH</b>					
1.1 Idiopathisch	35				
1.2. Hereditär	2				
1.3. Durch Medikamente oder Toxine verursacht	1				
1.4.1. Assoziiert mit Bindegewebserkrankungen	19				
1.4.2. Assoziiert mit HIV-Infektion	0				
1.4.3. Assoziiert mit Portaler Hypertension	9				
1.4.4. Assoziiert mit Angeborenen Herzfehlern	13				
1.4.5. Assoziiert mit Schistosomiasis	0				

Abbildung 8: PatientInnencharakteristik der beiden PH-Studiengruppen. (PAH: n = 79, CTEPH: n = 54). Es sind die demographischen Daten, Laborparameter, Gerinnungsparameter, hämodynamischen Parameter, der Schweregrad sowie die PH-Klassifikation dargestellt. Es sind Mittelwert und Standardabweichung angegeben (n.s. = nicht signifikant).

Es zeigte sich, dass sich die Studiengruppen (PAH und CTEPH) in den Nierenfunktionswerten Kreatinin, Harnsäure und GFR unterschieden. Hierbei wiesen die CTEPH-

PatientInnen schlechtere Werte auf. Ebenso stellte sich ein Unterschied in einigen hämodynamischen Rechtsherzkatheter-Werten dar. Hierzu sind PVR, CI, Art. pO<sub>2</sub>, Ven. SO<sub>2</sub> und AVDO<sub>2</sub> zu erwähnen. Sonstige Laborparameter, Gerinnungswerte sowie die demographischen Daten waren nicht unterschiedlich in den beiden Gruppen.

### 3.1.2. PAH-Studiengruppe

Im Folgenden wird die PatientInnen-Charakteristik der PAH-PatientInnen mit und ohne APA der Studie dargestellt. Die Werte sind mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Es wurden ebenso stichprobenartig nicht-parametrische Tests durchgeführt (besonders bei Parametern mit großer Standardabweichung). Es zeigten sich allerdings keine Abweichungen der Ergebnisse zu den parametrischen Tests.

	PAH mit APA (n = 26)		PAH ohne APA (n = 53)		p-Wert
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	
<b>Demographische Daten</b>					
Alter [Jahre]	60	± 14	59	± 16	n.s.
Gewicht [kg]	74	± 17	76	± 22	n.s.
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26,7	± 5,4	26,9	± 7,4	n.s.
Größe [cm]	167	± 9	168	± 9	n.s.
Körperoberfläche [m <sup>2</sup> ]	1,8	± 0,2	1,8	± 0,2	n.s.
Geschlecht [m:w]	6 : 20		19 : 34		
<b>Laborparameter</b>					
NT-proBNP [pg/ml]	1693	± 1697	1851	± 2064	n.s.
Hb [g/dl]	13,9	± 2,2	13,8	± 2,0	n.s.
Kreatinin [mg/dl]	1,0	± 0,4	1,0	± 0,3	n.s.
Harnsäure [mg/dl]	7,1	± 3,1	6,5	± 2,0	n.s.
Bilirubin ges. [mg/dl]	1,0	± 0,9	1,0	± 0,6	n.s.
CRP [mg/l]	8,4	± 11,9	8,2	± 11,0	n.s.
Serumalbumin [g/dl]	4,1	± 0,4	4,1	± 0,5	n.s.
RDW [%]	15,6	± 2,1	14,9	± 2,0	n.s.
GFR [ml/min]	73,7	± 28,6	73,0	± 23,0	n.s.
Pack years	11,0	± 18,3	10,0	± 19,9	n.s.
<b>Gerinnungsparameter</b>					
PZ [%]	80	± 22	78	± 27	n.s.
INR	1,3	± 0,5	1,3	± 0,5	n.s.
APTT [s]	43,3	± 25,2	59,8	± 48,2	n.s.

Lupus APTT [s]	45	± 10	40	± 7	< 0,01
Lupus Antikoagulans [s]	50,2	± 11,6	37,4	± 4,1	< 0,01
Cardiolipin Antikörper [U/ml]	6,9	± 6,8	3,3	± 2,2	< 0,01
β <sub>2</sub> -GP-I-Antikörper [U/ml]	13,1	± 15,1	3,4	± 2,1	< 0,01
<b>Hämodynamische Parameter</b>					
mPAP [mmHg]	40	± 12	43	± 14	n.s.
PAWP [mmHg]	8	± 3	9	± 3	n.s.
PVR [wud]	8,0	± 4,1	8,9	± 5,8	n.s.
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	2,5	± 1,0	2,5	± 0,9	n.s.
Art. pO <sub>2</sub> [mmHg]	68,2	± 12,7	64,7	± 8,5	n.s.
RAP [mmHg]	7	± 5	7	± 4	n.s.
Art pCO <sub>2</sub> [mmHg]	33,8	± 4,5	35,0	± 6,4	n.s.
Ven. SO <sub>2</sub> [%]	65,5	± 11,3	66,5	± 10,3	n.s.
AVDO <sub>2</sub> [ml/dl]	5,3	± 2,0	5,1	± 1,7	n.s.
Schweregrad (WHO) [I / II / III / IV]	0 / 11 / 14 / 1		2 / 20 / 30 / 1		
<b>Klassifikation des PAH</b>					
	<b>PAH mit APA</b>		<b>PAH ohne APA</b>		
1.1 Idiopathisch	11		24		
1.2. Hereditär	1		1		
1.3. Durch Medikamente oder Toxine verursacht	0		1		
1.4.1. Assoziiert mit Bindegewebserkrankungen	10		9		
1.4.2. Assoziiert mit HIV-Infektion	0		0		
1.4.3. Assoziiert mit Portaler Hypertension	2		7		
1.4.4. Assoziiert mit Angeborenen Herzfehlern	2		11		
1.4.5. Assoziiert mit Schistosomiasis	0		0		

Abbildung 9: PatientInnencharakteristik der beiden PAH-Studiengruppen. (PAH mit APA: n = 26, PAH ohne APA: n = 53). Es sind die demographischen Daten, Laborparameter, Gerinnungsparameter, hämodynamischen Parameter, der Schweregrad sowie die PH-Klassifikation dargestellt. Es sind Mittelwert und Standardabweichung angegeben (n.s. = nicht signifikant).

### 3.1.3. CTEPH-Studiengruppe

Im Folgenden wird die PatientInnen-Charakteristik der CTEPH-PatientInnen mit und ohne APA der Studie dargestellt. Die Werte sind mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Es wurden ebenso stichprobenartig nicht-parametrische Tests durchgeführt (besonders bei Parametern mit großer Standardabweichung). Es zeigten sich allerdings keine Abweichungen der Ergebnisse zu den parametrischen Tests.

	CTEPH mit APA (n = 18)		CTEPH ohne APA (n = 36)		p-Wert
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	
<b>Demographische Daten</b>					
Alter [Jahre]	61	± 15	66	± 15	n.s.
Gewicht [kg]	76	± 12	78	± 16	n.s.
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26,3	± 3,9	27,5	± 4,9	n.s.
Größe [cm]	170	± 8	168	± 11	n.s.
Körperoberfläche [m <sup>2</sup> ]	1,9	± 0,2	1,9	± 0,2	n.s.
Geschlecht [m:w]	11 : 7		18 : 18		
<b>Laborparameter</b>					
NT-proBNP [pg/ml]	<b>2924</b>	<b>± 2385</b>	<b>1989</b>	<b>± 2233</b>	<b>0,06</b>
Hb [g/dl]	14,8	± 1,9	14,0	± 1,6	n.s.
Kreatinin [mg/dl]	1,2	± 0,3	1,2	± 0,4	n.s.
Harnsäure [mg/dl]	7,8	± 1,8	7,2	± 2,0	n.s.
Bilirubin ges. [mg/dl]	1,0	± 0,6	1,0	± 0,7	n.s.
CRP [mg/l]	7,0	± 5,9	9,4	± 25,7	n.s.
Serumalbumin [g/dl]	4,2	± 0,4	4,2	± 0,5	n.s.
RDW [%]	15,8	± 3,0	15,2	± 1,9	n.s.
GFR [ml/min]	62,3	± 17,8	62,4	± 23,1	n.s.
Pack years	1,6	± 3,7	7,3	± 20,5	n.s.
<b>Gerinnungsparameter</b>					
PZ [%]	70	± 30	68	± 31	n.s.
INR	1,6	± 0,8	1,6	± 1,0	n.s.
APTT [s]	51,0	± 32,4	47,6	± 32,2	n.s.
Lupus APTT [s]	<b>59</b>	<b>± 46</b>	<b>40</b>	<b>± 7</b>	<b>&lt; 0,01</b>
Lupus Antikoagulans [s]	<b>62,6</b>	<b>± 31,4</b>	<b>39,6</b>	<b>± 4,3</b>	<b>&lt; 0,01</b>
Cardiolipin Antikörper [U/ml]	<b>21,6</b>	<b>± 26,8</b>	<b>3,3</b>	<b>± 2,1</b>	<b>&lt; 0,01</b>

$\beta_2$ -GP-I-Antikörper [U/ml]	<b>19,0</b>	$\pm 25,9$	<b>3,5</b>	$\pm 2,1$	<b>&lt; 0,01</b>
<b>Hämodynamische Parameter</b>					
mPAP [mmHg]	43	$\pm 10$	45	$\pm 12$	n.s.
PAWP [mmHg]	9	$\pm 4$	8	$\pm 3$	n.s.
PVR [wud]	10,2	$\pm 3,8$	9,7	$\pm 3,9$	n.s.
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	<b>1,9</b>	$\pm 0,3$	<b>2,2</b>	$\pm 0,4$	<b>&lt; 0,01</b>
Art. pO <sub>2</sub> [mmHg]	64,1	$\pm 10,5$	59,5	$\pm 6,7$	n.s.
RAP [mmHg]	9	$\pm 6$	7	$\pm 5$	n.s.
Art pCO <sub>2</sub> [mmHg]	32,9	$\pm 3,0$	34,2	$\pm 5,1$	n.s.
Ven. SO <sub>2</sub> [%]	59,3	$\pm 7,1$	60,1	$\pm 5,7$	n.s.
AVDO <sub>2</sub> [ml/dl]	<b>6,6</b>	$\pm 1,3$	<b>6,0</b>	$\pm 1,1$	<b>0,06</b>
Schweregrad (WHO) [I / II / III / IV]	0 / 6 / 12 / 0		1 / 7 / 26 / 2		

Abbildung 10: PatientInnencharakteristik der beiden CTEPH-Studiengruppen. (CTEPH mit APA: n = 18, CTEPH ohne APA: n = 26). Es sind die demographischen Daten, Laborparameter, Gerinnungsparameter, hämodynamischen Parameter sowie der Schweregrad dargestellt. Es sind Mittelwert und Standardabweichung angegeben (n.s. = nicht signifikant).

### 3.1.4. Gegenüberstellung der positiven APA-Gruppen

Im Folgenden wird die PatientInnen-Charakteristik der Studiengruppen mit positiven Antiphospholipid-Antikörpern dargestellt. Die Werte sind mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Es wurden ebenso stichprobenartig nicht-parametrische Tests durchgeführt (besonders bei Parametern mit großer Standardabweichung). Es zeigten sich allerdings keine Abweichungen der Ergebnisse zu den parametrischen Tests.

	<b>PAH mit APA (n = 26)</b>		<b>CTEPH mit APA (n = 18)</b>		p-Wert
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	
<b>Demographische Daten</b>					
Alter [Jahre]	60	$\pm 14$	61	$\pm 15$	n.s.
Gewicht [kg]	74	$\pm 17$	76	$\pm 12$	n.s.
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26,7	$\pm 5,4$	26,3	$\pm 3,9$	n.s.
Größe [cm]	167	$\pm 9$	170	$\pm 8$	n.s.
Körperoberfläche [m <sup>2</sup> ]	1,8	$\pm 0,2$	1,9	$\pm 0,2$	n.s.
Geschlecht [m:w]	6 : 20		11:7		
<b>Laborparameter</b>					
NT-proBNP [pg/ml]	<b>1693</b>	$\pm 1697$	<b>2924</b>	$\pm 2385$	<b>&lt; 0,05</b>
Hb [g/dl]	13,9	$\pm 2,2$	14,8	$\pm 1,9$	n.s.

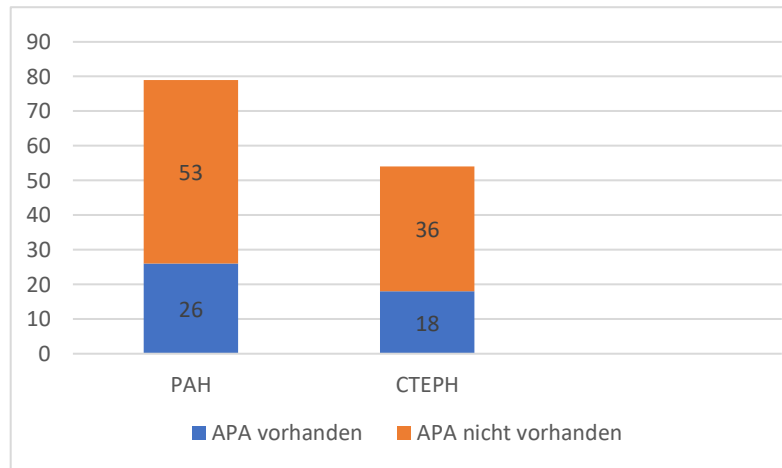
Kreatinin [mg/dl]	1,0	± 0,4	1,2	± 0,3	n.s.
Harnsäure [mg/dl]	7,1	± 3,1	7,8	± 1,8	n.s.
Bilirubin ges. [mg/dl]	1,0	± 0,9	1,0	± 0,6	n.s.
CRP [mg/l]	8,4	± 11,9	7,0	± 5,9	n.s.
Serumalbumin [g/dl]	4,1	± 0,4	4,2	± 0,4	n.s.
RDW [%]	15,6	± 2,1	15,8	± 3,0	n.s.
GFR [ml/min]	73,7	± 28,6	62,3	± 17,8	n.s.
Pack years	11,0	± 18,3	1,6	± 3,7	n.s.
<b>Gerinnungsparameter</b>					
PZ [%]	80	± 22	70	± 30	n.s.
INR	1,3	± 0,5	1,6	± 0,8	n.s.
APTT [s]	43,3	± 25,2	51,0	± 32,4	n.s.
Lupus APTT [s]	<b>45</b>	<b>± 10</b>	<b>59</b>	<b>± 46</b>	<b>&lt; 0,01</b>
Lupus Antikoagulans [s]	<b>50,2</b>	<b>± 11,6</b>	<b>62,6</b>	<b>± 31,4</b>	<b>&lt; 0,01</b>
Cardiolipin Antikörper [U/ml]	<b>6,9</b>	<b>± 6,8</b>	<b>21,6</b>	<b>± 26,8</b>	<b>&lt; 0,01</b>
β <sub>2</sub> -GP-I-Antikörper [U/ml]	<b>13,1</b>	<b>± 15,1</b>	<b>19,0</b>	<b>± 25,9</b>	<b>&lt; 0,01</b>
<b>Hämodynamische Parameter</b>					
mPAP [mmHg]	40	± 12	43	± 10	n.s.
PAWP [mmHg]	8	± 3	9	± 4	n.s.
PVR [wud]	8,0	± 4,1	10,2	± 3,8	n.s.
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	2,5	± 1,0	1,9	± 0,3	n.s.
Art. pO <sub>2</sub> [mmHg]	68,2	± 12,7	64,1	± 10,5	n.s.
RAP [mmHg]	7	± 5	9	± 6	n.s.
Art pCO <sub>2</sub> [mmHg]	33,8	± 4,5	32,9	± 3,0	n.s.
Ven. SO <sub>2</sub> [%]	65,5	± 11,3	59,3	± 7,1	n.s.
AVDO <sub>2</sub> [ml/dl]	<b>5,3</b>	<b>± 2,0</b>	<b>6,6</b>	<b>± 1,3</b>	<b>&lt; 0,02</b>
Schweregrad (WHO) [I / II / III / IV]	0 / 11 / 14 / 1		0 / 6 / 12 / 0		

Abbildung 11: PatientInnencharakteristik der beiden APA-positiven Studiengruppen. (PAH mit APA: n = 26, CTEPH mit APA: n = 18). Es sind die demographischen Daten, Laborparameter, Gerinnungsparameter, hämodynamischen Parameter sowie der Schweregrad dargestellt. Es sind Mittelwert und Standardabweichung angegeben (n.s. = nicht signifikant).

### 3.2. Sind APA bei CTEPH häufiger als bei PAH?

Diese Analyse wurde durchgeführt um Unterschiede im Vorkommen von APA zwischen der Studiengruppe mit PAH und der Studiengruppe mit CTEPH zu untersuchen. Es konnte

**kein Unterschied** in der Häufigkeit des Auftretens von APA zwischen der Studiengruppe mit PAH und der Studiengruppe mit CTEPH festgestellt werden. **Bei beiden Gruppen** zeigte **ein Drittel** mindestens einen positiven Antiphospholipidantikörper. (vgl. Abb. 6, 7 und 12)



	Eingeschlossene Personen	APA-positiv	Prozent
PAH	79	26	33%
CTEPH	54	18	33%

Abbildung 12: Häufigkeit von APA in den Studiengruppen. (Diagramm: x-Achse: Anzahl an PatientInnen, y-Achse: Studiengruppen)

### 3.3. Welcher Antikörper ist am häufigsten?

Nach der Häufigkeit aller Antiphospholipidantikörper interessierte des weiteren die Häufigkeit der einzelnen APA (aCL, a $\beta_2$ GPI, LA). Im Folgenden ist die Antikörperverteilung in den beiden Studiengruppen dargestellt:

	Anti-Cardiolipin-Antikörper (aCL)	Anti- $\beta_2$ -Glycoprotein-I-Antikörper (a $\beta_2$ GPI)	Lupus-Antikoagulans (LA)
PAH mit APA (n = 26)	3	12	16
CTEPH mit APA (n = 18)	7	5	13

Abbildung 13: Häufigkeit der einzelnen APA (aCL, a $\beta_2$ GPI, LA) in den APA-positiven Studiengruppen (PAH mit APA und CTEPH mit APA).

Die Titergrenze bei aCL und  $\alpha_2$ GPI lag bei  $> 10$  U/ml. LA wurde ab  $> 45$ s als auffällig gewertet. In der APA-positiven PAH-Gruppe war Lupus-Antikoagulans ( $n = 16$ ) am häufigsten vertreten, gefolgt von  $\alpha_2$ GPI ( $n = 12$ ). Die aCL waren nur bei 3 PatientInnen erhöht. In der APA-positiven CTEPH-Gruppe war ebenso LA ( $n = 13$ ) am häufigsten, gefolgt von aCL ( $n = 7$ ). In dieser Gruppe war  $\alpha_2$ GPI ( $n = 5$ ) der seltenste Antikörper. Es zeigte sich also deutlich, dass **in beiden APA-positiven Gruppen das Lupus-Antikoagulans am häufigsten** erhöht war. Es ist darauf hinzuweisen, dass bei einzelnen PatientInnen ein oder mehr Antikörper über der Norm gelegen sind.

3.4. Gibt es einen Unterschied in den Gerinnungswerten und/oder den hämodynamischen Werten und/oder den Routinelaborwerten zwischen den APA-positiven PAH-PatientInnen und der PAH-Kontrollgruppe (APA-neg.)?

Diese Analyse wurde durchgeführt um statistische Unterschiede zwischen den Gerinnungswerten und/oder den hämodynamischen Werten und/oder den Routinelaborwerten zwischen den APA-positiven PAH-PatientInnen und der PAH-Kontrollgruppe aufzuzeigen. Zwischen der Antikörper-positiven PAH-Gruppe und der Antikörper-negativen PAH-Gruppe konnte **kein signifikanter Unterschied** bei den Gerinnungswerten und hämodynamischen Werten festgestellt werden (vgl. Abb. 14 und 15). Die Routinelaborwerte wiesen ebenso keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen auf (vgl. Abb. 9).

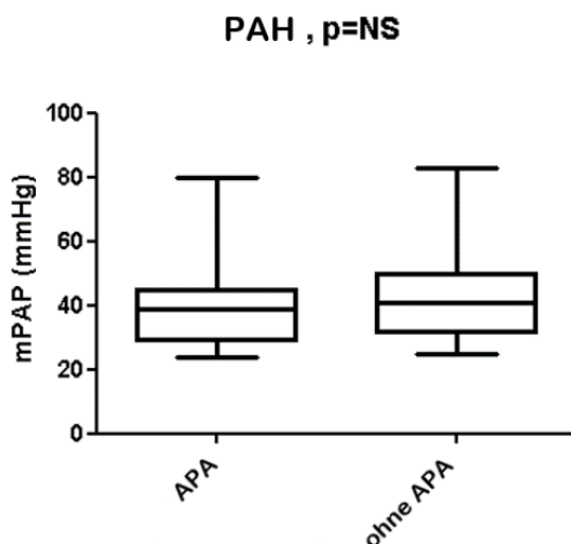


Abbildung 14: mPAP [mmHg] wurde mittels RHK Untersuchung bestimmt. Analysiert wurden die PAH-PatientInnen mit APA ( $n = 26$ ) gegenüber den PAH-PatientInnen ohne APA ( $n = 54$ ). Die Daten sind dargestellt als Median- und Interquartilsbereich. (x-Achse: mPAP, y-Achse: Studiengruppe)

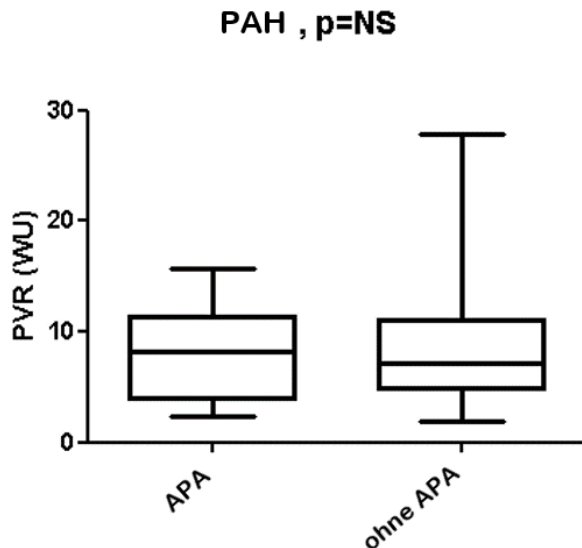


Abbildung 15: PVR [WU] wurde berechnet ( $PVR = (mPAP - PAWP) / HZV$ ) aus im RHK gemessenen Werten. Analysiert wurden PAH-PatientInnen mit APA (n = 26) gegenüber PAH-PatientInnen ohne APA (n = 54). Die Daten sind dargestellt als Median- und Interquartilsbereich. (x-Achse: PVR, y-Achse: Studiengruppe)

3.5. Gibt es einen Unterschied in den Gerinnungswerten und/oder den hämodynamischen Werten und/oder den Routinelaborwerten zwischen den APA-positiven CTEPH-PatientInnen und der CTEPH-Kontrollgruppe (APA-neg.)?

Diese Analyse wurde durchgeführt um statistische Unterschiede zwischen den Gerinnungswerten und/oder den hämodynamischen Werten und/oder den Routinelaborwerten zwischen den APA-positiven CTEPH-PatientInnen und der CTEPH-Kontrollgruppe zu erfassen. Die Gerinnungswerte wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen der Antikörper-positiven CTEPH-Gruppe und der Antikörper-negativen CTEPH-Gruppe auf. Im Rahmen der hämodynamischen Erhebungen konnte ein signifikanter Unterschied beim **Cardiac Index (CI)** ( $1,9 \pm 0,3$  vs.  $2,2 \pm 0,4$ ) festgestellt werden ( $p < 0,01$ ). Eine Tendenz zeigte die **arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz (AVDO<sub>2</sub>)** mit  $p = 0,06$  ( $6,6 \pm 1,3$  vs.  $6,0 \pm 1,1$ ). Ebenso eine Tendenz wies der prognostische Marker **NT-proBNP** ( $2924 \pm 2385$  vs.  $1989 \pm 2233$ ) auf ( $p = 0,06$ ) (vgl. Abb. 10, 16, 17 und 18).

### CTEPH, $p < 0.01$

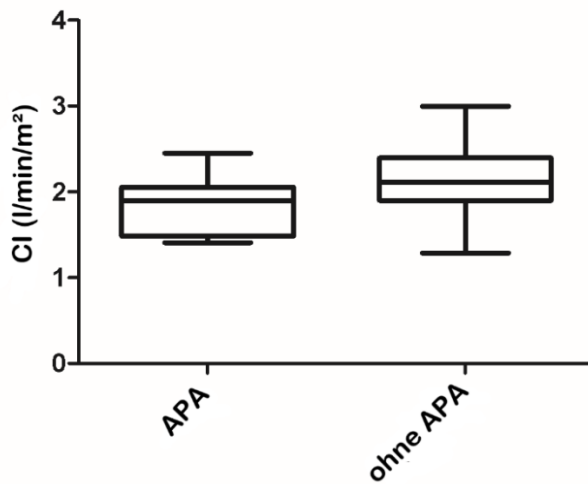


Abbildung 16: CI [l/min/m<sup>2</sup>] wurde berechnet ( $CI = \text{HZV} / \text{m}^2$  Körperoberfläche) aus im RHK gemessenen Werten. Analysiert wurden CTEPH-PatientInnen mit APA (n = 18) gegenüber CTEPH-PatientInnen ohne APA (n = 36). Die Daten sind dargestellt als Median- und Interquartilsbereich. (x-Achse: CI, y-Achse: Studiengruppe)

### CTEPH, $p = 0.06$

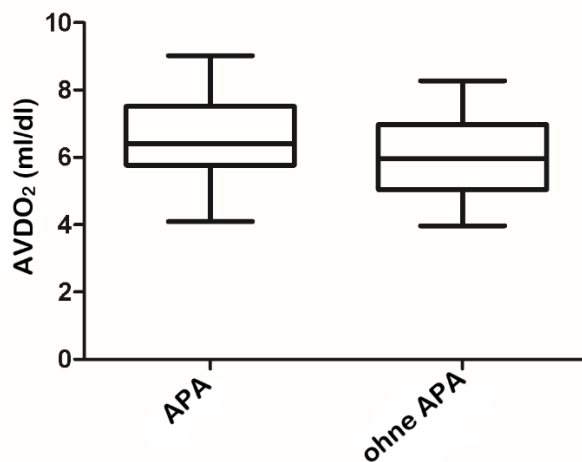


Abbildung 17: AVDO<sub>2</sub> [ml/dl] ist die Differenz zwischen dem Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes und des venösen Blutes der Lungenarterie. Analysiert wurden CTEPH-PatientInnen mit APA (n = 18) gegenüber CTEPH-PatientInnen ohne APA (n = 36). Die Daten sind dargestellt als Median- und Interquartilsbereich. (x-Achse: AVDO<sub>2</sub>, y-Achse: Studiengruppe)

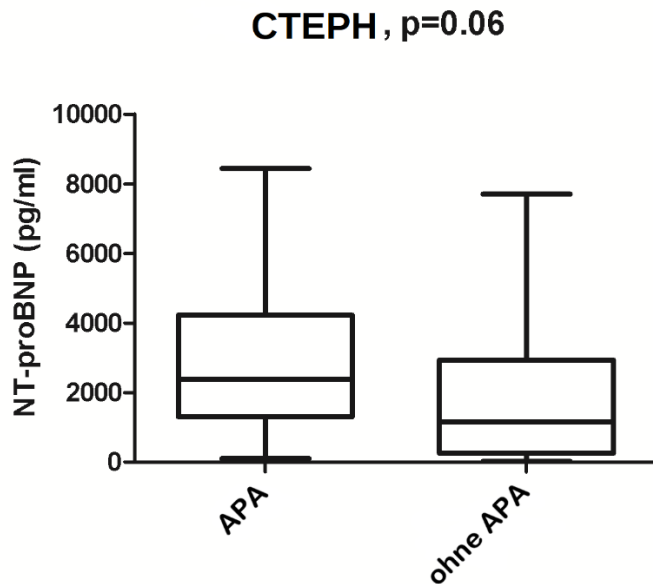


Abbildung 18: NT-proBNP [pg/ml] wurde aus dem Blut bestimmt. Analysiert wurden CTEPH-PatientInnen mit APA (n = 18) gegenüber CTEPH-PatientInnen ohne APA (n = 36). Die Daten sind dargestellt als Median- und Interquartilsbereich. (x-Achse: NT-proBNP, y-Achse: Studiengruppe)

### 3.6. Korrelationsanalysen der APA-positiven CTEPH-Gruppe

Die Werte CI, NT-proBNP und AVDO<sub>2</sub> wiesen beim Vergleich der beiden CTEPH-Gruppen (APA positiv vs. APA negativ) signifikante oder knapp nicht-signifikante Unterschiede auf (vgl. Abb. 16, 17, 18). Deswegen wurden bei diesen drei Werten Korrelationsanalysen mittels Spearman-Korrelation mit den drei Antiphospholipidantikörpern durchgeführt (Abb. 21), um herauszufinden in wie fern die einzelnen Antikörper für die Unterschiede verantwortlich sein können. Hierbei konnten jedoch **keine signifikanten Korrelationen** festgestellt werden.

Herzindex (CI)	Lupus-Antikoagulans	Keine Korrelation
	CL-Antikörper	
	β <sub>2</sub> -GP-I-Antikörper	
NT-proBNP	Lupus-Antikoagulans	Keine Korrelation
	CL-Antikörper	
	β <sub>2</sub> -GP-I-Antikörper	

AVDO <sub>2</sub>	Lupus-Antikoagulans	Keine Korrelation
	CL-Antikörper	
	β <sub>2</sub> -GP-I-Antikörper	

Abbildung 19: Durchgeführte Korrelationsanalysen.

3.7. Gibt es einen Unterschied in den Gerinnungswerten und/oder den hämodynamischen Werten zwischen den APA-positiven PAH-PatientInnen und den APA-positiven CTEPH-PatientInnen?

Diese Analyse wurde durchgeführt um statistische Unterschiede zwischen den Gerinnungswerten und/oder den hämodynamischen Werten zwischen APA-positiven PAH-PatientInnen und APA-positiven CTEPH-PatientInnen darzustellen. Zwischen der Antikörper-positiven PAH-Gruppe und der Antikörper-positiven CTEPH-Gruppe konnte kein signifikanter Unterschied bei den Gerinnungswerten festgestellt werden. Jedoch zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der **arteriovenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz (AVDO<sub>2</sub>)** ( $5,3 \pm 2,0$  vs.  $6,6 \pm 1,3$ ) ( $p < 0,02$ ). Ebenso bei dem **Biomarker NT-proBNP** ( $1693 \pm 1697$  vs.  $2924 \pm 2385$ ) wurde ein signifikanter Unterschied erfasst ( $p < 0,05$ ) (vgl. Abb. 11, 20 und 21).

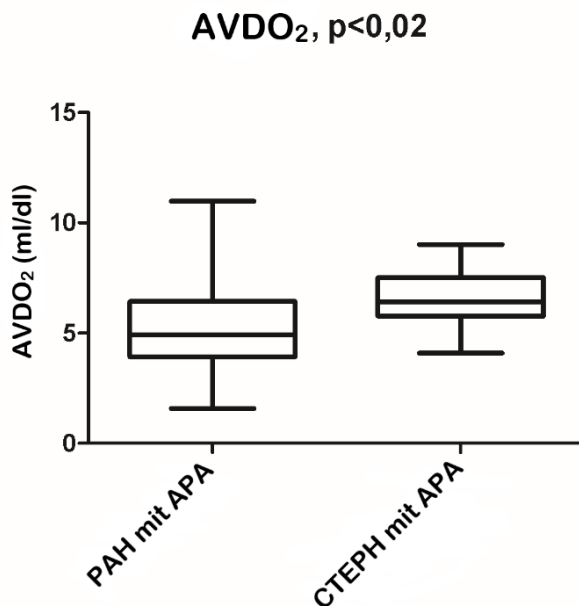


Abbildung 20: AVDO<sub>2</sub> [ml/dl] ist die Differenz zwischen dem Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes und des venösen Blutes der Lungenarterie. Analysiert wurden PAH-PatientInnen mit APA (n = 26) gegenüber CTEPH-PatientInnen mit APA (n = 18). Die Daten sind dargestellt als Median- und Interquartilsbereich. (x-Achse: AVDO<sub>2</sub>, y-Achse: Studiengruppe)

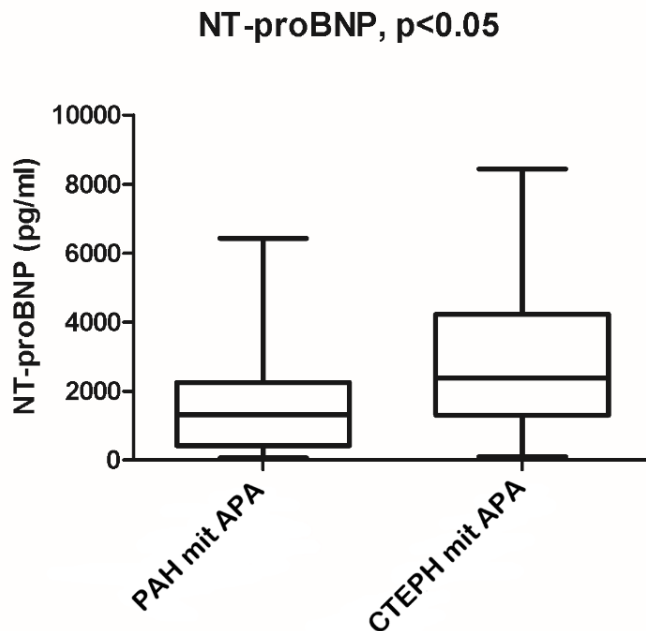


Abbildung 21: NT-proBNP [pg/ml] wurde aus dem Blut bestimmt. Analysiert wurden PAH-PatientInnen mit APA (n = 26) gegenüber CTEPH-PatientInnen mit APA (n = 18). Die Daten sind dargestellt als Median- und Interquartilsbereich. (x-Achse: NT-proBNP, y-Achse: Studiengruppe)

3.8. Gibt es einen Unterschied in den Gerinnungswerten und/oder den hämodynamischen Werten und/oder den Routinelaborwerten zwischen den APA-positiven PAH-PatientInnen mit erhöhten  $\beta_2$ -GP-I-Antikörpern und den APA-positiven PAH-PatientInnen ohne erhöhte  $\beta_2$ -GP-I-Antikörper?

Diese Analyse wurde durchgeführt um den Einfluss von erhöhtem  $\beta_2$ GPI auf die Gerinnungswerte und/oder die hämodynamischen Werte und/oder die Routinelaborwerte zu untersuchen. Es zeigten sich jedoch **keine signifikanten Unterschiede** zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Vorhandenseins von erhöhten  $\beta_2$ -GP-I-Antikörpern. Diese Subgruppen-Untersuchungen sollten auch hinsichtlich der anderen beiden APA (Lupus Antikoagulans und Anti-Cardiolipin-Antikörper), sowie bei der Gruppe mit CTEPH durchgeführt werden, jedoch war dies aufgrund von zu kleinen Datenmengen nicht durchführbar.

### 3.9. Erfasste klinische Manifestationen

Zu Beginn ist darauf hinzuweisen, dass die klinischen Manifestationen des APS absichtlich aus den Einschlusskriterien ausgenommen wurden, da die Dokumentation nicht vollständig in der zur Verfügung stehenden Datenbank vorhanden war. Dennoch wurden die häufigsten dokumentierten Manifestationen, die sich auf eine **Pulmonalarterienembolie (PAE)**

sowie eine **tiefe Beinvenenthrombose (TVT)** beschränken, ausgewertet. Eine Übersicht ist im Folgenden dargestellt:

		PAE	TVT	Andere
PAH (n = 79)	Ohne APA (n = 53)	4 (8%)	1 (2%)	1 (2%)
	Mit APA (n = 26)	0	0	0
CTEPH (n = 54)	Ohne APA (n = 36)	26 (72%)	10 (28%)	0
	Mit APA (n = 18)	14 (78%)	5 (28%)	2 (11%)

Abbildung 22: Erfasste klinische Manifestationen der beiden APA-positiven Studiengruppen, sowie deren Kontrollgruppen.

Die APA-positive PAH-Gruppe zeigte keine klinische Manifestationen. Die APA-negative PAH-Gruppe zeigte eine geringe Ausprägung; hierbei war die PAE das am häufigsten vertretene klinische Bild. Die **CTEPH-Studiengruppe** hingegen wies **reichlich klinische Manifestationen** auf. In der APA-negativen CTEPH-Gruppe litten 72% der PatientInnen bereits mindestens einmal an einer PAE, sowie 28% an einer TVT. Die APA-positive CTEPH-Gruppe übertraf die Kontrollgruppe im Rahmen der PAE. Dort litten bereits 78% der PatientInnen mindestens einmal an einer PAE bzw. ebenso 28% an einer TVT.

#### 4. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war, einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Antiphospholipid-Antikörpern und eines Pulmonalen Hypertonus (PH) zu finden, der den/die PatientIn im Ausmaß seiner/ihrer Krankheit beeinflusst. Es wurde eine retrospektive Datenanalyse durchgeführt. Untersucht wurden Routinelaborwerte, Gerinnungswerte und Rechtsherzkatheter-Messungen von PatientInnen mit PH, die an der Pulmonologischen Abteilung des LKH Graz zwischen 2005 und 2017 behandelt wurden. Dabei wurden zwei Studiengruppen gebildet (PAH (n = 79) und CTEPH (n = 54)). Zum einen wurde untersucht, ob es Unterschiede zwischen den ausgewählten Studiengruppen mit PAH und CTEPH gibt. Des Weiteren wurden die Studiengruppen jeweils in eine Antikörper-positive Gruppe und eine Antikörper-negative Kontrollgruppe unterteilt. Die Antikörper-positiven

Untergruppen wurden ebenso miteinander verglichen (PAH mit APA (n = 26) und CTEPH mit APA (n = 18)).

### Diskussion der Ergebnisse

Es fällt auf, dass in beiden Gruppen (PAH und CTEPH) gleich viele PatientInnen APA aufwiesen (33%). Es konnten keine Unterschiede in dem Vergleich von PatientInnen mit PAH mit APA und PAH ohne APA festgestellt werden. Im Gegensatz dazu zeigten sich Unterschiede im Vergleich von PatientInnen mit CTEPH mit APA und CTEPH ohne APA. Die Prävalenz von APA mit 33% (vgl. Abb. 12) lag über der Prävalenz anderer Studien, wobei die Prävalenzen auch stark variieren. (83)

Da PatientInnen mit einer einmaligen Titer-Erhöhung eines der drei APA in die positive Studiengruppe zugeordnet wurden, ist es wichtig, die **Prävalenz der Antiphospholipid-Antikörper nicht einer Prävalenz von Antiphospholipid-Syndrom bei PH-PatientInnen gleichzusetzen**. Für die hohen Prävalenzzahlen könnte ein mögliches Selektionsbias ausschlaggebend gewesen sein, da nur bei PatientInnen mit Verdacht auf APS die APA im klinischen Alltag bestimmt wurden. Dies könnte zu falsch hohen APA-Werten in dieser Studie geführt haben. Das heißt, PatientInnen ohne Bestimmung der APA wurden in der Studie bewusst ausgeschlossen, deren Werte hätten jedoch vermutlich einen großen Einfluss auf das Ergebnis. Um das zu vermeiden, müsste eine Bestimmung von APA bei jedem/jeder PH-PatientIn unabhängig vom Verdachtsmoment auf APS im Rahmen einer prospektiven Studie durchgeführt werden.

Innerhalb der Gruppe mit CTEPH konnten Unterschiede festgestellt werden. Hierbei war der Herzindex (CI) von CTEPH-PatientInnen mit APA signifikant niedriger als bei CTEPH-PatientInnen ohne APA. Die AVDO<sub>2</sub> war mit  $p = 0,06$  tendenziell höher bei der Antikörper-positiven Gruppe. NT-proBNP war ebenso mit  $p = 0,06$  tendenziell höher bei APA-positiven PatientInnen. Dies lässt den Rückschluss zu, dass **Antiphospholipidantikörper bei CTEPH-Erkrankten einen Einfluss auf die hämodynamische Präsentation des PH** haben könnten. Da CTEPH auf Grund von Thrombosen oder Embolien in den pulmonalen Gefäßen entsteht, ist dieser Zusammenhang zu erwarten gewesen.

Selbiges konnte aufgezeigt werden durch den Vergleich der beiden APA-positiven Studiengruppen (PAH+APA und CTEPH+APA). Die Untersuchungen ergaben einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Biomarkers NT-proBNP und der AVDO<sub>2</sub>, wobei wie-

derum die APA-positive CTEPH-Gruppe hämodynamisch höhere und somit schlechtere Werte aufwies. Es zeigte sich, dass das **Vorhandensein von APA bei CTEPH-PatientInnen einen möglichen Einflussfaktor für eine schlechtere Hämodynamik** darstellen könnte. Deswegen wäre die Bestimmung von APA zur Einschätzung des Schweregrades des PH im klinischen Alltag, wie bereits in der Literatur beschrieben (84), zu empfehlen.

Jedoch ist zu erwähnen, dass nur drei von 22 gemessenen Parametern signifikante Unterschiede und Tendenzen aufwiesen. Die Signifikanz der Ergebnisse ist deshalb als kritisch zu betrachten. Bei PAH-PatientInnen kann eine Bestimmung von APA auf Grund unserer Untersuchung nicht empfohlen werden, da die Auswirkungen von APA auf die Präsentation dieser Art des PH nicht nachweisbar waren. Ein weiterer Grund zum Zweifel an der Stärke der Ergebnisse ist, dass sich die beiden Studiengruppen (PAH und CTEPH) bereits ohne Selektion in die APA-positiven Gruppen im Wert AVDO<sub>2</sub>, sowie weiteren hämodynamischen Parametern (PVR, CI, art. pO<sub>2</sub>, ven. SO<sub>2</sub>) signifikant unterschieden (vgl. Abb. 8). Man weiß also nicht, ob die Unterschiede an den vorhandenen APA lagen oder an der Art des Pulmonalen Hypertonus.

Weiters wurden Unterschiede zwischen den Studiengruppen PAH und CTEPH hinsichtlich der Nierenfunktionswerte (Harnsäure, GFR und Kreatinin) festgestellt. CTEPH-PatientInnen wiesen hierbei schlechtere Nierenwerte auf (vgl. Abb 8.). Die Gründe dafür könnten zurückliegende Nierenembolien sein. Letztlich können sie jedoch nur gemutmaßt werden und bieten eine interessante Möglichkeit für weitere Studien an.

### Vergleich mit der Literatur

Die Assoziation von PH mit APA bei drei PatientInnen mit SLE wurde erstmals von Asherson et al. publiziert. (78) Die Prävalenz des PH bei PatientInnen mit APS wurde auf 1,8-3,5% geschätzt. Bei PatientInnen mit APS berichteten Cervera et al. über PH bei 2,2% der Fälle. (88) Die meisten dieser Daten beziehen sich auf die Prävalenz von APA statt APS. PatientInnen mit CTEPH würde das Vorhandensein von APA als APS einstufen, da sie sowohl die klinischen als auch die laborchemischen Anforderungen erfüllen. Die Prävalenz von APA bei PatientInnen mit PH variiert je nach Typ des PHs. (CTEPH vs. die anderen Typen). Während APA in den anderen Typen von PH mit einer Prävalenz im Bereich von 4–17,4% seltener gefunden wurden, wurden APA bei 10-63,6% der PatientInnen

mit CTEPH in verschiedenen Studien nachgewiesen. Folglich ist die Anwesenheit von APA ein starker Risikofaktor für CTEPH verglichen mit anderen Formen von PH. Im Vergleich dazu ist die Prävalenz von APA in unserer Studie mit 33% in beiden Studiengruppen ausgeglichen (vgl. Abb. 12). In diesem Zusammenhang fanden Colorio et al. bei 24 PatientInnen mit CTEPH einen hohen Anteil an APA-Positivität (50%). (89) Hierbei waren LA und/oder aCL die häufigsten Antikörper. (85) Im Gegensatz dazu fanden Farzaneh-Far et al. keinen Zusammenhang zwischen APA und PH bei PatientInnen mit SLE. (90) Jedoch unterstützen die meisten Berichte den Zusammenhang von APA mit PH. Die Diskrepanzen zwischen den Studien könnten durch die verschiedenen Assays erklärt werden, die für den Nachweis verschiedener APA verwendet werden, und möglicherweise durch eine Verzerrung der PatientInnenauswahl, da alle diese Studien retrospektiv waren. Es scheint, dass die Prävalenz von APA geringer ist je größer die Zahl der untersuchten PatientInnen mit PH ist. (86) Die hohe Prävalenzzahl von 33% könnte somit auch bei unserer Studie an der geringen PatientInnenzahl liegen.

Pulmonaler Hypertonus ist bei APS-PatientInnen vorhanden, umgekehrt sind aber auch APA bei PH-PatientInnen vorhanden. Während einige Studien einen starken Zusammenhang zwischen APA-Positivität und PH aufwiesen, wurde dieser Befund nicht von allen Studien bestätigt. (91) Zuily et al. haben ein systematisches Review sowie eine Metaanalyse zu diesem Thema durchgeführt. Dort zeigte sich, dass unter SLE-PatientInnen PH bei 12,3% der APA-positiven PatientInnen und bei 7,3% der APA-negativen PatientInnen vorhanden war. Die gesamte Odds Ratio für PH bei APA-positiven versus APA-negativen SLE-PatientInnen betrug 2,28. Das Risiko für PH variierte je nach APA-Typ: während LA und IgG aCL mit einem signifikant höheren PH-Risiko verbunden waren, konnte bezüglich IgM aCL und  $\alpha_2$ GPI keine statistische Signifikanz erreicht werden. Auch in unserer Studie war LA der am häufigsten vertretene Antikörper. Bei den CTEPH-PatientInnen folgte aCL auf Platz zwei (vgl. Abb. 13). Darüber hinaus hatten bei Zuily et al. PatientInnen mit APA auch ein doppelt so hohes Risiko für PAH. Es sind also Antiphospholipid-Antikörper mit einem erhöhten Risiko für PH bei Lupus-PatientInnen verbunden. Außerdem führt bei APS die hohe Frequenz der Lungenembolien zu einem erhöhten Risiko für CTEPH. Dies unterstützt die Forderung nach APA-Tests bei PatientInnen mit dieser Erkrankung.

Auch Martinuzzo et al. verglichen LA, aCL und  $\alpha_2$ GPI-Positivität bei PatientInnen mit CTEPH und den anderen PH-Arten. Die LA-Positivität (63%) war häufiger als aCL (IgM und IgG 45-54 %) oder  $\alpha_2$ GPI (IgM und IgG 27-36 %). (83) Darüber hinaus fanden sie

heraus, dass die APA-Positivität bei CTEPH-PatientInnen häufiger beobachtet wurde als bei den anderen PH-PatientInnen: LA-Positivität (63,13% vs. 10%), IgG aCL-Positivität (54,17% vs. 15%), IgG  $\beta_2$ GPI-Positivität (36,0% vs. 0%). Schließlich bestätigte die multivariate Analyse, dass LA und IgG aCL bei moderatem oder hohem Titer unabhängige Risikofaktoren sind, die eng mit CTEPH verbunden sind. (85)

Wolf et al. analysierten die Häufigkeit sowohl vererbter als auch erworbener thrombotischer Risikofaktoren, einschließlich APA, bei CTEPH und PAH. Die Positivität für APA war bei 22% der 116 PatientInnen vorhanden, und die Positivität von APA war bei CTEPH signifikant höher als bei idiopathischem PAH. (92) Sie kamen zu dem Schluss, dass APA die häufigste Gerinnungsstörung vor erblichen Defekten ist. Umgekehrt fanden Wong et al. heraus, dass APA bei 45 CTEPH-PatientInnen nicht erhöht war, verglichen mit 200 Nicht-CTEPH-PatientInnen. (85,93)

Es zeigt sich also, dass es kontroverse Ergebnisse bei verschiedenen Studien gibt. Insgesamt überwiegen jedoch die Berichte darüber, dass es einen Zusammenhang zwischen PH und APS gibt. Die Assoziation von APA-Antikörpern mit Thrombosen und Pulmonalembolien ist gut etabliert. Es ist jedoch naheliegend, dass die Wirkung von APA auf die pulmonale Gefäßversorgung über CTEPH hinausgeht. Zum Beispiel mit Erscheinungsformen, die der pulmonalen arteriellen Hypertonie ähnlich sind. So wird das Vorhandensein von APA die KlinikerInnen hinsichtlich PH in allen WHO-Gruppen nachdenken lassen. Man kann die Hypothese äußern, dass APA ein Vorbote der pulmonalen Vaskulopathie sind und somit das Vorhandensein von APA möglicherweise als Screeninginstrument für PH-PatientInnen genutzt werden kann. (84) Auf jeden Fall sollten in Bezug auf die Korrelation zwischen PH und APS, in welche Richtung auch immer, weitere Untersuchungen durchgeführt werden um einen möglichen Zusammenhang besser herausarbeiten und verstehen zu können.

Die Auswirkungen des Vorhandenseins von APA auf die hämodynamischen Rechtsherzkatheterwerte von PH-PatientInnen wurden bislang noch nicht untersucht und statistisch ausgewertet. Das gab den Anreiz sich mit diesem Teilbereich des Themas zu beschäftigen.

#### Limitationen dieser Studie

Bei der Erhebung der Daten ist aufgefallen, dass diese oft nicht vollständig waren. Auffallend war, dass **keine zweimalige Bestimmung der APA**, wie in den Sydney-

Diagnosekriterien des APS von 2006 gefordert, durchgeführt wurde. Deswegen wurde in dieser Studie darauf verzichtet, die Einhaltung der Sydney-Kriterien als Einschlusskriterium zu wählen. In diesem Zusammenhang sollten die Kenntnisse über das APS und dessen Diagnosekriterien weiter verbreitet werden.

APA können außerdem vorübergehend bei Infektionen erhöht sein, weswegen die zweite Bestimmung im Abstand von 12 Wochen wichtig ist für eine endgültige Diagnose des APS. In dieser Studie konnten wir aufgrund oft fehlender zweiter Bestimmungen **parainfektiose transiente APA-Erhöhungen** nicht herausfiltern.

Ein weiterer Schwachpunkt war die **große Differenz des zeitlichen Abstands zwischen der Bestimmung der APA und der Messung aller anderen Daten** (Hämodynamische RHK-Werte, Routine-Laborwerte). Hier wurde keine zeitliche Begrenzung festgelegt. Somit reichte der Abstand von Tagen bis Jahren. Das deutet daraufhin, dass einmalige Erhöhungen, die noch dazu länger zurücklagen, nicht herausgefiltert werden konnten. Es stellt sich die Frage, ob die APA überhaupt in einem Zusammenhang mit den gemessenen Laborwerten stehen.

Die zweite Säule zur Diagnose eines APS, die **klinische Manifestation**, wurde ebenso nicht konsequent dokumentiert und konnte damit anhand der zur Verfügung stehenden Daten nicht vollständig erhoben werden. Deswegen wurde dies in die Untersuchungen nicht mit einbezogen. Sie wurden lediglich separat herausgearbeitet (Abb. 22). Es waren bei CTEPH-PatientInnen mehr tiefe Beinvenenthrombosen und Pulmonalarterien-Embolien als bei PAH-PatientInnen dokumentiert.

**Glukokortikoide** supprimieren das Immunsystem und können auf diese Weise die APA-Titer beeinflussen. Da nur ein/eine PatientIn pro positiver APA-Gruppe (PAH+APA und CTEPH+APA) diese Wirkstoffgruppe eingenommen hat, wurde dies bei den statistischen Analysen wegen der geringen Anzahl vernachlässigt.

Die Analysen hinsichtlich LA, aCL und  $\beta_2$ GPI und die Korrelationsanalysen hätten hilfreiche Aufschlüsse bezüglich der Einflussstärke und Wichtigkeit der einzelnen Antikörper, die derzeit in der Sydney-Klassifikation enthalten sind, geben können. Jedoch waren diese Untersuchungen wegen der **geringen Fallzahl** nur sehr eingeschränkt möglich. Somit ist eine Studie mit einer größeren Fallzahl zu empfehlen. Dass bei der Korrelationsanalyse von CI, NT-proBNP und AVDO<sub>2</sub> mit den drei Antiphospholipid-Antikörpern bei APA-

positiven CTEPH-PatientInnen keine signifikanten Korrelationen festgestellt werden konnten, ist ebenso am ehesten auf eine zu geringe Datenmenge zurückzuführen.

In dieser Studie wurde nicht auf geschlechterspezifische Unterschiede eingegangen. Dies wäre eine interessante Überlegung für zukünftige Arbeiten.

### INR – Welcher Zielbereich?

Im Rahmen der Behandlung des APS gibt es über den empfohlenen Zielbereich der INR zur Prophylaxe von thrombotischen Ereignissen immer noch eine große Diskussion. (79) Manche ExpertInnen empfehlen unter Antikoagulation eine INR > 3 anzustreben, um am effektivsten Komplikationen zu verhindern (94), wobei bei einer so **starken Antikoagulation** immer auch das damit verbundene **Blutungsrisiko** berücksichtigt werden muss. Die Vermeidung einer Thrombose durch eine strenge Antikoagulation erscheint jedoch wichtiger als die Gefahr einer Blutung. Wegen genau dieser Blutungsgefahr empfehlen andere jedoch einen Zielwert < 3. (95) Große vergleichende Studien werden benötigt, um zu dieser Problematik eine umfassende Antwort liefern zu können. Aktuell ist die Empfehlung INR = 2-3,5. (79) Wichtig ist bei der Antikoagulation vor allem die kontinuierliche, langfristige Gabe um erfolgreich Blutgerinnsel zu verhindern. Außerdem sollten besonders Schwangere mit APS regelmäßig und engmaschig kontrolliert werden. Schwangeren werden zur Antikoagulation Acetylsalicylsäure und Heparin empfohlen. Die Behandlung des APS ist unabhängig davon, ob es allein oder im Zusammenhang mit PH auftritt.

### Schlussfolgerung

Ein Test auf APA sollte bei PatientInnen mit CTEPH durchgeführt werden, da er einen Rückschluss auf die Beeinträchtigung der Hämodynamik, sowie einen Hinweis auf die Ursache des PH bieten könnte. Um ein Antiphospholipidsyndrom zu diagnostizieren, sollte aber unbedingt eine zweite Messung im Abstand von mindestens 12 Wochen durchgeführt werden. Vielleicht kann eine frühzeitige suffiziente Antikoagulations-Therapie thrombotische Ereignisse verhindern und einen fortschreitenden Anstieg des PH verlangsamen. Für PAH-PatientInnen kann diese Empfehlung nicht ausgesprochen werden, da kein Einfluss von APA auf den PAH gezeigt werden konnte.

Zum Schluss stellt sich die Frage, ob das Vorhandensein von APA eine prognostische Signifikanz in Bezug auf den PH hat. Diese Frage konnte anhand dieser Arbeit aufgrund der

Limitationen nicht eindeutig beantwortet werden. Für CTEPH-PatientInnen wäre eine Assoziation auf Grund der Ergebnisse dieser Studie möglich, für PAH-PatientInnen jedoch nicht. Allerdings sollten diese Zusammenhänge in weiteren Studien überprüft und weiter untersucht werden.

## Literaturverzeichnis

- (1) Hanly JG. Antiphospholipid syndrome: an overview. *CMAJ* 2003 Jun 24;168(13):1675-1682.
- (2) Lim W. Antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:675-680.
- (3) Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013 Mar 14;368(11):1033-1044.
- (4) Fialova L. Avidity of antiphospholipid antibodies - our current knowledge. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2014 Sep;63(3):221-225.
- (5) Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus* 2009 Sep;18(10):889-893.
- (6) Gomez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2014 Feb-Mar;48-49:20-25.
- (7) Harper BE, Wills R, Pierangeli SS. Pathophysiological mechanisms in antiphospholipid syndrome. *Int J Clin Rheumatol* 2011 Apr 1;6(2):157-171.
- (8) Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2017 Mar;151 Suppl 1:S43-S47.
- (9) Pangborn MC. A New Serologically Active Phospholipid from Beef Heart. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1941 11/01; 2019/04;48(2):484-486.
- (10) Claypool SM, Koehler CM. The complexity of cardiolipin in health and disease. *Trends Biochem Sci* 2012 Jan;37(1):32-41.
- (11) Linnemann B, Lindhoff-Last E. Antiphospholipid-Syndrom. In: Bruhn HD, Hach-Wunderle V, Schambeck CM, Scharf RE, editors. *Hämostaseologie für die Praxis - Sicher durch den klinischen Alltag*. 2nd ed. Stuttgart: Schattauer GmbH; 2011. p. 470-480.
- (12) Ninivaggi M, Kelchtermans H, Lindhout T, de Laat B. Conformation of beta2glycoprotein I and its effect on coagulation. *Thromb Res* 2012 Oct;130 Suppl 1:S33-6.
- (13) De Groot PG, Meijers JC, Urbanus RT. Recent developments in our understanding of the antiphospholipid syndrome. *Int J Lab Hematol* 2012 Jun;34(3):223-231.
- (14) Pierangeli SS, Chen PP, Raschi E, Scurati S, Grossi C, Borghi MO, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Semin Thromb Hemost* 2008 Apr;34(3):236-250.
- (15) Mackworth-Young CG. Antiphospholipid syndrome: multiple mechanisms. *Clin Exp Immunol* 2004 Jun;136(3):393-401.
- (16) de Groot PG, Urbanus RT, Derksen RH. Pathophysiology of thrombotic APS: where do we stand? *Lupus* 2012 Jun;21(7):704-707.
- (17) Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002 Mar 7;346(10):752-763.
- (18) Kaul M, Erkan D, Sammaritano L, Lockshin MD. Assessment of the 2006 revised antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2007 Jul;66(7):927-930.
- (19) 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* 2006 Feb;4(2):295-306.

- (20) Solano C, Lamuno M, Vargas A, Amezcua-Guerra LM. Comparison of the 1999 Sapporo and 2006 revised criteria for the classification of the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2009 Nov-Dec;27(6):914-919.
- (21) Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006 Mar 1;295(9):1050-1057.
- (22) Cohen H, Efthymiou M, Isenberg DA. Use of direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2018 Jun;16(6):1028-1039.
- (23) Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018 Sep 27;132(13):1365-1371.
- (24) Authors/Task Force Members:, Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J* 2019 Oct 9;54(3):10.1183/13993003.01647-2019. Print 2019 Sep.
- (25) Espinosa G, Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. *Nat Rev Rheumatol* 2015 Oct;11(10):586-596.
- (26) Cohen H, Machin SJ. Antithrombotic treatment failures in antiphospholipid syndrome: the new anticoagulants? *Lupus* 2010 Apr;19(4):486-491.
- (27) Luxembourg B, Krause M, Lindhoff-Last E. Basiswissen Gerinnungslabor. *Dtsch Arztebl* 2007 25.05.2007;104(21):A-1489.
- (28) Tripodi A, de Groot PG, Pengo V. Antiphospholipid syndrome: laboratory detection, mechanisms of action and treatment. *J Intern Med* 2011 Aug;270(2):110-122.
- (29) Jacobsen EM, Barna-Cler L, Taylor JM, Triplett DA, Wisloff F. The Lupus Ratio test--an interlaboratory study on the detection of Lupus anticoagulants by an APTT-based, integrated, and semi-quantitative test. Fifth International Survey of Lupus Anticoagulants--ISLA 5. *Thromb Haemost* 2000 May;83(5):704-708.
- (30) Wissel T, Wagner C. Anti-phospholipid Syndrome and Testing for Lupus Anticoagulants: Routine Approach Using Siemens APTT Reagents. 2013.
- (31) Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016 Jan 1;37(1):67-119.
- (32) Elliott CG, Barst RJ, Seeger W, Porres-Aguilar M, Brown LM, Zamanian RT, et al. Worldwide physician education and training in pulmonary hypertension: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest* 2010 Jun;137(6 Suppl):85S-94S.
- (33) Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007 Jul;30(1):104-109.
- (34) Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 May 1;173(9):1023-1030.

- (35) Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D42-50.
- (36) Olschewski H, Kovacs G, European Society of Cardiology, European Respiratory Society. ESC guidelines 2015 on pulmonary hypertension. *Herz* 2015 Dec;40(8):1055-1060.
- (37) Olschewski H, Olschewski A. *Pulmonale Hypertonie*. 2nd ed. Bremen, Deutschland: Uni-Med Verlag AG; 2011.
- (38) Huber LC, Bye H, Brock M, Swiss Society of Pulmonary Hypertension. The pathogenesis of pulmonary hypertension--an update. *Swiss Med Wkly* 2015 Oct 19;145:w14202.
- (39) Kylhammar D, Radegran G. The principal pathways involved in the in vivo modulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction, pulmonary arterial remodelling and pulmonary hypertension. *Acta Physiol (Oxf)* 2017 Apr;219(4):728-756.
- (40) Arrigo M, Huber LC. Eponyms in cardiopulmonary reflexes. *Am J Cardiol* 2013 Aug 1;112(3):449-453.
- (41) Sommer N, Dietrich A, Schermuly RT, Ghofrani HA, Gudermann T, Schulz R, et al. Regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction: basic mechanisms. *Eur Respir J* 2008 Dec;32(6):1639-1651.
- (42) Shimoda LA, Laurie SS. Vascular remodeling in pulmonary hypertension. *J Mol Med (Berl)* 2013 Mar;91(3):297-309.
- (43) Guignabert C, Tu L, Le Hiress M, Ricard N, Sattler C, Seferian A, et al. Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: lessons from cancer. *Eur Respir Rev* 2013 Dec;22(130):543-551.
- (44) Madden BP. Pulmonary Hypertension. *Eur Cardiol* 2015 Jul;10(1):9-11.
- (45) Lai YC, Potoka KC, Champion HC, Mora AL, Gladwin MT. Pulmonary arterial hypertension: the clinical syndrome. *Circ Res* 2014 Jun 20;115(1):115-130.
- (46) Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D34-41.
- (47) Montani D, Gunther S, Dorfmüller P, Perros F, Girerd B, Garcia G, et al. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet J Rare Dis* 2013 Jul 6;8:97-1172-8-97.
- (48) Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D92-9.
- (49) Olsson KM, Meyer B, Hinrichs J, Vogel-Claussen J, Hoeper MM, Cebotari S. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 2014 Dec 12;111(50):856-862.
- (50) Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004 Jun 16;43(12 Suppl S):40S-47S.
- (51) Bonderman D, Wexberg P, Martischnig AM, Heinzl H, Lang MB, Sadushi R, et al. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2011 May;37(5):1096-1103.
- (52) Rich JD, Thenappan T, Freed B, Patel AR, Thisted RA, Childers R, et al. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013 Aug 10;167(3):669-676.

- (53) Sun PY, Jiang X, Gomberg-Maitland M, Zhao QH, He J, Yuan P, et al. Prolonged QRS duration: a new predictor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012 Feb;141(2):374-380.
- (54) Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015 Mar;16(3):233-270.
- (55) Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010 Jul;23(7):685-713; quiz 786-8.
- (56) Peacock AJ, Vonk Noordegraaf A. Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2013 Dec;22(130):526-534.
- (57) Rajaram S, Swift AJ, Condliffe R, Johns C, Elliot CA, Hill C, et al. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. *Thorax* 2015 Apr;70(4):382-387.
- (58) Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007 May;48(5):680-684.
- (59) Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007 May;29(5):944-950.
- (60) Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003 Mar 19;41(6):1028-1035.
- (61) Trip P, Nossent EJ, de Man FS, van den Berk IA, Boonstra A, Groepenhoff H, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J* 2013 Dec;42(6):1575-1585.
- (62) Milne EN. Forgotten gold in diagnosing pulmonary hypertension: the plain chest radiograph. *Radiographics* 2012 Jul-Aug;32(4):1085-1087.
- (63) Rich JD, Rich S. Clinical diagnosis of pulmonary hypertension. *Circulation* 2014 Nov 11;130(20):1820-1830.
- (64) Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006 May;129(5):1313-1321.
- (65) Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008 Aug;32(2):503-512.
- (66) Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004 Feb 1;61(2):227-237.
- (67) Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993 Jun 17;328(24):1732-1739.

- (68) Wharton J, Strange JW, Moller GM, Growcott EJ, Ren X, Franklyn AP, et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Jul 1;172(1):105-113.
- (69) Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, Olschewski H, Haredza P, Karadas B, et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004 Oct 6;44(7):1488-1496.
- (70) Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol* 1995 Nov;48(5):890-896.
- (71) Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992 Jul 9;327(2):76-81.
- (72) Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005 Jun 14;111(23):3105-3111.
- (73) Lian TY, Jiang X, Jing ZC. Riociguat: a soluble guanylate cyclase stimulator for the treatment of pulmonary hypertension. *Drug Des Devel Ther* 2017 Apr 13;11:1195-1207.
- (74) Ewert R. Treatment of pulmonary hypertension. *Dtsch Med Wochenschr* 2015 Aug;140(16):1219-1222.
- (75) Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, Bunck AC, Gerges M, Gerhardt F, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018 Dec 1;272S:69-78.
- (76) Rosenkranz S, Behr J, Ewert R, Ghofrani HA, Grunig E, Halank M, et al. Right heart catheterization in pulmonary hypertension. *Dtsch Med Wochenschr* 2011 Dec;136(50):2601-16; quiz 2617-20.
- (77) Foris V, Kovacs G, Tscherner M, Olschewski A, Olschewski H. Biomarkers in pulmonary hypertension: what do we know? *Chest* 2013 Jul;144(1):274-283.
- (78) Asherson RA, Mackworth-Young CG, Boey ML, Hull RG, Saunders A, Gharavi AE, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983 Oct 8;287(6398):1024-1025.
- (79) Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002 Mar;61(3):195-198.
- (80) Asherson RA, Cervera R. Pulmonary hypertension, antiphospholipid antibodies, and syndromes. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007 Apr;32(2):153-158.
- (81) Ware D, Sharma V, Kalekar L, Kamble A, Mahajan A, Gokhale Y. Higher Incidence of Pulmonary Hypertension in Antiphospholipid Antibody Positive Lupus. *J Assoc Physicians India* 2015 Apr;63(4):17-20.
- (82) Cefle A, Inanc M, Sayarlioglu M, Kamali S, Gul A, Ocal L, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: relationship with antiphospholipid antibodies and severe disease outcome. *Rheumatol Int* 2011 Feb;31(2):183-189.
- (83) Martinuzzo ME, Pombo G, Forastiero RR, Cerrato GS, Colorio CC, Carreras LO. Lupus anticoagulant, high levels of anticardiolipin, and anti-beta2-glycoprotein I antibodies are associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Rheumatol* 1998 Jul;25(7):1313-1319.

- (84) Parthvi R, Sikachi RR, Agrawal A, Adial A, Vulisha A, Khanijo S, et al. Pulmonary hypertension associated with antiphospholipid antibody: Call for a screening tool? *Intractable Rare Dis Res* 2017 Aug;6(3):163-171.
- (85) Zuily S, Wahl D. Pulmonary hypertension in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2015 Jan;17(1):478-014-0478-8.
- (86) Kanakis MA, Kapsimali V, Vaiopoulos AG, Vaiopoulos GA, Samarkos M. The lung in the spectrum of antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2013 May-Jun;31(3):452-457.
- (87) Zuily S, Domingues V, Suty-Selton C, Eschwege V, Bertoletti L, Chaouat A, et al. Antiphospholipid antibodies can identify lupus patients at risk of pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2017 Jun;16(6):576-586.
- (88) Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002 Apr;46(4):1019-1027.
- (89) Colorio CC, Martinuzzo ME, Forastiero RR, Pombo G, Adamczuk Y, Carreras LO. Thrombophilic factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001 Sep;12(6):427-432.
- (90) Farzaneh-Far A, Roman MJ, Lockshin MD, Devereux RB, Paget SA, Crow MK, et al. Relationship of antiphospholipid antibodies to cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006 Dec;54(12):3918-3925.
- (91) Zuily S, Domingues V, Suty-Selton C, Eschwege V, Bertoletti L, Chaouat A, et al. Antiphospholipid antibodies can identify lupus patients at risk of pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2017 Jun;16(6):576-586.
- (92) Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, Eschwege V, Jaillet H, Meyer D, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000 Feb;15(2):395-399.
- (93) Wong CL, Szydlo R, Gibbs S, Laffan M. Hereditary and acquired thrombotic risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010 Apr;21(3):201-206.
- (94) 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* 1995 Apr 13;332(15):993-997.
- (95) Munoz-Rodriguez FJ, Font J, Cervera R, Reverter JC, Tassies D, Espinosa G, et al. Clinical study and follow-up of 100 patients with the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1999 Dec;29(3):182-190.