

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Medizinischen Fakultät der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. M. Girndt)

und

Aus der Klinik für Innere Medizin II des Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dölau
(Direktor: Prof. Dr. med. W. Schütte)

Erstbeschreibung einer sarkoidoseähnlichen Erkrankung

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Magdalena Hofer, geb. Zeigermann
geboren am 29. Oktober 1982 in Halle (Saale)

Gutachter: Prof. Dr. med. Wolfgang Schütte
Prof. med. habil. Dr. rer. nat. Barbara Seliger
Prof. Dr. med. Jens Schreiber

Datum der Verteidigung: 30.06.2015

Referat

Die Sarkoidose ist eine Multisystemerkrankung unklarer Ätiologie, welche häufig durch eine bilaterale Lymphadenopathie oder Lungeninfiltration gekennzeichnet ist. Histologisch imponieren nicht-verkäsende epitheloidzellige Granulome.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Erstbeschreibung einer sarkoidoseähnlichen Erkrankung. Im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse erfolgte die Auswertung von klinischen Beschwerden, der Bodyplethysmographie, der thorakalen Bildgebung, der CD4+/CD8+-Ratio in der BAL und der Therapie einer Patientengruppe, die sich zwischen Januar 2010 und April 2013 unter dem Verdacht auf eine sarkoidoseähnliche Erkrankung im MVZ Martha-Maria Halle-Dölau erstmals vorstellte. Insgesamt 80 Patienten mit einem Röntgenstadium 0 wurden dabei der Kerngruppe 1 und insgesamt 27 Patienten mit den Röntgenstadien I–IV der Kerngruppe 2 zugeordnet.

Die Ergebnisse zeigen, dass die untersuchten Patienten der Kerngruppe 1 insbesondere unter Fatigue, aber auch unter Husten und Dyspnoe litten. Dabei ließ sich keine Korrelation zum lungenfunktionellen Parameter VC nachweisen. Eine erhöhte CD4+/CD8+-Ratio in der BAL boten alle Patienten der Kerngruppe 1. Eine histologische Sicherung erfolgte aufgrund fehlender röntgenologischer Veränderungen überwiegend nicht. Von einem Therapieregime, das dem der Sarkoidose gleicht, profitierte ein Großteil der Patienten. Die Patienten der Kerngruppe 2 erfüllten mit entsprechenden radiologischen Veränderungen und dem in der Mehrzahl der Fälle erfolgten histologischen Nachweis von nicht-verkäsenden epitheloidzelligen Granulomen die Kriterien einer Sarkoidose. Fatigue wurde seltener als in Kerngruppe 1 beobachtet. Die Ergebnisse der CD4+/CD8+-Ratio sowie das Ansprechen auf die medikamentöse Sarkoidosetherapie waren in beiden Kerngruppen vergleichbar.

Zusammenfassend gelingt mit der vorliegenden Arbeit die Erstbeschreibung einer sarkoidoseähnlichen Erkrankung, die durch die klinische Trias Husten, Dyspnoe und Fatigue sowie durch eine erhöhte CD4+/CD8+-Ratio in der BAL und ein Röntgenstadium 0 gekennzeichnet ist. Im Unterschied zur Sarkoidose fehlt der histologische Nachweis von nicht-verkäsenden epitheloidzelligen Granulomen. Dem klinischen Symptom Fatigue und einer erhöhten CD4+/CD8+-Ratio in der BAL wird anhand der vorliegenden Daten eine zentrale Rolle dieses Krankheitsbildes beigemessen. Zukünftig sind intensive Forschungsbemühungen notwendig, um die Pathogenese und Ätiologie dieses bisher nicht beschriebenen Krankheitsbildes zu erforschen, und um standardisierte diagnostische Algorithmen und Therapieregime zu entwickeln.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition der Sarkoidose in Anlehnung an die Stellungnahme der ATS/WASOG/ERS zur Sarkoidose von 1999	1
1.2	Inzidenz der Sarkoidose	1
1.3	Ätiologie der Erkrankung	1
1.4	Histologische Charakteristika und immunologische Aspekte	2
1.5	Klinische Symptome	2
1.6	Verlaufsformen	3
1.7	Bildgebende Diagnostik	3
1.8	Lungenfunktionsdiagnostik, Blutgasanalyse und Belastungstests	4
1.9	Serologische Diagnostik	5
1.10	Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage	5
1.11	Endobronchiale Schleimhautbiopsie, transbronchiale Lungenbiopsie und endosonographische transbronchiale und transösophageale Nadelaspiration	6
1.12	Diagnostik extrapulmonaler Manifestationen	6
1.13	Assessments zur Evaluierung von Fatigue und Lebensqualität	7
1.14	Therapeutische Möglichkeiten	8
2	Zielstellung	10
3	Material und Methodik	11
3.1	Aufbau der Analyse	11
3.2	Patienten	11
3.3	Kerngruppen	11
3.4	Items	11
3.4.1	Item Geschlecht	12
3.4.2	Item Klinische Symptomatik	12
3.4.3	Item Vitalkapazität	13
3.4.4	Item Histologie	14
3.4.5	Item CD4+/CD8+-Ratio in der bronchoalveolären Lavage	14
3.4.6	Item Therapiewunsch und Therapieansprechen	15
3.5	Datenanalyse	15
4	Ergebnisse	16
4.1	Patienten	16
4.2	Kerngruppe 1	16

4.2.1	Analyse der klinischen Symptome Husten und Dyspnoe	16
4.2.2	Analyse des klinischen Symptoms Fatigue	18
4.2.3	Verhältnis zwischen den klinischen Symptomen Husten, Dyspnoe und Fatigue	19
4.2.4	Analyse der Vitalkapazität als Maß für die lungenfunktionelle Einschränkung	20
4.2.5	Analyse der histologischen Veränderungen	21
4.2.6	Analyse der CD4+/CD8+-Ratio in der bronchoalveolären Lavage	22
4.2.7	Analyse des Therapiewunsches bzw. des Therapieerfolges	23
4.2.8	Abhängigkeit der klinischen Symptome Husten und Dyspnoe von der Vitalkapazität	25
4.2.9	Verhältnis zwischen den klinischen Symptomen Husten, Dyspnoe und Fatigue und der CD4+/CD8+-Ratio in der bronchoalveolären Lavage	27
4.2.10	Abhängigkeit des Therapiewunsches von den klinischen Symptomen Husten, Dyspnoe und Fatigue	28
4.3	Kerngruppe 2	29
4.3.1	Analyse der klinischen Symptome Husten und Dyspnoe	29
4.3.2	Analyse des klinischen Symptoms Fatigue	30
4.3.3	Verhältnis zwischen den klinischen Symptomen Husten, Dyspnoe und Fatigue	31
4.3.4	Analyse der Vitalkapazität als Maß für die lungenfunktionelle Einschränkung	32
4.3.5	Analyse der histologischen Veränderungen	32
4.3.6	Analyse der CD4+/CD8+-Ratio in der bronchoalveolären Lavage	33
4.3.7	Analyse des Therapiewunsches bzw. des Therapieerfolges	33
4.3.8	Abhängigkeit der klinischen Symptome Husten und Dyspnoe von der Vitalkapazität	34
4.3.9	Verhältnis zwischen den klinischen Symptomen Husten, Dyspnoe und Fatigue und der CD4+/CD8+-Ratio in der bronchoalveolären Lavage	35
4.3.10	Abhängigkeit des Therapiewunsches von den klinischen Symptomen Husten, Dyspnoe und Fatigue	36
5	Diskussion	37
5.1	Stellen die Symptome Fatigue, Dyspnoe und Husten die zentralen klinischen Charakteristika der sarkoidoseähnlichen Erkrankung dar? Korrelieren die klinischen Symptome Husten und Dyspnoe mit den lungenfunktionellen Veränderungen?	37
5.1.1	Klinisches Symptom Fatigue	37
5.1.2	Klinische Symptome Husten und Dyspnoe und deren Korrelation mit lungenfunktionellen Veränderungen	39

5.2	Ist die sarkoidoseähnliche Erkrankung mit einer erhöhten CD4+/CD8+-Ratio in der BAL vergesellschaftet? Existiert eine Korrelation zur klinischen Trias Dyspnoe, Husten und Fatigue?	42
5.3	Kann unter einer medikamentösen Therapie, die in Anlehnung an die für die Behandlung einer Sarkoidose bestehenden Empfehlungen erfolgt, eine Regredienz der Symptome erzielt werden? Wie ausgeprägt ist der Therapiewunsch?	43
5.4	Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der führenden klinischen Symptomatik, den Lungenfunktionsparametern und dem Therapiewunsch?	44
6	Zusammenfassung	46
7	Literaturverzeichnis	48
8	Thesen	55

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ANXA 11	Annexin A 11
ATS	American Thoracic Society
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BTNL 2	Butyrophilin-like-2
bzw.	beziehungsweise
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CT	Computertomographie
CXCR3	Chemokine (C-X-C motif) receptor 3
EBUS	Endobronchialer Ultraschall
EKG	Elektrokardiographie
ERS	European Respiratory Society
EUS	Endoösophagealer Ultraschall
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
FAS	Fatigue Assessment Scale
FDG-PET	Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie
FEV ₁	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
FNA	Feinnadelaspiration
HLA	Human Leukocyte Antigen
HLA-DRB1	Human Leukocyte Antigen DR beta 1
HR-CT	High-Resolution-Computertomographie
MFI	Multidimensional Fatigue Inventory

MFIS	Modifizierte Fatigue Impact Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
n	Anzahl
NT-proBNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
PE max	Maximal Expiratory Pressure (maximaler expiratorischer Mundverschlussdruck)
PI max	Maximal Inspiratory Pressure (maximaler inspiratorischer Mundverschlussdruck)
SF-36	Short-Form-(36)-Gesundheitsfragebogen
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SHQ	Sarcoidosis Health Questionnaire
TBLB	Transbronchiale Lungenbiopsie
TBNA	Transbronchiale Nadelaspiration
TH1	T-Helferzellen vom Typ 1
TLC	Totale Lungenkapazität
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
v. a.	vor allem/allen
VC	Vitalkapazität
WASOG	World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders
WHOQOL-100	World Health Organization questionnaire of Quality of Life
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil

1 Einleitung

1.1 Definition der Sarkoidose in Anlehnung an die Stellungnahme der ATS/WASOG/ERS zur Sarkoidose von 1999

Die Sarkoidose ist eine Multisystemerkrankung unklarer Ätiologie, welche üblicherweise junge Erwachsene bzw. Erwachsene mittleren Alters betrifft und häufig durch eine bilaterale Lymphadenopathie, eine Lungeninfiltration sowie Läsionen an Haut und Augen gekennzeichnet ist. Überdies kann die Erkrankung auch Leber, Milz, Nervensystem, Herz, Speicheldrüsen, Nieren, Knochen und andere Organe befallen. Die Diagnose gilt dann als gesichert, wenn neben klinischen und radiologischen Veränderungen auch nicht-verkäsende epitheloidzellige Granulome in der histologischen Untersuchung der betroffenen Organe nachweisbar sind. Dabei müssen Granulome bekannter Ätiologie und lokale sarkoid-ähnliche Reaktionen ausgeschlossen werden [1].

1.2 Inzidenz der Sarkoidose

Die Inzidenz liegt in Deutschland bei 10 Erkrankten auf 100 000 Einwohner, wobei die Erkrankung ohne wesentliche geschlechterspezifische Unterschiede hauptsächlich zwischen dem 20. und 45. Lebensjahr auftritt [2]. Die Sarkoidose kommt weltweit vor. Die höchste Inzidenz wird bei Nordeuropäern mit 15–20 Erkrankten auf 100 000 Einwohner und Afroamerikanern mit 35–80 Erkrankten auf 100 000 Einwohner beobachtet. Die niedrigste Inzidenz findet man in Japan mit 1–2 Erkrankten auf 100 000 Einwohner [3].

1.3 Ätiologie der Erkrankung

Die Ätiologie der Erkrankung bleibt trotz intensiver Forschungsbemühungen in den letzten Jahren weiterhin ungeklärt, wobei mit der Entdeckung des ersten Sarkoidose-Gens, dem Butyrophilin-like-2-Gen (BTNL 2) auf Chromosom 6, im Jahr 2005 eine genetische Prädisposition als gesichert gilt [2, 4, 5]. Außerdem konnten verschiedene wissenschaftliche Studien eine Assoziation mit dem Annexin-A-11-Gen (ANXA 11) auf Chromosom 10 [6, 7], mit verschiedenen HLA-Allelen (z. B. HLA-DRB1) auf Chromosom 6p22.33-p21.32 und mit suszeptiblen Allelen auf dem Genlocus 5q11.2 belegen [4, 7, 8]. Zudem werden Umwelteinflüsse, wie z. B. eine Exposition gegenüber atypischen Mykobakterien, Schimmelpilzen, Insektiziden und Propionibacterium species, als Auslöser diskutiert [6, 9].

1.4 Histologische Charakteristika und immunologische Aspekte

Nicht-verkäsende epitheloidzellige Granulome dominieren das histopathologische Bild. Durch eine erhöhte Produktion von Chemokinen (z. B. CXCR3) in den von der Sarkoidose betroffenen Organen kommt es zu einer überschießenden T-Helferzell-Immunantwort vom TH1-Typ. Hieraus resultiert eine erhöhte Interferon- γ -, TNF- α - und Interleukin-2-Produktion. Im Vergleich zu gesunden Menschen wird bei Sarkoidose-Patienten eine erhöhte Antigenpräsentation von Makrophagen und dendritischen Zellen mit entsprechender Initiierung einer TH1-dominierten Immunantwort beobachtet. Umgekehrt erfolgt durch die Zytokine der TH1-Antwort wiederum eine Makrophagenaktivierung. Die Produkte der TH1-Immunantwort bedingen die Entstehung der nicht-verkäsenden epitheloidzelligen Granulome, führen aber auch zu einer Fibroblastenstimulation mit hieraus resultierender Fibrosierungsneigung der betroffenen Organe [2, 10, 11].

1.5 Klinische Symptome

Wissenschaftlichen Studien zufolge imponiert bei über 90% der an Sarkoidose erkrankten Patienten eine pulmonale Beteiligung. Klinisch stehen hierbei neben Allgemeinsymptomen wie Fieber, Nachtschweiß, Schwäche, Arthralgie und ausgeprägter Fatigue-Symptomatik auch Husten, Dyspnoe und Thoraxschmerzen im Vordergrund. Des Weiteren imponieren im Falle einer Hautmanifestation entsprechende Läsionen wie z. B. ein Erythema nodosum, makulopapulöse Veränderungen, Noduli, Hyper- bzw. Hypopigmentierungen sowie Lupus perineo. Uveitis, Glaukom, Katarakt, Granulombildung an der Konjunktiva, retinale Ischämien, Papillenödem, Tränendrüsenhyperplasie und Opticusneuropathie sind mögliche Folgen eines Augenbefalls. Eine Leberbeteiligung, welche zumeist asymptomatisch bleibt, geht mit einer Erhöhung der Transaminasen einher. Hepatosplenomegalie, portale Hypertension und intrahepatische Cholestase kommen seltener vor. Durch eine extrarenale Calcitriolproduktion der Makrophagen besteht die Gefahr einer Nierenschädigung im Sinne einer Nephrokalzinose, einer interstitiellen Nephritis bzw. eines Nierenversagens. Eine Beteiligung des zentralen Nervensystems äußert sich z. B. in einer aseptischen Meningitis, in cerebralen Ischämien, Enzephalopathie, Hydrozephalus und Krampfanfällen. Überdies stellen Parästhesien und Dysästhesien Symptome einer Small Fiber Neuropathie und somit eine Beteiligung des peripheren Nervensystems dar. Außerdem können Hirnnervenausfälle, insbesondere des Nervus facialis, und periphere Polyneuropathie auftreten. Symptome eines kardialen Befalls stellen unter anderem Herzrhythmusstörungen, wie zum Beispiel supraventrikuläre und ventrikuläre Tachykardien, Schenkelblockbildung und AV-Blockierungen, dar. Zudem manifestiert sich die kardiale Sarkoidose häufig als dilatative Kardiomyopathie. Die Gefahr eines plötzlichen Herztodes ist bei kardialen Befall ebenfalls erhöht. Eine vorrangig das Myokard des linken

Ventrikels und das Reizleitungssystem betreffende Granulombildung begründet das Auftreten der genannten kardialen Symptome [1, 11, 12, 13].

Insbesondere die ausgeprägte Fatigue-Symptomatik führt bei vielen Sarkoidose-Patienten zu einer gravierenden Einschränkung ihres Alltags und somit ihrer Lebensqualität. Circa 50–70% aller Erkrankten leiden unter Fatigue [14], deren Genese aber bisher weitestgehend ungeklärt ist. Ein multifaktorielles Geschehen ist anzunehmen. Als Kofaktoren gelten Folgen der systemischen Inflammation, Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen, Depressionen, Angst, Stress, Small Fiber Neuropathie und schlafbezogene Atemstörungen, wie z. B. das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS). Darüber hinaus wird in der Forschung über die Folgen eines möglichen Restless-Legs-Syndroms, endokrinologischer und metabolischer Komorbiditäten (wie z. B. Hypothyreose und Diabetes mellitus), Folgen einer möglichen pulmonalen Hypertonie und Nebenwirkungen der systemischen Glukokortikoidtherapie als Auslöser der Fatigue-Symptomatik diskutiert [14, 15, 16, 17, 18, 19]. Bei einer Vielzahl der Sarkoidose-Patienten weisen serologische Untersuchungen erhöhte TNF- α -Konzentrationen als Zeichen der chronischen Inflammation auf. TNF- α induziert verschiedene neurologische, hämatologische, metabolische und endokrinologische Veränderungen. Außerdem spielt TNF- α bei der Schlafregulation eine Rolle [14, 20]. Möglicherweise führen die überschießende TNF- α -Produktion und Veränderungen im Rahmen der chronischen Inflammation zu einem veränderten Neurotransmittermetabolismus und somit zu kognitiven Störungen [14, 21].

1.6 Verlaufsformen

Die Sarkoidose kann akut oder chronisch verlaufen. Die akute Sarkoidose äußert sich zumeist als hochakute Erkrankung. Häufig manifestiert sie sich klinisch als Löfgren-Syndrom, welches durch Sprunggelenksschwellung, Erythema nodosum an den Streckseiten der Unterschenkel, sowie bilaterale Lymphadenopathie gekennzeichnet ist. Zu den Allgemeinsymptomen gehören hohes Fieber, Abgeschlagenheit und Appetitlosigkeit. Die Prognose hinsichtlich einer Spontanheilung ist gut: Bei über 90% der Betroffenen sistiert die Erkrankung innerhalb von 2 Jahren. Die chronische Sarkoidose kennzeichnet ein schleichender symptomarmer Verlauf mit Persistenz der Erkrankung über mehr als 3–5 Jahre. Zu den charakteristischen Symptomen zählen Husten, Dyspnoe, Fatigue, Fieber, Arthralgien, Nachtschweiß und Gewichtsverlust [2, 11, 22].

1.7 Bildgebende Diagnostik

Die Einteilung der pulmonalen Sarkoidose erfolgt nach Scadding in die Röntgentypen I–IV, wobei beim Röntgentyp 0 keine radiologischen Veränderungen sichtbar sind. Eine bilaterale Lymphadenopathie charakterisiert den Röntgentyp I. Während der Röntgentyp II durch eine

Kombination aus bilateraler Lymphadenopathie und Lungenparenchyminfiltraten gekennzeichnet ist, findet man im Falle eines Röntgentyps III lediglich Lungenparenchyminfiltrate. Das Fibrorestadium der pulmonalen Sarkoidose wird dem Röntgentyp IV zugeordnet [1, 2, 23]. Hochauflösende Computertomographien (HR-CT) des Thorax ergänzen die radiologische Diagnostik. Hierdurch besteht die Möglichkeit, neben der bilateralen Lymphadenopathie, frühzeitig die für die Sarkoidose typischen radiologischen Veränderungen des Lungenparenchyms zu detektieren. Zu diesen zählen unter anderem Mikronoduli mit subpleuraler Lokalisation, sowie Mikronoduli entlang der bronchovaskulären Bündel und im Bereich der Interlobärsepten. Diese Läsionen überwiegen in den Ober- und Mittelfeldern. Zudem stellen retikuläre Zeichnungvermehrung, Milchglasinfiltrate und Konsolidierungen ebenfalls typische Veränderungen dar. In bis zu 5–10% der Fälle finden sich Zeichen einer pulmonalen Fibrose. Honeycombing, Traktionsbronchiektasen, Distorsionen, hiläre Retraktionen und zystische Läsionen mit bevorzugter Lokalisation in den Oberlappen gehören zu dem hierfür klassischen radiologischen Bild [2, 11, 24].

Im Falle einer kardialen Beteiligung bzw. einer Neurosarkoidose weist die Magnetresonanztomographie eine hohe Sensitivität auf [13, 25].

Bei differentialdiagnostisch schwierigen Fällen mit eher unspezifischer Symptomatik (wie z. B. Schwäche, Fatigue, sowie Husten) und gleichzeitig radiologisch fehlenden Zeichen einer pulmonalen Beteiligung besteht die Möglichkeit einer 18-FDG-PET/CT-Untersuchung zur Detektion extrapulmonaler Manifestationen. 18-FDG (18-Fluordesoxyglukose) ist ein Glukoseanalogon, welches die Eigenschaft besitzt, sich in Geweben mit erhöhtem Glukoseverbrauch anzureichern. Insbesondere aktivierte Makrophagen weisen eine erhöhte Glukoseutilisation auf, sodass es in sämtlichen, von der Sarkoidose betroffenen Organen zu einer Traceranreicherung in der 18-FDG-PET-Untersuchung kommt [14, 26].

1.8 Lungenfunktionsdiagnostik, Blutgasanalyse und Belastungstests

Zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von Lungenfunktionseinschränkungen empfehlen sich regelmäßige bodyplethysmographische Kontrollen und Diffusionsmessungen. Dabei werden bei Sarkoidose-Patienten am häufigsten restriktive Ventilationsstörungen beobachtet, sodass Veränderungen der VC, der TLC sowie der Diffusionskapazität im Mittelpunkt stehen. Da die Erkrankung eine generelle muskuläre Schwäche unter Einbeziehung der Atemmuskulatur bedingen kann, empfehlen einige Autoren die zusätzliche routinemäßige Durchführung einer Mundverschlussdruckmessung. Obstruktive Ventilationsstörungen imponieren häufig bei langjährigem Krankheitsverlauf. Darüber hinaus geben standardisierte Belastungstests, wie der 6-Minuten-Gehtest, Auskunft über die körperliche Leistungsfähigkeit. Die Blutgasanalyse mit

Messung des Sauerstoffpartialdruckes in Ruhe und unter Belastung ist zur Beurteilung einer eventuellen Oxygenierungsstörung hilfreich [17, 18, 27, 28].

1.9 Serologische Diagnostik

Das früher häufig zur Diagnostik und Therapiekontrolle herangezogene Serum Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) ist aufgrund des ACE-Polymorphismus nur bei 30–60% der Sarkoidose-Patienten erhöht [2]. Die Messung des Interleukin-2-Rezeptors im Serum sowie die Bestimmung von Neopterin und Chitotriosidase scheinen sich als Aktivitätsparameter besser zu eignen [11]. Zur Detektion einer Hyperkalzämie ist die Bestimmung der Serum-Elektrolyte unabdinglich.

1.10 Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage

Die Bronchoskopie spielt mit der Durchführung von bronchoalveolärer Lavage (BAL), Schleimhautbiopsien und transbronchialen Biopsien in der Diagnostik, v. a. bei pulmonaler Beteiligung und Befall der mediastinalen Lymphknoten, eine wichtige Rolle. Um das optimale Lungensegment für BAL und transbronchiale Biopsien aufzufinden, empfiehlt sich vor der Bronchoskopie die Durchführung einer HR-CT, um so eventuelle Lungenparenchymveränderungen zu detektieren. Bei fehlenden Parenchymveränderungen erfolgt die BAL im Mittellappen. Aufgrund des TH1-Shifts imponiert häufig eine erhöhte CD4+/CD8+-Ratio, welche normalerweise zwischen 0,9 und 2,5 liegt. Eine Ratio über 3,5–4 gilt mit einer Spezifität von 94–95% als hochspezifisch für eine Sarkoidose [1, 29, 30, 31]. Des Weiteren werden bei Sarkoidose-Patienten häufig ein erhöhter Lymphozytenanteil sowie eine erhöhte Gesamtzellzahl in der BAL beobachtet [29, 32, 33, 34]. In der Mehrzahl der Studien attestiert die BAL jedoch eine schlechte Sensitivität von nur 50–60% [30, 31, 35], sodass die BAL nicht als beweisend für eine Sarkoidose gilt bzw. eine normale BAL kein Ausschlusskriterium für das Vorliegen einer Sarkoidose darstellt. In einigen Studien wurden z. T. normale oder erniedrigte CD4+/CD8+-Ratios bei Sarkoidose-Patienten gefunden [30, 35]. Zusammenfassend liegt aber bei entsprechenden klinischen Symptomen, einer Erhöhung der CD4+/CD8+-Ratio über 3,5–4, einer Lymphozytose und einer erhöhten Gesamtzellzahl die Diagnose einer pulmonalen Sarkoidose nahe [29, 32, 33]. Als beweisend gilt jedoch nur die Histologie mit Nachweis von nicht-verkäsenden epitheloidzelligen Granulomen. Allerdings hängt die CD4+/CD8+-Ratio auch von der Qualität der BAL ab. Reichenberger et al. bewiesen in einer Studie mit 108 Patienten, dass eine Verunreinigung der BAL v. a. durch Schleim und Flimmerepithelien mit einer signifikanten Erniedrigung der CD4+/CD8+-Ratio bei Sarkoidose-Patienten einhergeht [36].

1.11 Endobronchiale Schleimhautbiopsie, transbronchiale Lungenbiopsie und endosonographische transbronchiale und transösophageale Nadelaspiration

In der Regel erfolgen bei auffälligem radiologischem Bild zur Diagnosesicherung Biopsien des betroffenen Lungenparenchyms bzw. der mediastinalen Lymphknoten. Die Biopsien erfolgen in flexibler bronchoskopischer Technik in Form von transbronchialen Lungenbiopsien (TBLB) und Schleimhautbiopsien. Kombiniert man beide Methoden, liegt die Trefferquote zwischen 64 und 86% [37]. Seit einigen Jahren gewinnt auch die ultraschallgestützte transbronchiale Nadelaspiration (TBNA) und transösophageale Feinnadelaspiration (FNA) in der Diagnostik der Sarkoidose an Bedeutung. Mittels endobronchialen Ultraschall (EBUS) bzw. endoösophagealem Ultraschall (EUS) können die mediastinalen und hilären Lymphknotenstationen dargestellt und beurteilt und unter Sicht biopsiert werden. Hierbei liegt die Sensitivität bei durchschnittlich 85% für die EBUS-TBNA. Für die EUS-FNA werden ähnliche Prozentwerte angegeben. In Kombination mit der TBLB steigt die Sensitivität sogar auf 94% [38, 39].

1.12 Diagnostik extrapulmonaler Manifestationen

Neben einer pulmonalen Manifestation und bihilären Lymphadenopathie befällt die Erkrankung häufig auch die Haut, die Augen, die Leber und die Milz sowie seltener auch das Nervensystem und das Herz, sodass durch gründliche Anamnese und klinische Untersuchung auch nach extrapulmonalen Manifestationen gefahndet werden sollte. Insgesamt imponiert in 30–50% der Fälle eine extrapulmonale Manifestation, welche auch ohne pulmonale Beteiligung auftreten kann [11]. Zu den Routine-Untersuchungen gehören die Oberbauchsonographie zur Detektion einer Leber- und Milzbeteiligung. Bei diagnostischer Unsicherheit kann zusätzlich eine Leberbiopsie erfolgen. Im Falle einer Hautmanifestation ist ebenfalls eine histologische Sicherung angezeigt. Außerdem gehören regelmäßige ophthalmologische Kontrollen zu den essentiellen Untersuchungen. Bei klinischen Hinweisen für eine kardiale Beteiligung, wie z. B. Palpitationen, Synkopen und Tachykardien, ist die Durchführung einer Langzeit-EKG-Untersuchung zum Ausschluss von Herzrhythmusstörungen unabdingbar. Ebenso gehört die transthorakale Echokardiographie zur kardialen Basisdiagnostik. Eine Magnetresonanztomographie des Herzens bzw. eine 18-FDG-PET-Untersuchung zeichnen sich jeweils durch eine hohe Sensitivität aus, wobei die 18-FDG-PET-Untersuchung im Vergleich zur MRT-Untersuchung bei schlechterer Spezifität eine etwas höhere Sensitivität aufweist [13, 40]. Darüber hinaus empfiehlt sich bei bestehendem Verdacht auf eine kardiale Beteiligung die Bestimmung des NT-proBNPs [41]. Die Myokardbiopsie hat aufgrund der niedrigen

Trefferquote lediglich eine Sensitivität von 25%, sodass bei zusätzlicher extrakardialer Beteiligung eine Lungen- oder Lymphknotenbiopsie zu bevorzugen ist [13]. Die definitive Diagnose einer Neurosarkoidose mit histologischem Nachweis ist häufig nur schwierig zu stellen, da sich eine entsprechende Biopsie in den meisten Fällen problematisch gestaltet. Eine sehr hohe Sensitivität von 90% besitzt die kraniale Magnetresonanztomographie. Außerdem hat sich die 18-FDG-PET-Untersuchung in der Diagnostik als hilfreich erwiesen [11, 25].

1.13 Assessments zur Evaluierung von Fatigue und Lebensqualität

Aktuellen Studien zufolge leiden circa 50–70% aller Sarkoidose-Patienten unter Fatigue. Diese wirkt sich insbesondere auf die Lebensqualität und den Gesundheitsstatus der Betroffenen aus. Prinzipiell werden dabei 4 Typen von Fatigue unterschieden: die morgendliche Fatigue, die intermittierende Fatigue, die am Nachmittag auftretende Fatigue und die chronische Fatigue. Die morgendliche Fatigue kennzeichnen Müdigkeit und Abgeschlagenheit unmittelbar nach dem Erwachen. Sie wird auch bei einigen Autoimmunerkrankungen beobachtet. Bei intermittierender Fatigue erwacht der Patient ausgeruht, fühlt sich aber bereits nach einigen Stunden abgeschlagen und müde. Er benötigt über den Tag verteilte Phasen der Erholung, um seinen Alltag bewältigen zu können. Die nachmittägliche Fatigue ist durch ausgeruhtes Erwachen und durch am frühen Nachmittag auftretendes Abgeschlagenheitsgefühl und Müdigkeit gekennzeichnet. Der Betroffene erholt sich auch durch Pausen nicht ausreichend und muss in der Regel frühzeitig schlafen gehen, um dann am nächsten Tag wieder ausgeruht zu erwachen. Die chronische Fatigue ist durch eine persistierende Symptomatik auch nach Behandlung der Sarkoidose charakterisiert. Radiologisch und klinisch besteht keine Krankheitsaktivität. Die Betroffenen fühlen sich jedoch weiterhin belastungsinsuffizient, klagen über Depressionen und diffuse muskuläre Schmerzsymptomatik [42, 43]. Zur Erfassung von Fatigue und Lebensqualität stehen verschiedene Assessments zur Verfügung, wobei die Fatigue Assessment Scale (FAS) für Sarkoidose-Patienten gut validiert ist. Von Michielsen et al. entwickelt, umfasst die FAS 10 Fragen, welche den Domänen physische und kognitive Fatigue zugeordnet werden. Der Cut-off-Wert für Fatigue liegt für diesen Test bei mindestens 22 Punkten [14, 15, 44, 45]. Darüber hinaus wurde in verschiedenen Studien auch das Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) eingesetzt, welches mit 20 Items insgesamt 5 Dimensionen erfasst. Hierzu gehören generelle Fatigue, physische Fatigue, reduzierte Aktivität und Motivation sowie mentale Fatigue [14, 15]. Zur Evaluierung der Lebensqualität scheint sich der World Health Organization questionnaire of Quality of Life (WHOQOL-100) zu eignen, welcher mit 100 Fragen 24 Bereiche der Lebensqualität in 6 Domänen erfasst. Hierzu gehören physische und psychische Gesundheit, das Maß an Selbstständigkeit, soziale Beziehungen und soziales Umfeld sowie religiöse und persönliche Überzeugungen [14, 46]. Zur Ermittlung des

Gesundheitsstatus, der ein Teilbereich der Lebensqualität darstellt, eignen sich bei Sarkoidose-Patienten der Sarcoidosis Health Questionnaire (SHQ) und der Short-Form-(36)-Gesundheitsfragebogen (SF-36). Der SHQ umfasst 29 Fragen aus 3 Domänen, nämlich die Alltagsfunktion, die körperliche Funktionsfähigkeit und die emotionale Funktionsfähigkeit. Der SF-36 besteht hingegen aus 36 Items, welche 8 Dimensionen zugeordnet werden. Dazu gehören allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, körperliche Funktionsfähigkeit, soziale Funktionsfähigkeit, psychisches Wohlbefinden, körperliche Schmerzen, körperliche Rollenfunktion und emotionale Rollenfunktion [46].

Darüber hinaus fanden in einigen Studien noch weitere Tests zur Erfassung von Fatigue, Gesundheitsstatus und Lebensqualität Anwendung, wie z. B. die Fatigue Scale, der Borg Fatigue Score, das Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) sowie der St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) [14, 47, 48]. Einige dieser Testverfahren spiegeln nur unzureichend Fatigue und Lebensqualität bei Sarkoidose wider, weil für die Charakterisierung der sarkoidose-spezifischen Symptomatik entsprechende Teilbereiche nicht erfasst werden. Hierzu gehört beispielsweise der SGRQ, der ursprünglich zur Erfassung des Gesundheitsstatus von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung entwickelt wurde [46].

Die modifizierte Fatigue Impact Scale (MFIS) dient zur Erfassung von Fatigue bei Multiple Sklerose-Patienten. Er beinhaltet 21 Items, welche den Domänen physische, kognitive und psychosoziale Funktion zugeordnet werden [49]. Es gibt bisher keine validierten Daten zur Anwendung bei Sarkoidose-Patienten. Allerdings umfasst die MFIS, ähnlich wie die FAS, physische und kognitiv-mentale Aspekte von Fatigue. Ferner berücksichtigt sie psychosoziale Faktoren. Der Cut-off-Wert für Fatigue liegt bei der MFIS bei 38 Punkten [50, 51].

1.14 Therapeutische Möglichkeiten

Die Diagnose einer Sarkoidose erfordert nicht zwangsläufig eine Therapie. Unter bestimmten Bedingungen sollte jedoch die Einleitung einer medikamentösen Therapie erwogen werden. Hierzu gehört insbesondere ein ausgeprägter Leidensdruck des Betroffenen, welcher häufig durch Symptome wie persistierende Fatigue, Husten und Dyspnoe ausgelöst wird. Darüber hinaus besteht bei extrapulmonaler Manifestation an Herz, Auge, Haut, Niere und Gehirn mit den entsprechenden möglichen Komplikationen der jeweiligen Organmanifestation die Indikation zur Therapieeinleitung. Im Fibroestadium der Lunge sowie bei deutlichen lungenfunktionellen Einschränkungen sollte ebenfalls eine medikamentöse Therapie diskutiert werden [2]. Als Therapie der Wahl gelten systemische Glukokortikoide, wobei meist eine Initialdosis zwischen 20 mg und 40 mg Prednisolon am Tag für 4–8 Wochen notwendig ist. Bei Therapieansprechen erfolgt anschließend, abhängig vom klinischen Beschwerdebild, die

schrittweise Dosisreduktion. In der Regel reicht bei unkompliziertem Verlauf eine Therapiedauer von 6–12 Monaten aus. In seltenen, akut lebensbedrohlichen Situationen wie z. B. bei Komplikationen im Rahmen einer Beteiligung des zentralen Nervensystems, der Niere, des Auges oder des Herzens sind initial höhere Dosen erforderlich. Abhängig von der Klinik erfolgt in solchen Fällen die initiale Therapie mit 1 mg Prednisolon je kg Körpergewicht am Tag, z. T. aber auch mit noch weitaus höheren Dosen bis zu 500 mg am Tag [2, 11]. Bei nur unzureichendem oder fehlendem Ansprechen auf Glukokortikoide bzw. bei sehr langer Therapiedauer stehen weitere Therapieoptionen zur Verfügung. Durch ihren Einsatz können langfristige, hohe systemische Glukokortikoiddosen vermieden bzw. deren Nebenwirkungsspektrum vermindert werden. Die zytotoxischen Medikamente Azathioprin und Methotrexat zählen hierbei aktuell zur Therapie der Wahl. Außerdem stehen alternativ Leflunomid, Hydrochloroquin, Mycophenolsäure und Cyclophosphamid zur Verfügung. In den letzten Jahren haben zunehmend auch immunmodulatorische Medikamente an Bedeutung gewonnen. Insbesondere die TNF- α -Antagonisten Adalimumab und Infliximab weisen eine gute Wirksamkeit bei therapierefraktären und chronischen Verläufen sowie bei Beteiligung des zentralen Nervensystems und der Augen auf [11, 52, 53, 54, 55]. Ebenso weisen einige Studien auf gute Effekte bei persistierender Fatigue und auf eine Verbesserung der Kognition unter Anti-TNF- α hin [56].

2 Zielstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine Patientengruppe von 80 Patienten mit einer sarkoidoseähnlichen Erkrankung zu charakterisieren. Im Mittelpunkt der Analyse standen die sarkoidosetypischen klinischen Symptome Husten, Dyspnoe und Fatigue sowie die Erhöhung der CD4+/CD8+-Ratio in der BAL bei gleichzeitig fehlenden radiologischen und histologischen Veränderungen.

Hierbei fanden folgende Fragen besondere Berücksichtigung:

1. Stellen die Symptome Fatigue, Dyspnoe und Husten die zentralen klinischen Charakteristika dieses Krankheitsbildes dar? Korrelieren die klinischen Symptome Husten und Dyspnoe mit den lungenfunktionellen Veränderungen?
2. Ist die sarkoidoseähnliche Erkrankung mit einer erhöhten CD4+/CD8+-Ratio in der BAL vergesellschaftet? Existiert eine Korrelation zur klinischen Trias Dyspnoe, Husten und Fatigue?
3. Kann unter einer medikamentösen Therapie, die in Anlehnung an die für die Behandlung einer Sarkoidose bestehenden Empfehlungen erfolgt, eine Regredienz der Symptome erzielt werden? Wie ausgeprägt ist der Therapiewunsch?
4. Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der führenden klinischen Symptomatik, den Lungenfunktionsparametern und dem Therapiewunsch?

3 Material und Methodik

3.1 Aufbau der Analyse

Bei der vorliegenden Analyse handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von Patientenakten hinsichtlich der klinischen Beschwerden, der Bodyplethysmographie, der thorakalen Bildgebung, der CD4+/CD8+-Ratio in der BAL und der Therapie einer Patientengruppe, die sich zwischen Januar 2010 und April 2013 erstmals im medizinischen Versorgungszentrum des Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dörlau unter dem Verdacht auf eine sarkoidoseähnliche Erkrankung vorstellte. Im Beobachtungszeitraum von Januar 2010 bis April 2013 wurde zudem das jeweilige Therapieansprechen dokumentiert. In der Analyse erfolgte die Einteilung der Patienten in zwei Kerngruppen, wobei der Kerngruppe 1 die Patienten mit dem Röntgenstadium 0 und der Kerngruppe 2 die Patienten mit den Röntgenstadien I bis IV zugeordnet wurden. Innerhalb der beiden Kerngruppen wurden die Items klinische Beschwerden, CD4+/CD8+-Ratio in der BAL, bodyplethysmographische Befunde, Therapiewunsch bzw. Therapieansprechen und – sofern erfolgt – histologische Ergebnisse von bronchoskopisch entnommenen Biopsien analysiert. Nachfolgend fand außerdem eine Prüfung der Abhängigkeit einzelner Items voneinander statt.

3.2 Patienten

Im Zeitraum von Januar 2010 bis April 2013 wurden die Daten aller Patienten analysiert, die sich unter dem Verdacht auf eine sarkoidoseähnliche Erkrankung im medizinischen Versorgungszentrum des Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dörlau erstmals vorstellten. Patienten mit nur unvollständigen Befunden wurden von der Analyse ausgeschlossen. Die Anonymisierung der Patienten erfolgte anhand deren Initialen.

3.3 Kerngruppen

Die untersuchten Patienten wurden 2 Kerngruppen zugeordnet. Kerngruppe 1 kennzeichnet das Röntgenstadium 0, Kerngruppe 2 die Röntgenstadien I–IV.

3.4 Items

Die Analyse innerhalb der beiden Kerngruppen erfolgte mit Hilfe folgender Items:

1. Geschlecht
2. Klinische Symptomatik mit den Schwerpunkten Fatigue, Husten und Dyspnoe
3. Vitalkapazität (VC)
4. Histologie, sofern erfolgt

5. CD4+/CD8+-Ratio in der bronchoalveolären Lavage
6. Therapiewunsch und Therapieansprechen

Die Items wurden zunächst einzeln ausgewertet. Anschließend erfolgte die Prüfung von bestehenden Abhängigkeiten zwischen den Items Fatigue, Husten, Dyspnoe, Vitalkapazität, CD4+/CD8+-Ratio und Therapiewunsch innerhalb der Kerngruppe.

3.4.1 Item Geschlecht

In Kerngruppe 1 wurden beide Geschlechter hinsichtlich bestimmter klinischer Symptome und Funktionsparameter getrennt voneinander betrachtet und analysiert. In Kerngruppe 2 wurde aufgrund der niedrigen Patientenzahl auf eine geschlechtsspezifische Analyse verzichtet.

3.4.2 Item Klinische Symptomatik

Hinsichtlich der klinischen Symptomatik spielten in der Patientenanalyse Husten und Dyspnoe eine zentrale Rolle, welche im Rahmen der Anamneseerhebung erfragt wurden. Die Schweregradeinteilung der Fatigue-Symptomatik erfolgte mit Hilfe der modifizierten Fatigue Impact Scale (MFIS), einem Assessment zur Erfassung von Fatigue. Von den Mitgliedern der „Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines“ 1998 als Kurzform der Fatigue Impact Scale (FIS) entwickelt, wurde die MFIS ursprünglich zur Evaluierung von Fatigue bei Multiple Sklerose Patienten etabliert. Sie besteht aus 21 Items, welche den Domänen physische (Item 4, 6, 7, 10, 13, 14, 17, 20, 21), kognitive (Item 1, 2, 3, 5, 11, 12, 15, 16, 18, 19) und psychosoziale (Item 8, 9) Funktion zugeordnet werden. Der MFIS beinhaltet folgende Items:

Aufgrund meiner Erschöpfung der letzten vier Wochen...

1. ...war ich weniger aufmerksam.
2. ...hatte ich Schwierigkeiten, über längere Zeit Dinge zu verfolgen.
3. ...war ich nicht in der Lage, klar zu denken.
4. ...war ich ungeschickt und unkoordiniert.
5. ...war ich vergesslich.
6. ...musste ich meine körperliche Betätigung einschränken.
7. ...war ich wenig motiviert, Sachen, die mit körperlicher Anstrengung verbunden sind, zu tun.
8. ...war ich wenig motiviert, an sozialen Aktivitäten teilzunehmen.
9. ...war ich limitiert, Sachen außer Haus zu tun.
10. ...hatte ich Schwierigkeiten, körperliche Anstrengungen über längere Zeit durchzuhalten.
11. ...hatte ich Schwierigkeiten, Entscheidungen zu treffen.
12. ...war ich wenig motiviert, Sachen zu tun, bei denen ich mich konzentrieren muss.

13. ...habe ich mich schwach gefühlt.
14. ...habe ich mich körperlich nicht wohl gefühlt.
15. ...hatte ich Schwierigkeiten, Sachen, bei denen ich mich konzentrieren musste, zu beenden.
16. ...hatte ich Schwierigkeiten, meine Gedanken zu Hause oder bei der Arbeit zusammenzuhalten.
17. ...war ich nicht in der Lage, Dinge, die körperliche Anstrengung erfordern, zu beenden.
18. ...war mein Denken verlangsamt.
19. ...hatte ich Schwierigkeiten, mich zu konzentrieren.
20. ...habe ich meine körperliche Aktivität eingeschränkt.
21. ...habe ich häufige oder längere Pausen gebraucht.

Die Beantwortung der Aussagen erfolgt mit Hilfe von Abstufungen, denen jeweils eine bestimmte Punktzahl zugeordnet wird:

- „Nie“ entspricht 0 Punkten
- „Selten“ entspricht 1 Punkt
- „Manchmal“ entspricht 2 Punkten
- „Häufig“ entspricht 3 Punkten
- „Fast immer“ entspricht 4 Punkten

Die erreichten Punkte werden addiert, sodass die maximal erreichbare Punktzahl bei 84 Punkten liegt. Bei der Auswertung der MFIS gilt: Je höher die Gesamtpunktzahl, desto schwergradiger ist die Fatigue. Bei einer Gesamtpunktzahl von mindestens 38 Punkten wird laut aktueller Studienlage von einer klinisch relevanten Fatigue-Symptomatik gesprochen. Dieser Wert wurde daher der vorliegenden Analyse zur Differenzierung zwischen Vorhandensein von Fatigue und fehlender Fatigue-Symptomatik zugrunde gelegt [49, 50, 51].

3.4.3 Item Vitalkapazität

Zur Bestimmung der Vitalkapazität kam überwiegend die Bodyplethysmographie zur Anwendung. In einigen wenigen Fällen wurde lediglich eine Spirometrie durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte standardisiert mit Hilfe des Master Screen Body der Firma Jaeger. In der Auswertung der Bodyplethysmographie der untersuchten Patientengruppe wurden zunächst die totale Lungkapazität und die Vitalkapazität berücksichtigt. Da sich in der lungenfunktionellen Verlaufskontrolle der Sarkoidose die Vitalkapazität und die Diffusionskapazität bewährt haben, flossen in die Analyse lediglich die Ergebnisse der Vitalkapazität ein. Der Cut-off-Wert für eine normale Vitalkapazität wurde bei 85% vom Soll festgelegt. Lagen die Ergebnisse der Vitalkapazität unter 85% vom Soll, galt die Vitalkapazität als erniedrigt [27, 57]. Die

Diffusionskapazität wurde in der untersuchten Patientengruppe nicht bei allen Patienten bestimmt, sodass sie in der Auswertung nicht mitberücksichtigt werden konnte.

3.4.4 Item Histologie

Bei sichtbaren radiologischen Veränderungen, also bei den Patienten mit den Röntgenstadien I bis IV, wurde in den meisten Fällen eine Histologie angestrebt. Die Probenentnahme erfolgte mittels fiberoptischer Bronchoskopie in flexibler Technik (Bronchoskop BF Type 1T180 Olympus Evis Exera II, Firma Olympus). Nach lokaler Rachenanästhesie mit Lidocain-Pumpspray, nach Applikation von 3 bis 5 mg Midazolam im Falle einer gewünschten Sedierung, sowie nach Lokalanästhesie des Bronchialsystems mit Lidocain wurden Schleimhautbiopsien bzw. transbronchiale Lungenbiopsien im Bereich der radiologisch gesehenen Veränderungen entnommen. Bei vergrößerten mediastinalen Lymphknoten erfolgte zudem in einigen Fällen die ultraschallgestützte transbronchiale Nadelaspirationen aus den auffälligen Lymphknoten mittels EBUS-Bronchoskop (BF Type UC 180F Olympus EUS Exera EU, Firma Olympus) in flexibler Technik. Die histologische Auswertung der Biopsien führte das Institut für Pathologie des Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dörlau durch. Bei fehlenden radiologischen Veränderungen, also bei Patienten mit dem Röntgenstadium 0, wurde nach Abwägen von periinterventionellem Risiko und zu erwartendem diagnostischen Nutzen bezüglich einer eventuellen Therapieentscheidung zumeist auf eine histologische Probenentnahme verzichtet.

3.4.5 Item CD4+/CD8+-Ratio in der bronchoalveolären Lavage

Die fiberoptische Bronchoskopie in flexibler Technik kam außerdem zur Gewinnung der bronchoalveolären Lavage (BAL) zum Einsatz. Die Vorbereitung des Patienten, die Lokalanästhesie und die Sedierung erfolgten analog zu 3.4.4. Zur Durchführung der BAL wurde das Bronchoskop in einem Subsegmentbronchus in Wedge-Position gebracht. Um eine möglichst hohe Recovery zu erzielen, wählte der Untersucher bei fehlenden radiologischen Veränderungen einen Subsegmentbronchus des Mittellappens. Bei auffälligen radiologischen Veränderungen wurde die BAL im Bereich des entsprechenden Lungensegmentes durchgeführt. Zur Vermeidung von Kontaminationen erfolgte eine Vorspülung mit insgesamt 60 ml 0,9%iger steriler Kochsalzlösung. Für die eigentliche BAL wurden insgesamt 60–80 ml 0,9%iger steriler Kochsalzlösung in 20-ml-Fraktionen instilliert, die in eine an der Absaugung des Bronchoskops angebrachte sterile Probenfalle möglichst vollständig abgesaugt wurden. Für die Analyse der BAL war eine Recovery von mindestens 35–40 ml notwendig. Nach Untersuchungsende wurden die kühl gelagerten Proben umgehend an das Institut für Medizinische Immunologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg versandt. Dort erfolgte nach Filtration und

Zentrifugation der BAL die Leukozytentypisierung des Zentrifugats mittels Durchflusszytometrie (BD FACS Calibur, Firma BD Biosciences). Bei der Auswertung der Patientendaten lag der Schwerpunkt insbesondere auf der CD4+/CD8+-Ratio in der BAL. Als Normwert wird für die CD4+/CD8+-Ratio ein Wert zwischen 0,9 und 2,5 angegeben [29]. Ein erhöhter Lymphozytenanteil in der BAL wurde bei fast allen untersuchten Patienten dokumentiert. In der Einzelauswertung der Items fand dieser daher keine Berücksichtigung.

3.4.6 Item Therapiewunsch und Therapieansprechen

Die Patienten wurden außerdem hinsichtlich ihres Therapiewunsches analysiert. Bei bestehendem Therapiewunsch fanden in der Auswertung auch die Anzahl der verschiedenen medikamentösen Therapien und deren Einfluss auf die klinischen Beschwerden zum Ende des Beobachtungszeitraumes Berücksichtigung.

3.5 Datenanalyse

Die Analyse der Patientendaten und die nachfolgende Prüfung der Abhängigkeit einzelner Items voneinander erfolgte mit Hilfe des Computerprogramms Microsoft Office Excel in den Versionen 2007 und 2010.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

Im Zeitraum von Januar 2010 bis April 2013 stellten sich insgesamt 114 Patienten erstmals unter dem Verdacht auf eine sarkoidoseähnliche Erkrankung im MVZ des Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dörlau vor. 84 Patienten wiesen ein Röntgenstadium 0 auf und wurden in der Analyse der Kerngruppe 1 zugeordnet. Bei 30 Patienten imponierte ein Röntgenstadium I bis IV, sodass entsprechend die Zuordnung zu Kerngruppe 2 erfolgte. Insgesamt 7 Patienten, davon 4 aus Kerngruppe 1 und 3 aus Kerngruppe 2, wiesen unvollständige Daten auf und wurden von der Analyse ausgeschlossen. In der Datenanalyse fanden somit insgesamt 107 Patienten Berücksichtigung, wovon 78 weiblich und 29 männlich waren. Das Durchschnittsalter betrug 54,1 Jahre.

4.2 Kerngruppe 1

In Kerngruppe 1 wurden die Daten von insgesamt 80 Patienten mit dem Röntgenstadium 0 analysiert. Darunter waren 58 weibliche und 22 männliche Patienten. Die Datenanalyse erfolgte zunächst hinsichtlich der klinischen Symptome Dyspnoe, Husten und Fatigue, wobei die MFIS als Assessment für die Beurteilung von Fatigue diente. Dyspnoe und Husten wurden anamnestisch erhoben. Zudem erfolgte die Bestimmung der Vitalkapazität als Maß für die lungenfunktionelle Einschränkung. Die Auswertung der bronchoalveolären Lavage diente der Einschätzung, inwieweit eine über der Norm liegende CD4+/CD8+-Ratio mit dem Krankheitsbild einer sarkoidoseähnlichen Erkrankung vergesellschaftet ist. Außerdem berücksichtigte die Analyse Therapiewunsch und Therapieerfolg im Beobachtungszeitraum von Januar 2010 bis Juni 2013. Im Anschluss an die Datenanalyse und Auswertung der einzelnen Items wurden deren Abhängigkeit voneinander geprüft beziehungsweise geschlechtsspezifische Unterschiede herausgearbeitet.

4.2.1 Analyse der klinischen Symptome Husten und Dyspnoe

Bezüglich des klinischen Symptoms Husten gaben 52 Patienten (65%) anamnestisch Husten an, 28 Patienten (35%) negierten hingegen Husten bei der Erstvorstellung (Abb. 1). Dyspnoe beklagten 41 Patienten (51%), 39 Patienten (49%) gaben keine Dyspnoe an (Abb. 2). Mindestens eines der beiden Symptome wurde bei 72 Patienten (90%) beobachtet. Entsprechend hatten 8 Patienten (10%) bei Erstvorstellung weder Husten noch Dyspnoe (Abb. 3).

Hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Unterschiede wurde bei 51 der analysierten Patientinnen (88%) Husten und/oder Dyspnoe beobachtet (Abb. 4). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch bei den männlichen Patienten. 21 Männer (95%) klagten bei Erstvorstellung über Husten und/oder Dyspnoe (Abb. 5).

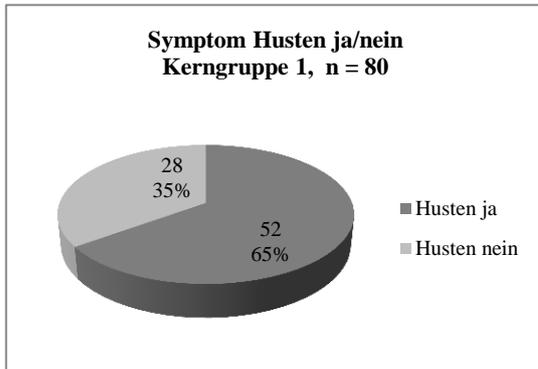


Abb. 1

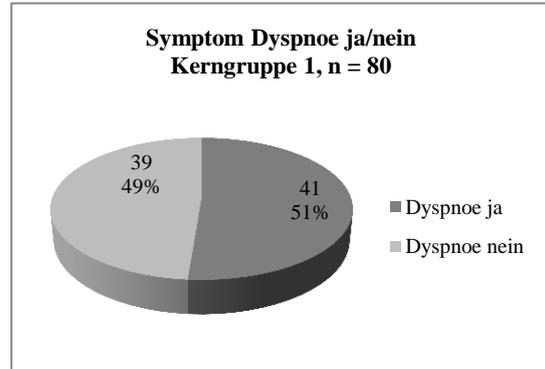


Abb. 2

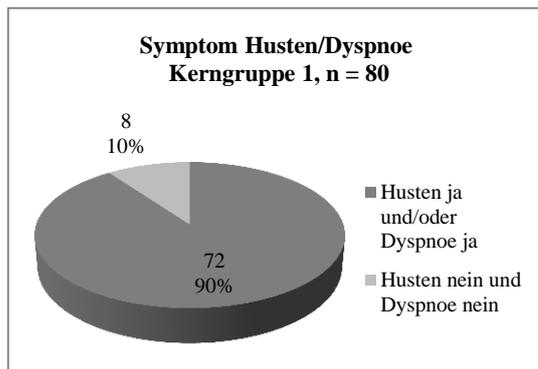


Abb. 3

Abb. 1–3: Ergebnisse klinische Symptome Husten und Dyspnoe, Kerngruppe 1

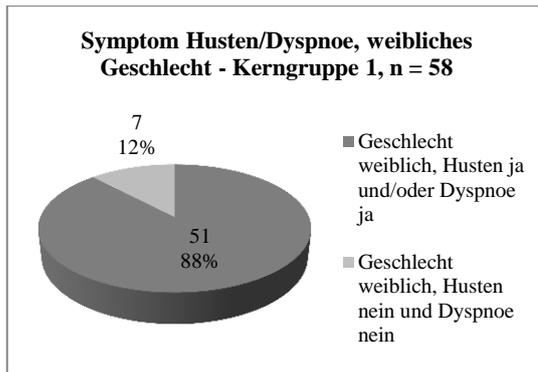


Abb. 4

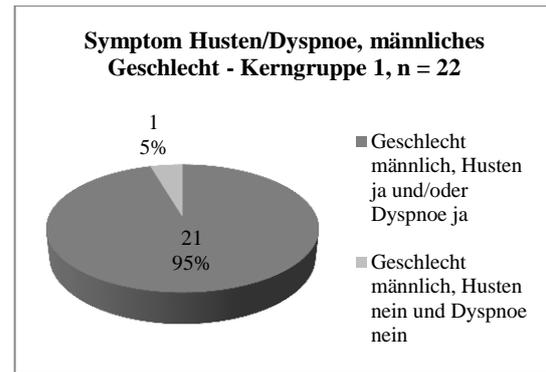


Abb. 5

Abb. 4–5: Geschlechtsspezifische Unterschiede klinische Symptome Husten und Dyspnoe, Kerngruppe 1

4.2.2 Analyse des klinischen Symptoms Fatigue

Als Maß für das Vorhandensein von Fatigue diente der MFIS-Fragebogen, den jeder Patient bei Erstvorstellung beantwortete. Der Cut-off-Wert für Fatigue wurde für eine Gesamtpunktzahl ab 38 Punkten festgelegt [50, 51]. Die durchschnittlich erreichte Gesamtpunktzahl aller untersuchten Patienten der Kerngruppe 1 lag mit 41 Punkten deutlich über der Norm. Dementsprechend erreichten bzw. überschritten in der Einzelauswertung 49 Patienten den Cut-off-Wert von 38 Punkten. Prozentual litten somit 61% aller untersuchten Patienten der Kerngruppe 1 bei Erstdiagnose unter Fatigue. Die restlichen 31 Patienten (39%) wiesen mit einer Gesamtpunktzahl von unter 38 Punkten bei Erstdiagnose keine Fatigue-Symptomatik auf (Abb. 6).

Die Analyse der geschlechtsspezifischen Unterschiede zeigte bei 66% der Patientinnen (n = 38) eine erhöhte MFIS (Abb. 7), während bei den Männern lediglich 50% (n = 11) unter Fatigue litten (Abb. 8).

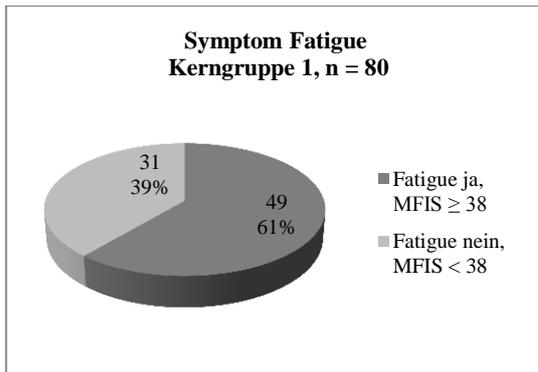


Abb. 6

Abb. 6: Ergebnisse Symptom Fatigue, Kerngruppe 1

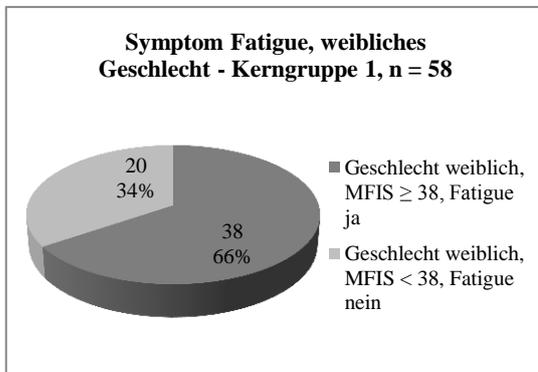


Abb. 7

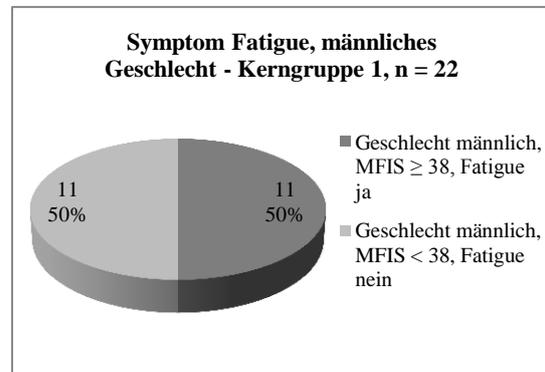


Abb. 8

Abb. 7–8: Geschlechtsspezifische Unterschiede Symptom Fatigue, Kerngruppe 1

4.2.3 Verhältnis zwischen den klinischen Symptomen Husten, Dyspnoe und Fatigue

Bei der Betrachtung des Verhältnisses der drei klinischen Symptome untereinander gaben 41 Patienten (51%) bei Erstdiagnose Husten und/oder Dyspnoe, sowie Fatigue an. 31 Patienten (39%) klagten über Husten und/oder Dyspnoe, hatten jedoch keine Fatigue-Symptomatik. Lediglich 8 Patienten (10%) verneinten Dyspnoe bzw. Husten, litten jedoch unter Fatigue. Zusammenfassend gaben alle Patienten bei Erstvorstellung mindestens eines der klinischen Symptome Husten, Dyspnoe und Fatigue an (Abb. 9).

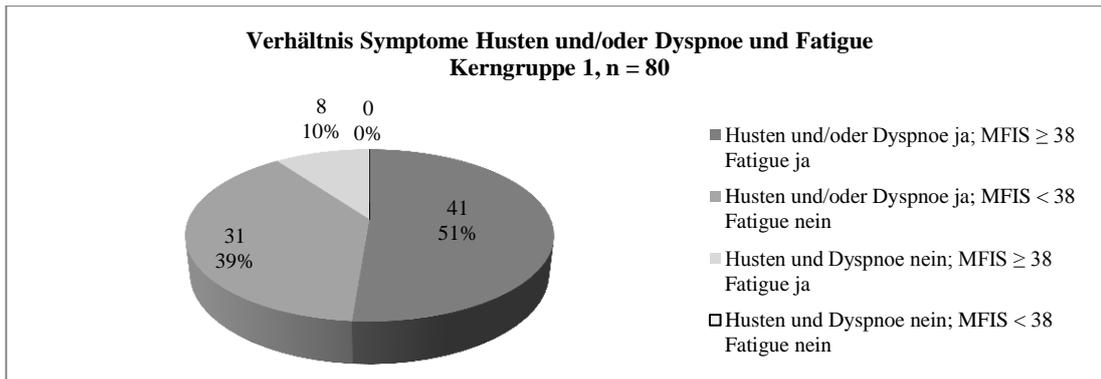


Abb. 9

Abb. 9: Verhältnis der Symptome Husten, Dyspnoe und Fatigue, Kerngruppe 1

4.2.4 Analyse der Vitalkapazität als Maß für die lungenfunktionelle Einschränkung

Die Analyse der Vitalkapazität diente zur Abschätzung der lungenfunktionellen Veränderungen der untersuchten Patientengruppe. In Hinblick auf die klinisch führenden Symptome Husten und Dyspnoe wäre eine deutliche Einschränkung der Lungenfunktion denkbar. Allerdings lag der Mittelwert der Vitalkapazität aller untersuchten Patienten der Kerngruppe 1 bei 100% vom Soll. Dies spiegelte sich auch in der Einzelauswertung wider. Hier imponierte bei nur 16 Patienten (20%) eine erniedrigte Vitalkapazität, wobei der Cut-off-Wert für eine normale Vitalkapazität bei mindestens 85% vom Soll lag [27, 57]. Bei 64 Patienten (80%) fand sich bei Erstdiagnose eine normale Vitalkapazität (Abb. 10).

88% der untersuchten Frauen (n = 51) wiesen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine normale Vitalkapazität auf. Nur 12% der Patientinnen (n = 7) hatten eine eingeschränkte Vitalkapazität (Abb. 11). Im Unterschied hierzu zeigte sich zumindest bei 41% der untersuchten Männer (n = 9) eine erniedrigte Vitalkapazität. Bei 59% der männlichen Patienten (n = 13) lag die Vitalkapazität im Normbereich (Abb. 12).

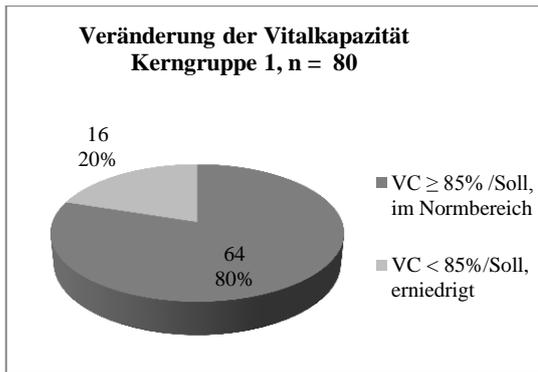


Abb. 10

Abb. 10: Veränderung der Vitalkapazität, Kerngruppe 1

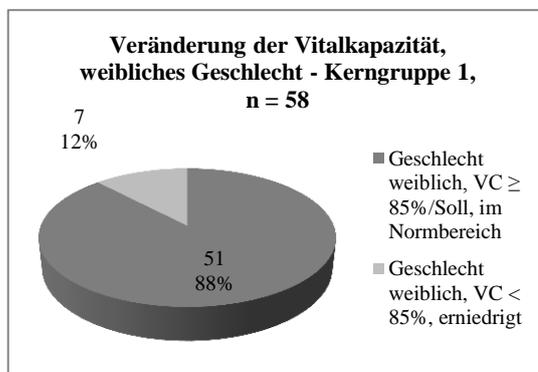


Abb. 11

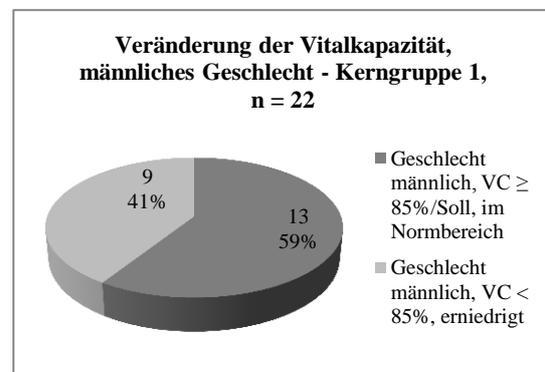


Abb. 12

Abb. 11–12: Geschlechtsspezifische Veränderung der Vitalkapazität, Kerngruppe 1

4.2.5 Analyse der histologischen Veränderungen

Da die Patienten der Kerngruppe 1 allesamt ein Röntgenstadium 0 aufwiesen, wurde nach Abwägen von periinterventionellem Risiko und zu erwartendem Nutzen bezüglich einer Therapieentscheidung überwiegend auf eine histologische Sicherung verzichtet, sodass bei 77 Patienten (96%) der Kerngruppe 1 entweder das histologische Ergebnis hinsichtlich sarkoidosetypischer Läsionen negativ ausfiel (n = 8) oder aber ganz auf eine Biopsie verzichtet wurde (n = 69). Nur 3 Patienten (4%) wiesen nicht-verkäsende epitheloidzellige Granulome in den entnommenen Biopsien auf (Abb. 13).

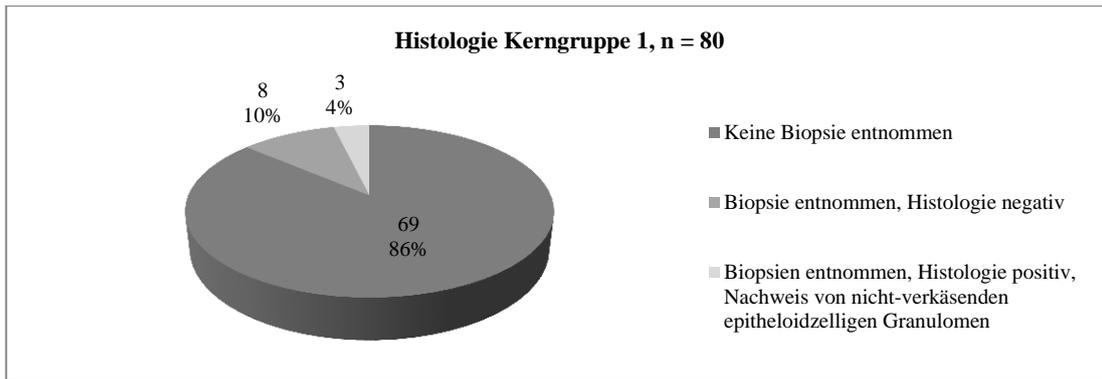


Abb. 13

Abb. 13: Ergebnisse histologische Sicherung, Kerngruppe 1

4.2.6 Analyse der CD4+/CD8+-Ratio in der bronchoalveolären Lavage

Die Bestimmung der CD4+/CD8+-Ratio erfolgte mittels Leukozytentypisierung in der bronchoalveolären Lavage. Der Normbereich für die CD4+/CD8+-Ratio liegt zwischen 0,9 und 2,5 [29]. Diesen überschritten alle Patienten der Kerngruppe 1 oder lagen zumindest im oberen Normbereich, sodass in der vorliegenden Analyse nochmals eine Unterscheidung zwischen erhöhter und stark erhöhter CD4+/CD8+-Ratio erfolgte. Bei einem Wert bis 3,9 galt die Ratio als erhöht. Ab einem Wert von mindestens 4 wurde von einer starken Erhöhung der CD4+/CD8+-Ratio gesprochen. Gleichzeitig boten fast alle Patienten eine lymphozytäre BAL. In der Einzelauswertung fand dieser Aspekt daher keine Berücksichtigung.

Bei 33 der untersuchten Patienten (41%) wurde eine CD4+/CD8+-Ratio bis 3,9 dokumentiert. Die restlichen 47 Patienten (59%) wiesen eine Ratio von mindestens 4 auf (Abb. 14).

In Hinblick auf die Analyse der geschlechtsspezifischen Unterschiede imponierte bei beiden Geschlechtern exakt die gleiche prozentuale Verteilung (Abb. 15–16) wie bei der gemeinsamen Analyse beider Geschlechter (Abb. 14).

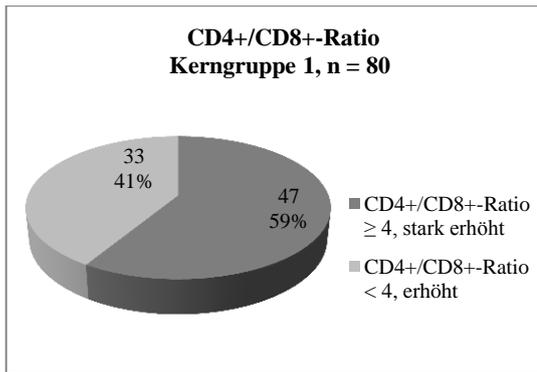


Abb. 14

Abb. 14: CD4+/CD8+-Ratio in der bronchoalveolären Lavage, Kerngruppe 1

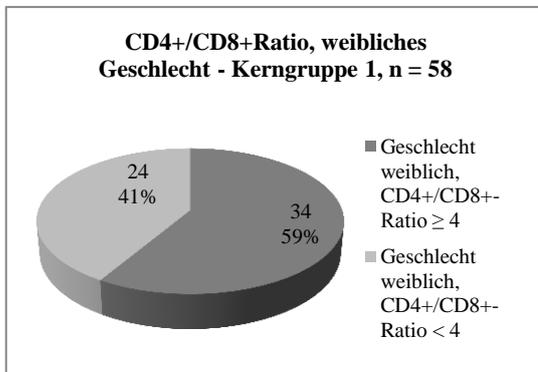


Abb. 15

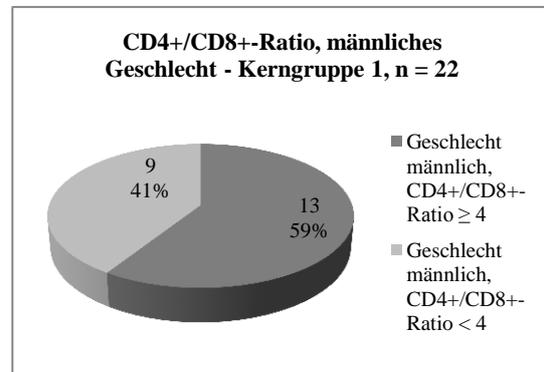


Abb. 16

Abb. 15–16: Geschlechtsspezifische Unterschiede der CD4+/CD8+-Ratio in der bronchoalveolären Lavage, Kerngruppe 1

4.2.7 Analyse des Therapiewunsches bzw. des Therapieerfolges

Die medikamentöse Therapie erfolgte in Anlehnung an die Therapie der Sarkoidose, sodass im Falle einer medikamentösen Therapie zunächst Prednisolon topisch oder systemisch zur Anwendung kam. Bei Nichtansprechen wurde im Falle einer Fortführung der Therapie additiv mit Azathioprin behandelt. Alternativ erfolgte aber auch die Verordnung des TNF- α -Antagonisten Adalimumab (Humira) oder die Therapie mit Mycophenolsäure (CellCept).

In der untersuchten Patientengruppe wurden 63 Patienten (79%) einer medikamentösen Therapie zugeführt. Entsprechend 17 Patienten (21%) erhielten keine medikamentöse Therapie. Von den 63 behandelten Patienten profitierten 51 (81%) von der Therapie. Bei 12 Patienten (19%) zeigte sich auch nach mehreren Therapielinien keine deutliche Besserung der klinischen Symptomatik (Abb. 17–18). Ähnliche Ergebnisse zeigte auch die Analyse der Unterschiede zwischen Männern und Frauen: 79% der Frauen (n = 46) und 77% der Männer (n = 17)

erhielten eine Therapie. Hiervon profitierten 80 % der behandelten Frauen (n = 37) und 82% der behandelten Männer (n = 14) (Abb. 19–22).

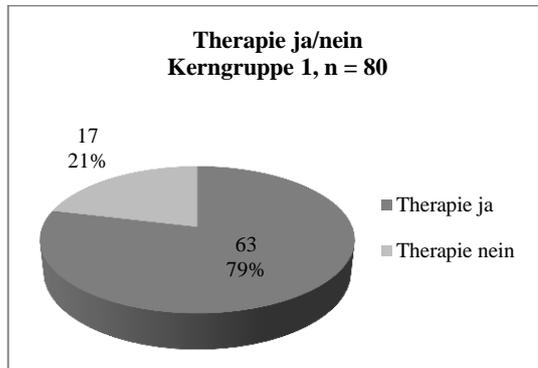


Abb. 17

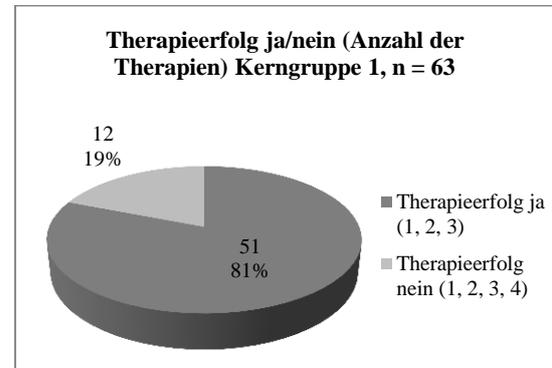


Abb. 18

Abb. 17–18: Medikamentöse Therapie und Therapieerfolg, Kerngruppe 1

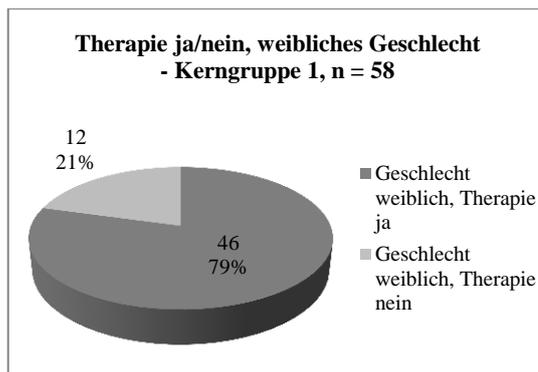


Abb. 19

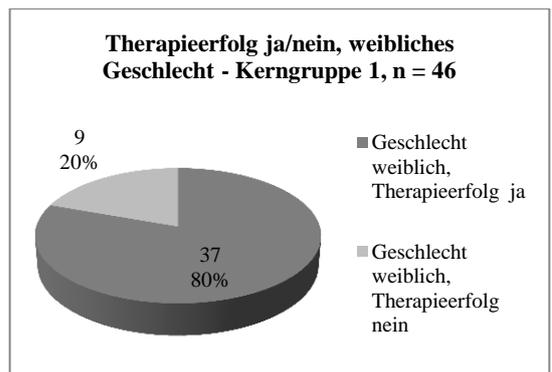


Abb. 20

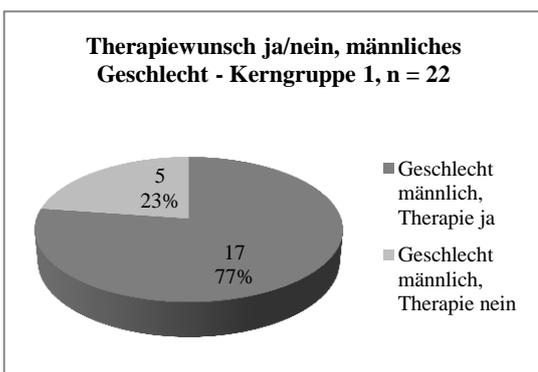


Abb. 21

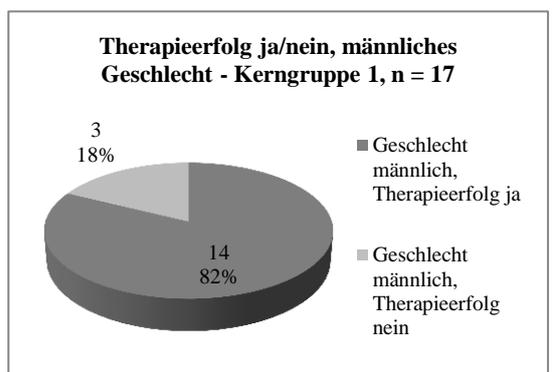


Abb. 22

Abb. 19–22: Geschlechtsspezifische Unterschiede in der medikamentösen Therapie und hinsichtlich des Therapieerfolges, Kerngruppe 1

4.2.8 Abhängigkeit der klinischen Symptome Husten und Dyspnoe von der Vitalkapazität

Ergänzend erfolgte eine Untersuchung hinsichtlich eines bestehenden Zusammenhanges zwischen den klinischen Symptomen Dyspnoe und Husten und der Einschränkung der Vitalkapazität (VC). Dabei imponierte bei 58 Patienten (72%), die mindestens eines der beiden Symptome Husten bzw. Dyspnoe angaben, eine normale VC $\geq 85\%$. Nur 14 Patienten (17%) mit klinischen Symptomen hatten eine erniedrigte VC $< 85\%$. Lediglich bei 2 Patienten (3%), die Husten und Dyspnoe negierten, zeigte sich eine normale VC. 6 Patienten (8%), die Husten und Dyspnoe negierten, zeigte sich eine erniedrigte VC (Abb. 23).

Hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Unterschiede gaben 78% der Frauen (n = 45) und 59% der Männer (n = 13) Dyspnoe bzw. Husten an, ohne jedoch eine Einschränkung der VC zu haben. Bei 10% der Frauen (n = 6) und 36% der Männer (n = 8) ließ sich bei gleichzeitig bestehenden, klinischen Symptomen eine erniedrigte VC dokumentieren. Wiederum 10% der Frauen (n = 6) und kein Mann hatten bei fehlenden klinischen Symptomen eine normale VC. Eine erniedrigte VC bei fehlenden klinischen Symptomen imponierte bei 2% der Frauen (n = 1) und bei 5% der Männer (n = 1) (Abb. 24–25).

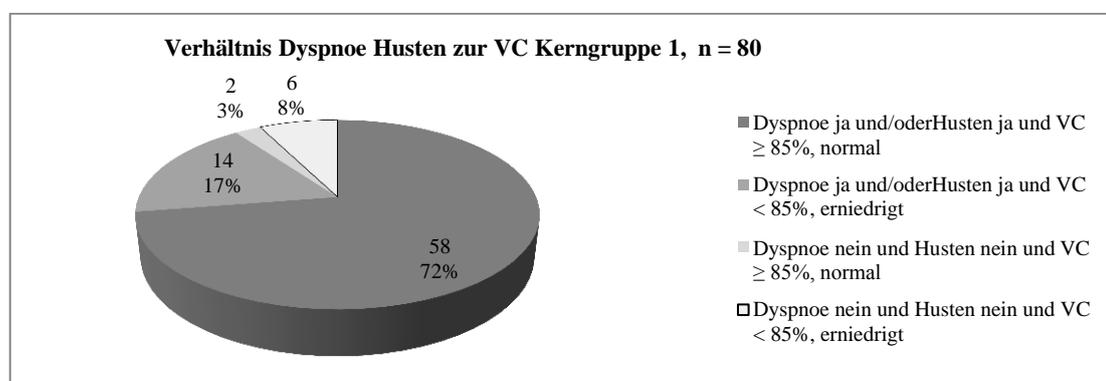


Abb. 23

Abb. 23: Verhältnis Husten und Dyspnoe zur Vitalkapazität, Kerngruppe 1

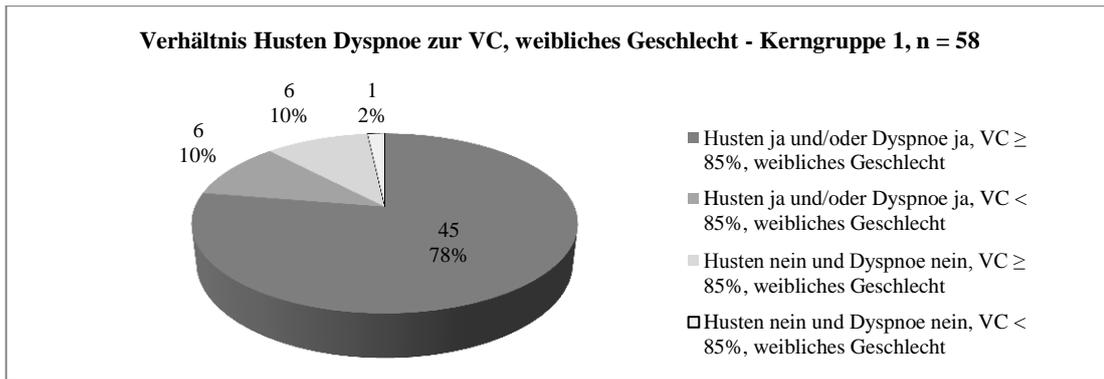


Abb. 24

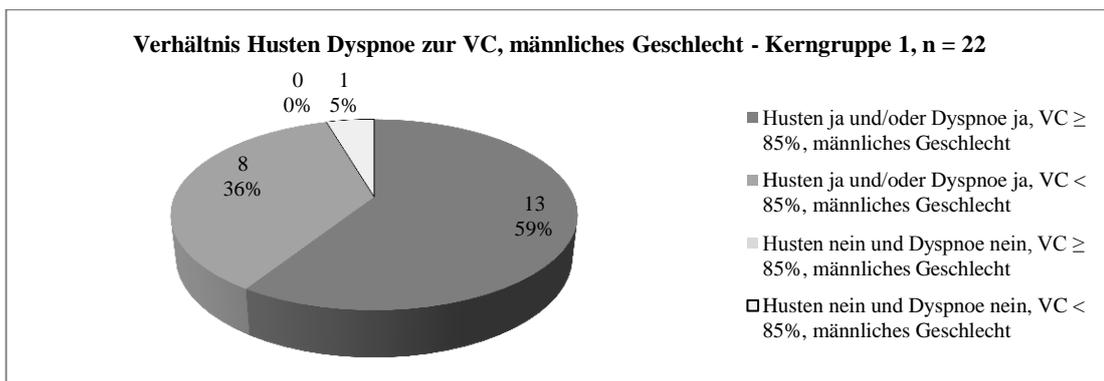


Abb. 25

Abb. 24–25: Geschlechtsspezifische Unterschiede des Verhältnisses der Symptome Husten und Dyspnoe zur Vitalkapazität, Kerngruppe 1

4.2.9 Verhältnis zwischen den klinischen Symptomen Husten, Dyspnoe und Fatigue und der CD4+/CD8+-Ratio in der bronchoalveolären Lavage

31% (n = 25) der Patienten, die bei Erstdiagnose Husten und/oder Dyspnoe sowie einen erhöhten Fatigue-Score ≥ 38 angaben, wiesen eine CD4+/CD8+-Ratio ≥ 4 auf. 20% der Patienten (n = 16) klagten über Husten bzw. Dyspnoe sowie über Fatigue, hatten jedoch eine CD4+/CD8+-Ratio < 4 . Eine CD4+/CD8+-Ratio ≥ 4 sowie Husten und/oder Dyspnoe bei allerdings normalem Fatigue-Score < 38 imponierte bei 16% der Patienten (n = 13). 5% der Patienten (n = 4), die Husten und Dyspnoe negierten, aber über Fatigue klagten, wiesen eine CD4+/CD8+-Ratio ≥ 4 auf. Eine CD4+/CD8+-Ratio < 4 bei klinisch bestehender Fatigue ohne Hinweis auf Husten oder Dyspnoe fand sich bei 5% der untersuchten Patienten (n = 4). Eine erhöhte oder stark erhöhte CD4+/CD8+-Ratio ohne klinische Symptomatik wies kein Patient auf (Abb. 26).

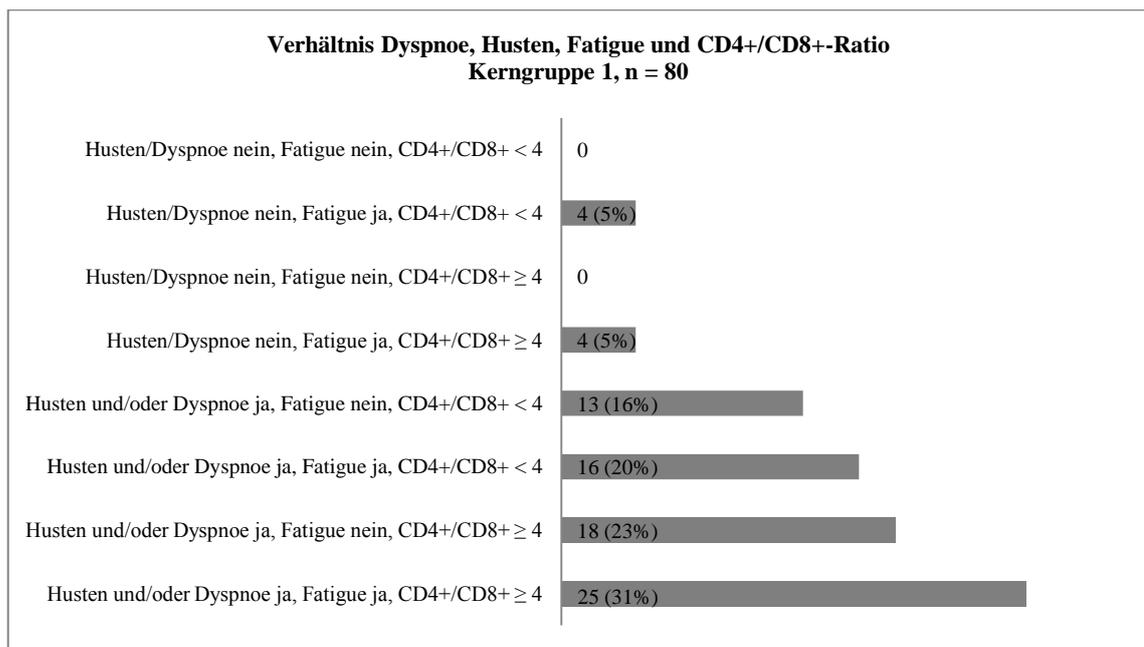


Abb. 26

Abb. 26: Verhältnis zwischen den klinischen Symptomen Husten, Dyspnoe, Fatigue und der CD4+/CD8+-Ratio in der bronchoalveolären Lavage, Kerngruppe 1

4.2.10 Abhängigkeit des Therapiewunsches von den klinischen Symptomen Husten, Dyspnoe und Fatigue

Inwieweit die An- bzw. Abwesenheit von klinischen Symptomen den Therapiewunsch beeinflussten, zeigt die nachfolgende Abb. 27. Dabei litten 37 der untersuchten Patienten (47%) unter Husten, Dyspnoe und Fatigue und wurden dementsprechend einer medikamentösen Therapie zugeführt. 3 Patienten (4%) klagten über Dyspnoe, Husten und Fatigue, wünschten jedoch keine medikamentöse Therapie. Eine medikamentöse Therapie erhielten 19 Patienten (24%), die Husten und Dyspnoe hatten, wo jedoch der Fatigue-Score im Normbereich lag. Hingegen lehnten 12 Patienten (15%), die ebenfalls ausschließlich Husten und Dyspnoe angaben, eine Therapie ab. Einen Therapiewunsch bei erhöhter Fatigue und fehlender Dyspnoe bzw. Husten hatten 6 der untersuchten Patienten (8%). Gegen eine Therapie entschied sich ein Patient (2%) mit der gleichen klinischen Konstellation.

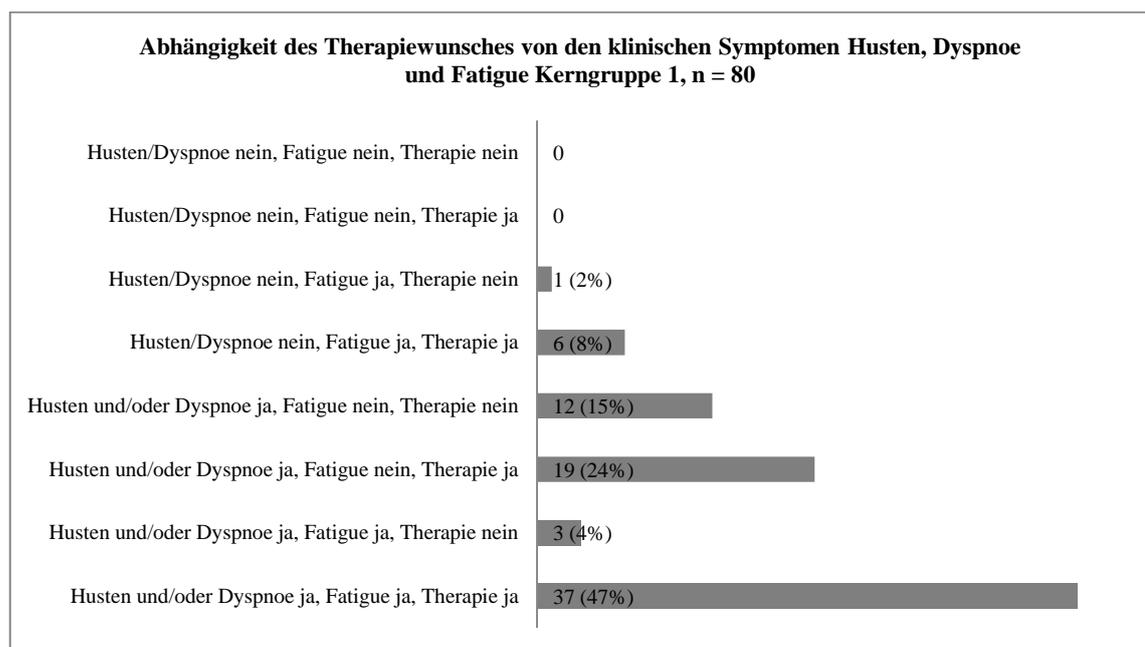


Abb. 27

Abb. 27: Abhängigkeit des Therapiewunsches von den klinischen Symptomen Husten, Dyspnoe und Fatigue, Kerngruppe 1

4.3 Kerngruppe 2

Der Kerngruppe 2 wurden insgesamt 27 Patienten mit den Röntgenstadien I–IV zugeordnet. Hierunter befanden sich 20 Frauen und 7 Männer. Abb. 28 zeigt die Verteilung der Röntgenstadien. Analog zu Kerngruppe 1 wurden zunächst die Items einzeln ausgewertet und anschließend Abhängigkeiten einzelner Items voneinander geprüft. Auf eine geschlechtsspezifische Analyse wurde aufgrund der niedrigen Patientenzahl verzichtet.

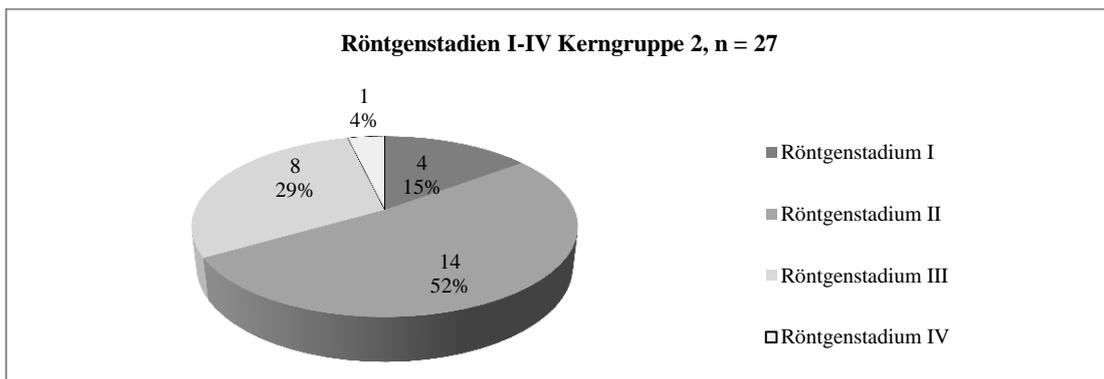


Abb. 28

Abb.28: Verteilung der Röntgenstadien, Kerngruppe 2

4.3.1 Analyse der klinischen Symptome Husten und Dyspnoe

Husten gaben bei Erstvorstellung 11 Patienten (41%) an. 16 Patienten (59%) verneinten hingegen Husten (Abb. 29). 14 Patienten (52%) klagten über Dyspnoe, während die restlichen 13 Patienten (48%) diesbezüglich unauffällig waren (Abb. 30). Mindestens eines der beiden Symptome wiesen 20 Patienten (74%) auf (Abb. 31).

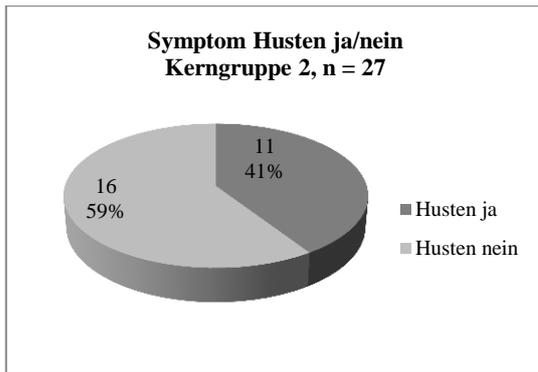


Abb. 29

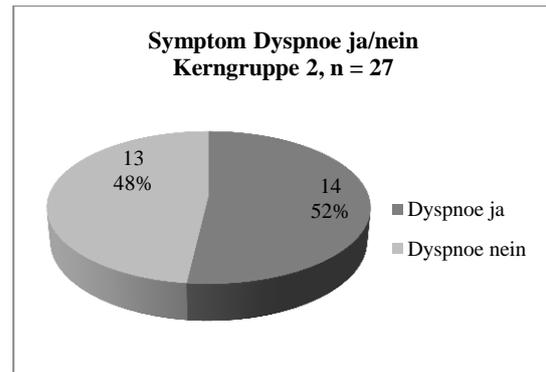


Abb. 30

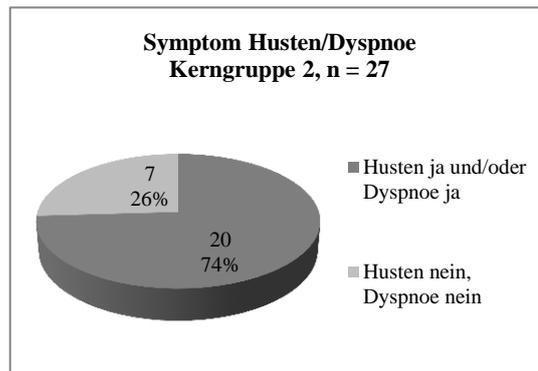


Abb. 31

Abb. 29–31: Ergebnisse klinische Symptome Husten und Dyspnoe, Kerngruppe 2

4.3.2 Analyse des klinischen Symptoms Fatigue

In Kerngruppe 2 wiesen lediglich 41% der Patienten ($n = 11$) eine MFIS ≥ 38 Punkten und somit einen erhöhten Fatigue-Score auf. Bei 59% der Patienten ($n = 16$) gab es keine Anzeichen für Fatigue (Abb. 32). Dementsprechend lag die durchschnittliche Gesamtpunktzahl aller untersuchten Patienten mit 36 Punkten im Normbereich.

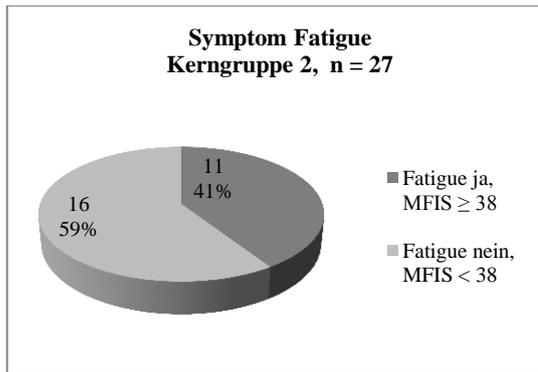


Abb. 32

Abb. 32: Klinisches Symptom Fatigue, Kerngruppe 2

4.3.3 Verhältnis zwischen den klinischen Symptomen Husten, Dyspnoe und Fatigue

Bezüglich der Abhängigkeit der klinischen Symptome voneinander fällt in der Kerngruppe 2 auf, dass lediglich 33% der Patienten (n = 9) Fatigue und mindestens eines der beiden Symptome Husten bzw. Dyspnoe aufwiesen. Dem gegenüberstehend negierten 19% der Patienten (n = 5) jegliche klinische Symptomatik bei Erstvorstellung. Immerhin 41% (n = 11) hatten zumindest Dyspnoe bzw. Husten bei jedoch fehlender Fatigue. 7% der Patienten klagten über Fatigue, verneinten jedoch Husten und Dyspnoe (Abb. 33).

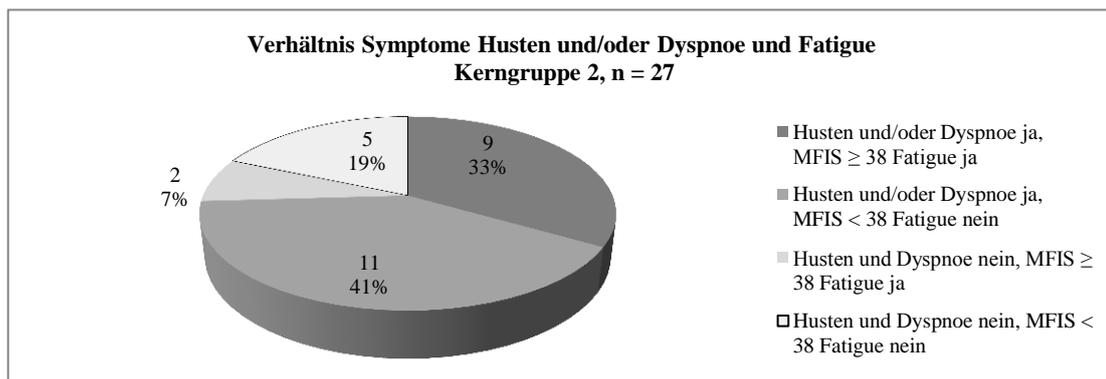


Abb. 33

Abb. 33: Verhältnis der Symptome Husten, Dyspnoe und Fatigue, Kerngruppe 2

4.3.4 Analyse der Vitalkapazität als Maß für die lungenfunktionelle Einschränkung

Die durchschnittliche Vitalkapazität aller Patienten der Kerngruppe 2 lag bei 89% vom Soll und somit noch im Normbereich. In der Einzelauswertung wiesen 18 Patienten (67%) eine im Normbereich liegende VC auf. Bei 9 Patienten (33%) imponierte eine erniedrigte VC (Abb. 34).

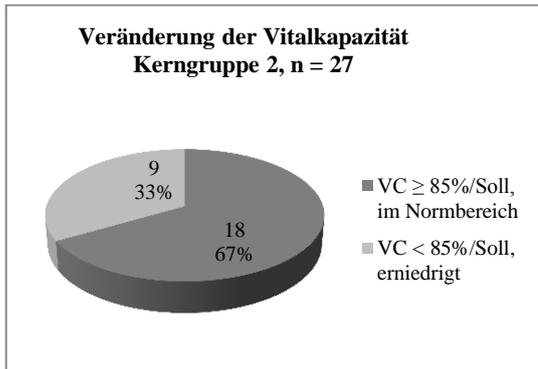


Abb. 34

Abb. 34: Veränderung der Vitalkapazität, Kerngruppe 2

4.3.5 Analyse der histologischen Veränderungen

Bei 16 Patienten (59%) erbrachte die histologische Sicherung den Nachweis von nicht-verkäsenden epitheloidzelligen Granulomen (Histologie positiv). 11 Patienten (41%) zeigten keine typischen histologischen Veränderungen (Histologie negativ) (Abb. 35).

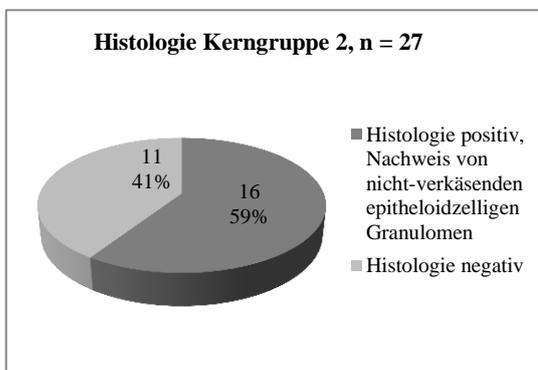


Abb. 35

Abb. 35: Ergebnisse der histologischen Sicherung, Kerngruppe 2

4.3.6 Analyse der CD4+/CD8+-Ratio in der bronchoalveolären Lavage

Die Untersuchung der CD4+/CD8+-Ratio in der bronchoalveolären Lavage zeigte in der Kerngruppe 2 bei überwiegend gleichzeitig bestehender lymphozytärer BAL eine starke Erhöhung der Ratio ≥ 4 bei 16 Patienten (59%). Die verbleibenden 11 Patienten (41%) wiesen eine Ratio < 4 auf (Abb. 36).

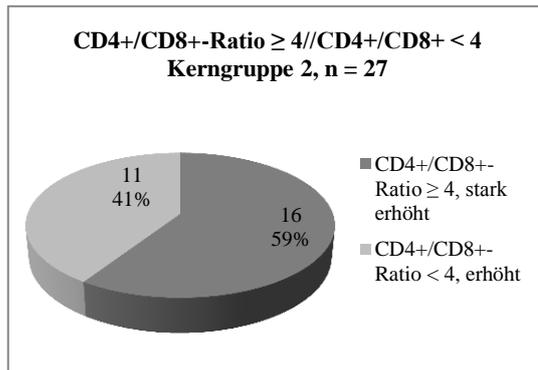


Abb. 36

Abb. 36: CD4+/CD8+-Ratio in der bronchoalveolären Lavage, Kerngruppe 2

4.3.7 Analyse des Therapiewunsches bzw. des Therapieerfolges

In Kerngruppe 2 erhielten 23 Patienten (85%) eine medikamentöse Therapie. Die initiale Behandlung erfolgte wie in Kerngruppe 1 mit Prednisolon. Bei unzureichender Wirkung wurde mit Azathioprin kombiniert. Des Weiteren kamen bei Therapieversagen der TNF- α -Antagonist Adalimumab (Humira) und Mycophenolsäure (CellCept) zur Anwendung (Abb. 37). Von der medikamentösen Therapie profitierten 20 Patienten (87%). Bei 3 Patienten besserte sich die klinische Symptomatik trotz mehrerer Therapielinien nicht (Abb. 38).

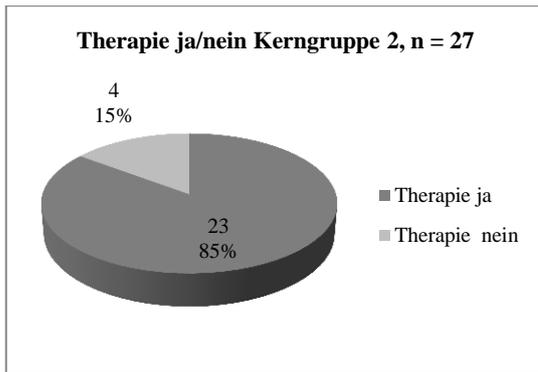


Abb. 37

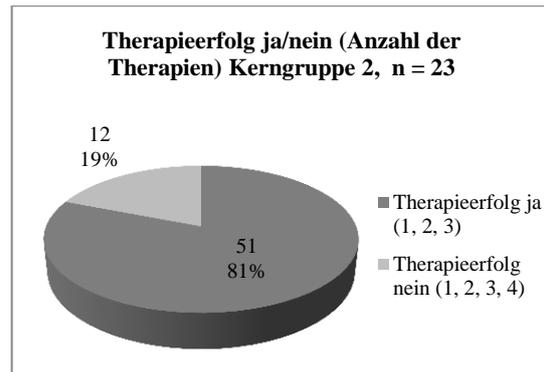


Abb. 38

Abb. 37–38: Medikamentöse Therapie und Therapieerfolg, Kerngruppe 2

4.3.8 Abhängigkeit der klinischen Symptome Husten und Dyspnoe von der Vitalkapazität

Bei der Prüfung der Veränderung der Vitalkapazität in Abhängigkeit von den Symptomen Dyspnoe und Husten imponierte bei 13 Patienten (48%) trotz bestehender Symptome eine normale VC $\geq 85\%$. Eine normale VC ohne relevante klinische Symptomatik im Sinne von Husten bzw. Dyspnoe wurde bei 5 Patienten (19%) dokumentiert. Dyspnoe und/oder Husten bei gleichzeitig erniedrigter VC $< 85\%$ beklagten 7 Patienten (26%). Eine erniedrigte VC bei gleichzeitig fehlenden Symptomen fand sich bei 2 Patienten (7%) (Abb. 39).

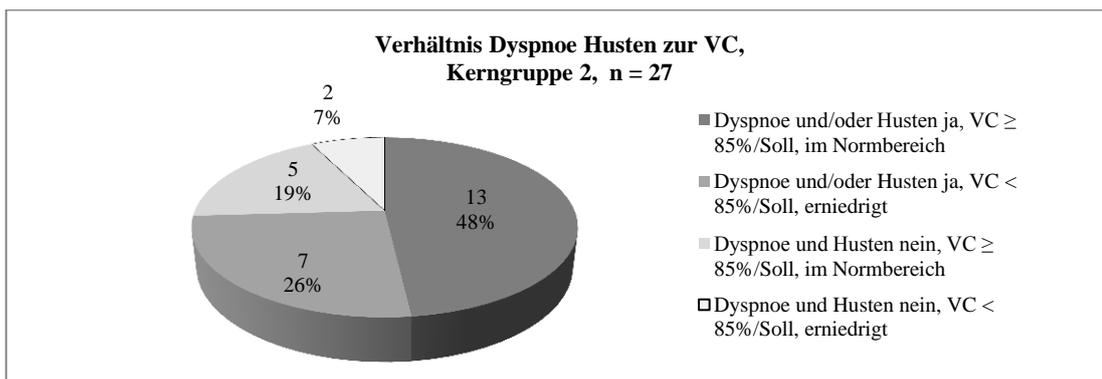


Abb. 39

Abb. 39: Verhältnis Husten und Dyspnoe zur Vitalkapazität, Kerngruppe 2

4.3.9 Verhältnis zwischen den klinischen Symptomen Husten, Dyspnoe und Fatigue und der CD4+/CD8+-Ratio in der bronchoalveolären Lavage

Abbildung 40 zeigt die Abhängigkeit der klinischen Symptome Husten, Dyspnoe und Fatigue von der CD4+/CD8+-Ratio der Kerngruppe 2. 7 der untersuchten Patienten (26%) der Kerngruppe 2 klagten bei Erstvorstellung sowohl über Husten und/oder Dyspnoe als auch über Fatigue. Diese Patienten wiesen in der bronchoalveolären Lavage eine CD4+/CD8+-Ratio ≥ 4 auf. Bei 6 Patienten (22%), die Husten bzw. Dyspnoe hatten, jedoch keinen erhöhten Fatigue-Score, fand sich ebenfalls eine Ratio ≥ 4 . Über Husten bzw. Dyspnoe und Fatigue klagten 2 Patienten (7%), welche in der BAL eine CD4+/CD8+-Ratio < 4 aufwiesen. Eine Ratio < 4 bei klinisch imponierendem Husten bzw. Dyspnoe und fehlender Fatigue-Symptomatik zeigte sich bei 5 Patienten (19%). 1 Patient (4%) verneinte Husten bzw. Dyspnoe, klagte jedoch über Fatigue und wies eine CD4+/CD8+-Ratio ≥ 4 auf. Bei 2 Patienten (7%) fehlte jegliche klinische Symptomatik bei allerdings stark erhöhter CD4+/CD8+-Ratio ≥ 4 . Ausschließlich Fatigue-Symptomatik bei fehlendem Husten bzw. Dyspnoe und einer Ratio < 4 wurde bei einem Patienten (4%) dokumentiert. Die verbleibenden 3 Patienten (11%) negierten klinische Symptome und wiesen eine CD4+/CD8+-Ratio < 4 auf.

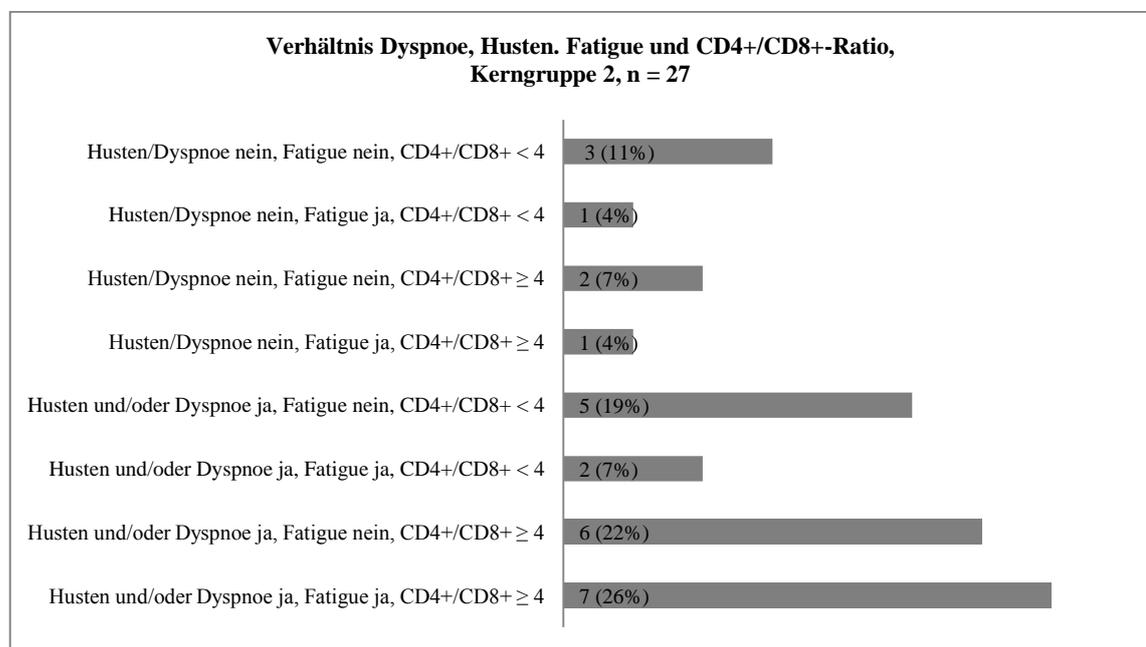


Abb. 40

Abb. 40: Verhältnis zwischen den klinischen Symptomen Husten, Dyspnoe und Fatigue und der CD4+/CD8+-Ratio in der bronchoalveolären Lavage, Kerngruppe 2

4.3.10 Abhängigkeit des Therapiewunsches von den klinischen Symptomen Husten, Dyspnoe und Fatigue

Bei der Prüfung der Abhängigkeit des Therapiewunsches von den klinischen Symptomen wünschten 9 Patienten (34%), die unter den Symptomen Husten und/oder Dyspnoe und Fatigue litten, eine medikamentöse Therapie und wurden dieser entsprechend zugeführt. Es gab keinen Patienten, der eine medikamentöse Therapie hinsichtlich der eben genannten klinischen Symptomkonstellation ablehnte. Weitere 9 Patienten (34%), bei denen Husten und/oder Dyspnoe bestanden, jedoch keine Erhöhung des Fatigue-Scores dokumentiert werden konnte, erhielten eine medikamentöse Therapie. 2 Patienten (7%) mit gleicher klinischer Symptomatik lehnten hingegen eine Therapie ab. Ebenfalls 2 Patienten (7%) boten klinisch lediglich Fatigue bei gleichzeitig bestehendem Therapiewunsch. Erstaunlicherweise bestand bei 3 Patienten (11%), die weder an Husten oder Dyspnoe litten, noch einen erhöhten Fatigue-Score aufwiesen, ein Therapiewunsch. 2 Patienten (7%) hingegen wünschten bei gleicher klinischer Konstellation keine Therapie (Abb. 41).

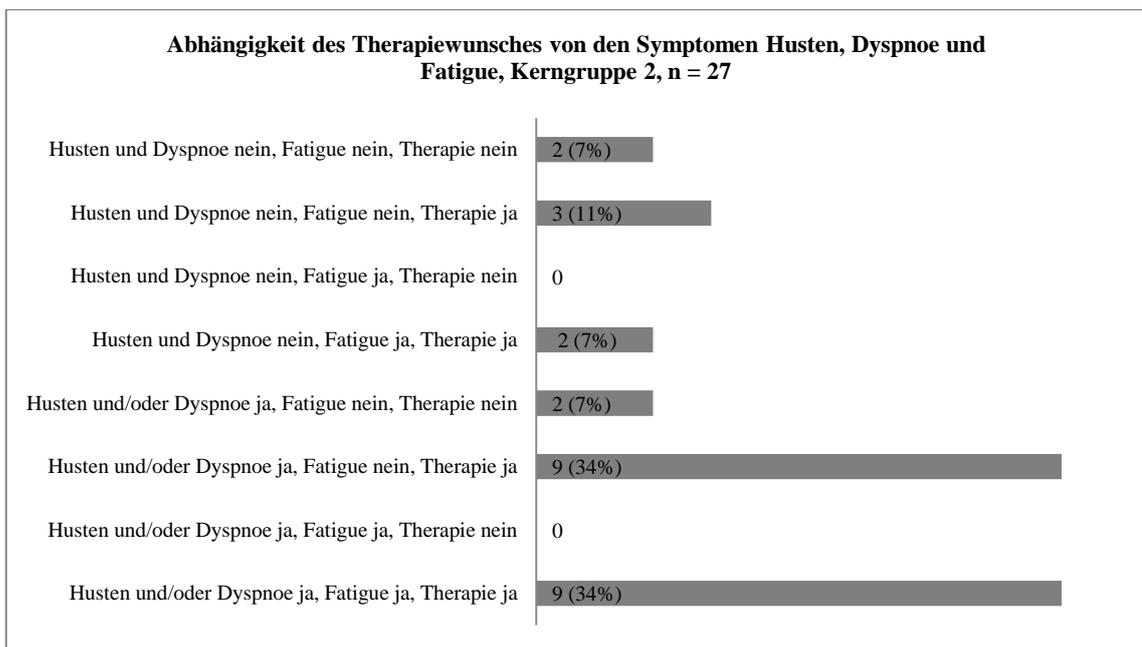


Abb. 41

Abb. 41: Abhängigkeit des Therapiewunsches von den klinischen Symptomen Husten, Dyspnoe und Fatigue, Kerngruppe 2

5 Diskussion

Die Grundhypothese der vorliegenden Dissertation geht von der Existenz einer in der Literatur bis dato noch nicht beschriebenen sarkoidoseähnlichen Erkrankung aus, welche durch die Trias Röntgenstadium 0, eine erhöhte CD4+/CD8+-Ratio in der bronchoalveolären Lavage und die klinische Symptomatik Fatigue, Husten und Dyspnoe dominiert wird. Dabei fehlt im Gegensatz zur Sarkoidose überwiegend der histologische Nachweis von nicht-verkäsenden epitheloidzelligen Granulomen. Es ist somit zu konstatieren, dass die in der vorliegenden Dissertation der Kerngruppe 1 zugeordneten Patienten an einer sarkoidoseähnlichen Erkrankung leiden, während bei den Patienten der Kerngruppe 2 überwiegend eine Sarkoidose im eigentlichen Sinne vorliegt.

Bei der sarkoidoseähnlichen Erkrankung finden sich in der radiologischen Bildgebung des Thorax weder eine biläre Lymphadenopathie, noch imponieren Lungeninfiltrate. Dennoch ist das Krankheitsbild durch ausgeprägte klinische Beschwerden, insbesondere durch Fatigue, Dyspnoe und Husten, gekennzeichnet. Anhand der Patientenanalyse gibt es zudem Hinweise, dass die Erkrankung im Gegensatz zur Sarkoidose, wo bezüglich der Inzidenz in Deutschland keine wesentlichen geschlechtsspezifischen Unterschiede zu beobachten sind, vorwiegend das weibliche Geschlecht betrifft. In der vorliegenden Dissertation waren 72% (n = 58) der Erkrankten weiblich. Außerdem scheint das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose mit 54 Jahren über dem der Sarkoidose zu liegen, die in Deutschland in der Regel zwischen dem 20. und 45. Lebensjahr auftritt [2]. Nachfolgend werden die Ergebnisse der Analyse insbesondere hinsichtlich der klinischen Symptomatik und den Veränderungen der CD4+/CD8+-Ratio in der bronchoalveolären Lavage diskutiert. Hierbei erfolgt auch die Berücksichtigung medikamentöser Therapieansätze zur Behandlung der sarkoidoseähnlichen Erkrankung.

5.1 Stellen die Symptome Fatigue, Dyspnoe und Husten die zentralen klinischen Charakteristika der sarkoidoseähnlichen Erkrankung dar? Korrelieren die klinischen Symptome Husten und Dyspnoe mit den lungenfunktionellen Veränderungen?

5.1.1 Klinisches Symptom Fatigue

Fatigue ist eines der drei zentralen klinischen Charakteristika der sarkoidoseähnlichen Erkrankung. In der Fachliteratur wird Fatigue als Empfindung mangelnder Energie oder als Gefühl der Müdigkeit und Schwäche definiert, welche geistige und körperliche Aktivitäten nachhaltig beeinflusst, sich jedoch von Schläfrigkeit oder mangelnder Motivation unterscheidet [58]. Darüber hinaus klagen die Betroffenen häufig über Konzentrationsstörungen,

Beeinträchtigung der kognitiven Funktion und des Gedächtnisses, über Myalgien, Kopfschmerzen und auch gastrointestinale Symptome. Kurze Phasen von Fatigue mit einer Dauer von weniger als 3 Monaten sind eine häufige Erscheinung in der Bevölkerung. Diesen liegt zumeist eine erkennbare Ursache, wie z. B. fieberhafte oder grippale Infekte, endokrinologische Erkrankungen oder körperliche Anstrengung, zugrunde. Sie gelten als nicht pathologisch und sind zumeist selbstlimitierend oder durch die Beseitigung des auslösenden Agens gut zu behandeln. Bei einer mindestens 6 Monate anhaltenden Fatigue-Symptomatik spricht man von chronischer und somit pathologischer Fatigue. Bei 54% aller an chronischer Fatigue leidenden Patienten ist Fatigue entweder Bestandteil oder Folge von chronischen Erkrankungen, wie z. B. Krebserkrankungen, Multipler Sklerose, Sarkoidose, psychiatrischen Erkrankungen, oder auf bestimmte Medikamente zurückzuführen. Die übrigen Betroffenen leiden entweder am chronischen Fatigue-Syndrom oder unter idiopathischer chronischer Fatigue. Chronische Fatigue hat einen lähmenden Charakter, ist häufig schwer zu therapieren und geht mit erheblichen ökonomischen Folgen einher [59, 60].

In der vorliegenden Arbeit klagten 61% (n = 49) der Patienten, bei denen eine sarkoidoseähnliche Erkrankung diagnostiziert wurde, über ausgeprägte Fatigue, welche mittels MFIS-Fragebogen evaluiert wurde. Ähnliche Ergebnisse erhoben Fleischer et al. [15] 2009 in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Sarkoidose bei der Befragung von 1197 Sarkoidose-Patienten. Unter anderem erfolgte hier die Evaluierung von Fatigue mittels FAS- bzw. MFI-Fragebogen. In der FAS imponierte bei 69,7% der Patienten und im MFI bei 67,9% der Patienten eine relevante Fatigue-Symptomatik. In einer anderen Studie von Drent et al. [61] aus dem Jahr 1999 wurde bei 38 Sarkoidose-Patienten mit Hilfe des WHOQOL-100 unter anderem das Ausmaß an Fatigue bestimmt. Die Prävalenz für Fatigue lag – ähnlich wie in der vorliegenden Dissertation – bei 66%. Marcellis et al. [18] dokumentierten in einer 2-Jahres Follow-up-Studie mit 90 niederländischen Sarkoidose-Patienten und 62 gesunden Probanden in der Kontrollgruppe mit 86% sogar eine noch höhere Prävalenz für Fatigue bei Erstdiagnose. Nach einem Follow-up von 2 Jahren litten noch 77% der Patienten unter Fatigue. Betrachtet man hingegen die Ergebnisse der Kerngruppe 2, wo sich röntgenologisch sarkoidosetypische Veränderungen zeigten und in 59% (n = 16) der Fälle ein histologischer Nachweis von nicht-verkäsenden epitheloidzelligen Granulomen gelang, also formal eine Sarkoidose im eigentlichen Sinne zu konstatieren ist, so imponiert interessanterweise lediglich bei 41% (n = 11) der Untersuchten Fatigue. Dies lässt darauf schließen, dass im untersuchten Patientenkollektiv die Prävalenz für Fatigue bei der sarkoidoseähnlichen Erkrankung deutlich höher ist als in der Gruppe von Patienten, die sarkoidosetypische radiologische und histologische Veränderungen aufweisen. Allerdings zeichnet sich hierbei unter Berücksichtigung der in dieser Patientengruppe vergleichsweise kleinen Fallzahl (n = 27)

lediglich ein Trend ab. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Mehrzahl der in dieser Arbeit untersuchten Patienten, bei denen eine sarkoidoseähnliche Erkrankung diagnostiziert wurde, an Fatigue leidet. Dabei imponiert eine ähnliche Prävalenz für Fatigue wie die in der Fachliteratur für Sarkoidose-Patienten ermittelten Werte. Einschränkend ist allerdings zu erwähnen, dass die Erhebung von Fatigue in den einzelnen Studien mittels unterschiedlicher Assessments erfolgte. Für Sarkoidose-Patienten wurde in den letzten Jahren lediglich die FAS validiert [44, 45, 62]. Die MFIS, die zur Evaluierung von Fatigue bei Multiple Sklerose-Patienten gut validiert ist, diente in der vorliegenden Patientenanalyse zur Quantifizierung von Fatigue. Ähnlich wie die FAS erfasst die MFIS physische und kognitive Fatigue sowie zusätzlich psychosoziale Funktionen und scheint sich daher zur Evaluierung von Fatigue bei Patienten mit sarkoidoseähnlicher Erkrankung zu eignen [49, 50, 51]. Eine Validierung steht aber auch in Anbetracht der Erstbeschreibung des Krankheitsbildes noch aus.

5.1.2 Klinische Symptome Husten und Dyspnoe und deren Korrelation mit lungenfunktionellen Veränderungen

Ebenso wie Fatigue zählen die klinischen Symptome Dyspnoe und Husten zu den führenden Symptomen der sarkoidoseähnlichen Erkrankung. In der Einzelauswertung beider Symptome beklagten 51% (n = 41) der Patienten Dyspnoe und 65% (n = 52) Husten. Bei der gemeinsamen Auswertung beider Symptome gaben insgesamt 90% der Betroffenen Dyspnoe und/oder Husten an.

Husten stellt einen wichtigen Schutzreflex dar, ist aber auch Symptom der meisten bronchopulmonalen Erkrankungen und einiger extrapulmonaler Erkrankungen. Man unterscheidet abhängig von der Dauer 3 Formen von Husten: akuten Husten mit einer Dauer von weniger als 3 Wochen, die subakute Form mit anhaltenden Symptomen für 3 bis 8 Wochen und chronischen Husten, welcher länger als 8 Wochen persistiert. Als Ursache für chronischen Husten gelten Erkrankungen, wie z. B. chronische Bronchitis, Asthma bronchiale, eosinophile und infektiöse Lungenerkrankungen, Bronchiektasen, allergische und nichtallergische Rhinitis, Postnasal-drip-Syndrom, Lungentumoren, Mukoviszidose, Sarkoidose sowie die gastroösophageale Refluxkrankheit. Zudem sind die Therapie mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern (ACE-Hemmer), eine Linksherzinsuffizienz und rezidivierende Aspirationen infolge pharyngealer Dysfunktion als Ursache in Betracht zu ziehen [63, 64].

Dyspnoe definiert die ATS als subjektives Erlebnis von Atemnot, welches sich aus qualitativ unterschiedlichen Empfindungen zusammensetzt, die in ihrer Intensität variieren können. Die Wahrnehmung von Dyspnoe beruht auf einer Interaktion zwischen multiplen physiologischen, psychologischen und sozialen Faktoren sowie Umweltfaktoren. Sie kann ihrerseits sekundäre

physiologische Reaktionen und Verhaltensweisen beim Betroffenen hervorrufen. Das Empfinden von Atemnot ist jedoch von der Person abhängig. Dyspnoe gilt als komplexes Symptom, welches eine kritische Bedrohung der Homöostase signalisiert und häufig zu einer entsprechenden Reaktion, wie z. B. der Beendigung einer körperlich anstrengenden Aktivität führt [65]. Sie resultiert aus einer Dissoziation bzw. Diskrepanz zwischen zentralem Antrieb und afferenter Information von den Rezeptoren des Bronchialsystems, der Lunge und der Thoraxwandstrukturen. Diese Diskrepanz trägt zur Empfindung von Dyspnoe z. B. bei Sarkoidose-Patienten und Patienten mit skelettaler Muskelschwäche bei, da hier der zentrale Atemantrieb erhöht zu sein scheint [66, 67]. Ähnlich wie beim Symptom Schmerz hängt die adäquate Erhebung von Dyspnoe von der Selbstbeurteilung der Betroffenen ab [65].

In ihrer Stellungnahme zur Sarkoidose von 1999 nennen die ATS/WASOG/ERS als häufigste verwendete lungenfunktionelle Verlaufsparemeter die Vitalkapazität und die Diffusionskapazität, da deren Veränderungen schon frühzeitig auf funktionelle Beeinträchtigungen hinweisen können [1], sodass in der vorliegenden Arbeit der Schwerpunkt der lungenfunktionellen Diagnostik auf den gemessenen Veränderungen der Vitalkapazität lag. Die Diffusionskapazität wurde in der Patientenanalyse nicht bei jedem Patienten ermittelt und konnte daher für die retrospektive Auswertung nicht berücksichtigt werden. Im Gegensatz zum hohen klinischen Leidensdruck imponierte in der Analyse der Patienten mit sarkoidoseähnlicher Erkrankung lediglich bei 20% der Betroffenen eine relevante Einschränkung der Vitalkapazität. Der Durchschnittswert der Vitalkapazität lag in der Kerngruppe 1 sogar bei 100% vom Soll und damit im Normbereich [27, 57]. 72% (n = 58) der Patienten die anamnestisch mindestens eines der beiden Symptome Husten oder Dyspnoe angaben, wiesen eine normale Vitalkapazität auf. Lediglich 17% (n = 14) der Patienten klagten über klinische Symptome und hatten gleichzeitig eine relevante Einschränkung der Vitalkapazität, während 8% (n = 6) klinische Symptome negierten, jedoch eine erniedrigte Vitalkapazität aufwiesen. Nur bei 3% (n = 2) der Patienten mit sarkoidoseähnlicher Erkrankung, die weder an Dyspnoe noch an Husten litten, wurde entsprechend eine normale VC dokumentiert. Baydur et al. [28] dokumentierten in einer Studie mit 36 Sarkoidose-Patienten und 25 gesunden Probanden in der Kontrollgruppe bei 80,6% der Sarkoidose-Patienten Dyspnoe. Im Gegensatz zur vorliegenden Dissertation, in der eine rein qualitative Erhebung von Dyspnoe erfolgte, wurde in der genannten Studie die quantitative Evaluierung mittels einer von der Belastung abhängigen Dyspnoe-Bewertungsskala durchgeführt. Interessanterweise zeigte sich – ähnlich wie bei unserem Patientenkollektiv – hinsichtlich der Vitalkapazität mit durchschnittlich 85,2% vom Soll zwar ein niedrigerer Wert im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, wo die durchschnittliche Vitalkapazität mit 106,9% vom Soll angegeben wurde, allerdings liegt dieser Durchschnittswert noch im unterem Soll-Bereich. Tatsächlich imponierte bei den Patienten, die bei schwerer Belastung über Dyspnoe

klagten, ein höherer Durchschnittswert der Vitalkapazität (VC 96,3% vom Soll) als bei den Patienten, die weder in Ruhe, noch unter Belastung Dyspnoe hatten (VC 90,9% vom Soll). Erst bei den Patienten, die bereits bei minimaler Belastung oder in Ruhe unter Dyspnoe litten, zeigte sich überhaupt eine pathologisch erniedrigte Vitalkapazität (VC 77,7% bzw. 77% vom Soll). Baydur et al. führten dies auf die Tatsache zurück, dass Dyspnoe ein sehr subjektives Symptom ist und unter Umständen nicht oder nur bedingt mit spirometrischen Lungenfunktionsparametern korreliert. Zur Verbesserung der klinischen Messbarkeit von Dyspnoe entwickelten Mahler et al. [68] 1984 zwei Dyspnoe-Indizes zur Messung des Ausgangszustandes und Messung von Dyspnoe nach Veränderung des Ausgangszustandes. Die Indices wurden an 38 männlichen Patienten mit vorbestehender Lungenerkrankung getestet. Dabei zeigte sich eine hohe Übereinstimmung der Ergebnisse beider Indizes mit den Ergebnissen des 12-Minuten-Gehtests. Im Gegensatz dazu bestand zwischen dem Dyspnoe-Index, dem 12-Minuten-Gehtest und der lungenfunktionell bestimmten VC bzw. FEV₁ zur Messung des Ausgangszustandes zwar eine signifikante aber geringere Korrelation. Nach Veränderung des Ausgangszustandes war zwischen dem gemessenen entsprechenden Dyspnoe-Index, dem 12-Minuten-Gehtest und den Lungenfunktionsparametern keine Signifikanz mehr nachweisbar, sodass Mahler et al. ähnlich wie Baydur et al. aufgrund der Subjektivität des Symptoms Dyspnoe von einer schlechten Korrelation zu spirometrischen Messergebnissen ausgehen. Wegner et al. [69] untersuchten in einer Studie mit 62 COPD-Patienten ebenfalls das Verhältnis zwischen Belastungsfähigkeit in Form des 6-Minuten-Gehtests, klinischen Dyspnoe-Bewertungsskalen und Lungenfunktionsparametern. Dabei zeigte sich, dass die Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests im Gegensatz zu den gemessenen Lungenfunktionsparametern gut mit den Ergebnissen der Dyspnoe-Bewertungsskalen korrelierten. Die Messung der Atemmuskularbeit mittels Mundverschlussdruckmessung zeigte in der Studie von Baydur et al. [28] eine bessere Signifikanz zur Dyspnoe-Bewertungsskala als die spirometrischen Ergebnisse. Wirnsberger et al. [67] wiesen in einer Studie mit 18 Sarkoidose-Patienten und 18 gesunden Probanden in der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede der inspiratorischen Vitalkapazität zwischen Sarkoidose-Patienten und gesunder Kontrollgruppe nach. Ähnlich wie in der vorliegenden Dissertation lag die durchschnittliche VC bei 99% vom Soll und somit im Referenzbereich. Die Kontrollgruppe wies eine durchschnittliche VC von 106% vom Soll auf. Wirnsberger et al. untersuchten ergänzend den maximalen inspiratorischen und expiratorischen Mundverschlussdruck (PI max, PE max) und fanden dabei ähnlich wie Baydur et al. [28] signifikant erniedrigte Werte in der Sarkoidose-Gruppe. Diese Tatsache führen Wirnsberger et al. auf das Vorhandensein einer Fatigue der Atemmuskulatur bei Sarkoidose-Patienten zurück, welche dazu führt, dass die Betroffenen entsprechend weniger Muskelkraft entwickeln können und somit die verfügbare Muskelmasse mehr beanspruchen müssen, wodurch schneller als beim Gesunden ein Erschöpfungszustand und hieraus Dyspnoe resultiert. Diese muss, wie die Studien

von Baydur et al. und Wirnsberger et al. zeigen, nicht zwingend zu spirometrischen Veränderungen führen, kann aber durch Veränderung von Belastungstests und Mundverschlussdruckmessung angezeigt werden. In der vorliegenden Dissertation lag der Schwerpunkt zur Verifizierung von Dyspnoe und Husten auf der bodyplethysmographischen Untersuchung. Die Messung des Mundverschlussdruckes sowie Belastungstests zur Quantifizierung von Dyspnoe standen nicht im Vordergrund. In Hinblick auf die von Baydur et al. und Wirnsberger et al. gemessenen Daten wäre es denkbar, dass Patienten, die an einer sarkoidoseähnlichen Erkrankung leiden, ebenfalls von muskulärer Fatigue betroffen sind. Diese Annahme wird durch den hohen Prozentsatz (61%) an genereller Fatigue leidender Betroffenen in unserer Patientenanalyse gestützt und würde die guten Ergebnisse der Vitalkapazität trotz hoher Prozentzahl an Patienten, die Dyspnoe und Husten beklagten, erklären. Da eine Evaluierung der Kraft der Atemmuskulatur mittels Mundverschlussdruckmessung in der vorliegenden Dissertation nicht erfolgte, lassen sich jedoch diesbezüglich lediglich Vermutungen anstellen. Um diese Vermutung zu stützen, sollten zukünftig als zusätzliche Assessments die Mundverschlussdruckmessung und Belastungstests, wie z. B. der 6-Minuten-Gehtest, bei Patienten mit sarkoidoseähnlicher Erkrankung etabliert werden.

5.2 Ist die sarkoidoseähnliche Erkrankung mit einer erhöhten CD4+/CD8+-Ratio in der BAL vergesellschaftet? Existiert eine Korrelation zur klinischen Trias Dyspnoe, Husten und Fatigue?

In der vorliegenden Patientenanalyse wiesen 59% (n = 47) der Patienten mit sarkoidoseähnlicher Erkrankung eine stark erhöhte CD4+/CD8+-Ratio von mindestens 4 in der bronchoalveolären Lavage auf. Bei den verbleibenden 41% (n = 33) wurde eine CD4+/CD8+-Ratio unter 4, jedoch mindestens im oberen Normbereich dokumentiert. Auch in Kerngruppe 2 imponierte bei 59% (n = 16) der Patienten eine CD4+/CD8+-Ratio von mindestens 4. Winterbauer et al. [70] analysierten in einer Studie unter anderem die CD4+/CD8+-Ratio der bronchoalveolären Lavage von 128 Patienten mit einem Lymphozytenanteil von mindestens 16% hinsichtlich Sensitivität und Spezifität für das Vorliegen einer Sarkoidose. Dabei war eine CD4+/CD8+-Ratio von mindestens 4 zu 59% sensitiv und zu 84% spezifisch für das Vorliegen einer Sarkoidose im Vergleich zu allen in dieser Patientengruppe diagnostizierten Erkrankungen. Verglichen mit anderen interstitiellen Lungenerkrankungen lag bei gleicher Sensitivität die Spezifität sogar bei 96%. Marruchella et al. [71] konnten in einer retrospektiven Analyse von 89 Patienten mit diffuser infiltrativer Lungenerkrankung, von denen 51 Patienten eine histologisch nachgewiesene Sarkoidose hatten, bei einem Cut-off-Wert von 28% Lymphozyten in der BAL und einer CD4+/CD8+-Ratio von 3,5 eine Sensitivität von 58% und eine Spezifität von 85% für das Vorliegen einer Sarkoidose nachweisen. Ähnliche Werte

ermittelten auch Welker et al. [34]. Aufgrund der niedrigen Sensitivität wird die CD4+/CD8+-Ratio für die Diagnose einer Sarkoidose in der Regel nicht als eigenständiges Diagnosekriterium herangezogen. Allerdings ist bei einer CD4+/CD8+-Ratio von mindestens 3,5 bei gleichzeitig bestehender Lymphozytose aufgrund der hohen Spezifität das Vorliegen einer Sarkoidose sehr wahrscheinlich [34, 70, 71]. In Anlehnung an die bei der Sarkoidose nachgewiesene gute Spezifität für eine CD4+/CD8+-Ratio von mindestens 3,5–4, ist hinsichtlich der ermittelten, überdurchschnittlich hohen CD4+/CD8+-Ratio in der vorliegenden Patientenanalyse eine ähnlich gute Spezifität bei der sarkoidoseähnliche Erkrankung denkbar, zumal bei fast allen untersuchten Patienten in der bronchoalveolären Lavage neben einer erhöhten CD4+/CD8+-Ratio auch eine Lymphozytose vorlag. Die Ermittlung von Spezifität und Sensitivität der CD4+/CD8+-Ratio war allerdings nicht Gegenstand der Dissertation. Die vorliegenden Ergebnisse lassen jedoch darauf schließen, dass eine oberhalb des Normbereiches liegende CD4+/CD8+-Ratio in der BAL bei gleichzeitig bestehender Lymphozytose in der BAL ein wichtiges diagnostisches Kriterium für die sarkoidoseähnliche Erkrankung darstellt.

In Hinblick auf die klinischen Symptome Husten, Dyspnoe und Fatigue gaben die Patienten der vorliegenden Untersuchung mit stark erhöhter CD4+/CD8+-Ratio von mindestens 4 (n = 47) in 53% (n = 25) der Fälle Dyspnoe und/oder Husten und Fatigue an. Aber auch die Patienten mit einer CD4+/CD8+-Ratio bis 3,9 (n = 33) wiesen zu 48,5% (n = 16) die charakteristische klinische Trias Dyspnoe und/oder Husten und Fatigue auf. Zumindest eines der drei Symptome beklagten alle Patienten.

5.3 Kann unter einer medikamentösen Therapie, die in Anlehnung an die für die Behandlung einer Sarkoidose bestehenden Empfehlungen erfolgt, eine Regredienz der Symptome erzielt werden? Wie ausgeprägt ist der Therapiewunsch?

Die dringliche Indikation zur medikamentösen Therapie der Sarkoidose besteht im Falle einer Lungenparenchymbeteiligung, einer kardialen und neurologischen Beteiligung, sowie beim Befall der Augen und bei Hyperkalziämie. Systemische Glukokortikoide gelten hierbei als Therapie der Wahl. In verschiedenen wissenschaftlichen Studien konnte eine Verbesserung der respiratorischen Symptome, der radiologischen Veränderungen und der Lungenfunktion über 6–24 Monate nachgewiesen werden. Valide Daten zu Langzeiteffekten bzw. zur optimalen Dosierung und Dauer der Glukokortikoidtherapie existieren jedoch nicht [55, 72, 73]. Bei fehlender Wirksamkeit bzw. breitem Nebenwirkungsspektrum der systemischen Glukokortikoidtherapie kommen in der Zweitlinientherapie vorrangig die glukokortikoidsparenden Medikamente Methotrexat und Azathioprin zum Einsatz. Darüber

hinaus finden Leflunomid, Hydrochloroquin, Mycophenolsäure und Cyclophosphamid Anwendung [55]. Bei therapierefraktärer Sarkoidose gewinnen in der Drittlinientherapie zunehmend TNF- α -Antagonisten an Bedeutung. Diese Medikamente verbessern insbesondere die Fatigue-Symptomatik, aber auch Vitalkapazität, Belastbarkeit und Dyspnoe. Für die Therapie der Sarkoidose haben sich Infliximab und Adalimumab bewährt [56, 74].

Die medikamentöse Therapie der sarkoidoseähnlichen Erkrankung erfolgte in der untersuchten Patientengruppe in Anlehnung an die Therapie der Sarkoidose. Dabei war insbesondere ein ausgeprägter Leidensdruck infolge der klinischen Symptomatik Fatigue, Husten bzw. Dyspnoe ausschlaggebend für die Therapieeinleitung. Insgesamt 79% (n = 63) aller Patienten mit der Erstdiagnose einer sarkoidoseähnlichen Erkrankung erhielten im Beobachtungszeitraum mindestens eine medikamentöse Therapielinie. Bei Unwirksamkeit der Erstlinien-Therapie erfolgte im Verlauf die Umstellung auf andere Therapiekonzepte. Systemische Glukokortikoide stellten die Therapie der ersten Wahl dar. Bei fehlendem und unzureichendem Therapieansprechen erfolgte die additive Therapie mit Azathioprin. Therapierefraktäre Fälle wurden mit dem TNF- α -Antagonisten Adalimumab bzw. mit Mycophenolsäure behandelt. 81% (n = 51) der Patienten, die im Verlauf eine oder mehrere Therapien erhielten, profitierten hiervon. Insbesondere eine Regredienz der ausgeprägten Fatigue-Symptomatik war unter medikamentöser Therapie zu beobachten. Lediglich bei den verbleibenden 19% (n = 12) der therapierten Patienten konnte trotz mehrerer Therapielinien bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes keine wesentliche Verbesserung der klinischen Symptome Fatigue, Husten bzw. Dyspnoe erreicht werden.

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Patientenanalyse gezeigt werden, dass die Mehrzahl der in der Analyse untersuchten Patienten mit sarkoidoseähnlicher Erkrankung von einer medikamentösen Therapie, die in Anlehnung an das Therapiekonzept der Sarkoidose erfolgte, profitierte. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass das Therapieregime zur Behandlung der Sarkoidose sich auch für Patienten mit sarkoidoseähnlicher Erkrankung eignet. Ob die Ursache hierfür in ähnlichen pathogenetischen Eigenschaften beider Erkrankungen liegt, kann mit der vorliegenden Dissertation jedoch nicht geklärt werden und erfordert zukünftig wissenschaftliche Studien zu diesem Krankheitsbild.

5.4 Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der führenden klinischen Symptomatik, den Lungenfunktionsparametern und dem Therapiewunsch?

Wie die vorliegenden Daten der untersuchten Patientengruppe zeigen, scheint die sarkoidoseähnliche Erkrankung bevorzugt das weibliche Geschlecht zu betreffen. 72% (n = 58)

der Erkrankten waren Frauen. Im Gegensatz hierzu werden bezüglich der Inzidenz der Sarkoidose in Deutschland keine wesentlichen geschlechtsspezifischen Unterschiede beobachtet [2]. Allerdings existieren auch bei der Sarkoidose zumindest hinsichtlich bestimmter klinischer Symptome geschlechtsspezifische Unterschiede. So wiesen Fleischer et al. [15] in einer Studie mit 1197 Sarkoidose-Patienten mit Hilfe der FAS und MFI in der geschlechtsspezifischen Analyse bei 73,7% der Frauen und nur 62,1% der Männer Fatigue nach. Auch in unserer Patientenanalyse konnte bezüglich des klinischen Symptoms Fatigue bei sarkoidoseähnlicher Erkrankung ein geschlechtsspezifischer Unterschied zugunsten der weiblichen Patienten (66% versus 50%) dokumentiert werden. Bei anderen Erkrankungen, die mit Fatigue einhergehen, wie z. B. das Chronische Fatigue Syndrom, wird ebenfalls eine erhöhte Prävalenz für Fatigue beim weiblichen Geschlecht beschrieben [59].

Erstaunlich erscheint die Tatsache, dass bezüglich der Veränderung der Vitalkapazität lediglich 12% (n = 7) aller erkrankten Frauen eine erniedrigte Vitalkapazität aufwiesen, obwohl 88% (n = 51) über die klinischen Symptome Dyspnoe und/oder Husten klagten. Bei den Männern wurde zumindest bei 41% (n = 9) der Betroffenen eine erniedrigte Vitalkapazität dokumentiert. Aber auch hier stand diese Zahl in keiner Relation zu den klinischen Symptomen Dyspnoe und/oder Husten, die 95% (n = 21) der männlichen Betroffenen angaben. Diese Tatsache könnte – wie schon unter 5.1.2 diskutiert – damit zusammenhängen, dass Dyspnoe ein sehr subjektives Symptom darstellt und sich weniger gut mittels spirometrischer Untersuchungen erfassen lässt, sodass zukünftig andere Messmethoden, wie z. B. die Mundverschlussdruckmessung oder der 6-Minuten-Gehtest, als Maß für Dyspnoe herangezogen werden sollten [28, 66, 68].

Bezüglich des Therapiewunsches konnten in unserer Patientenanalyse ähnliche Ergebnisse für beide Geschlechter ermittelt werden. 79% (n = 46) der Frauen und 77% (n = 17) der Männer erhielten mindestens eine Therapielinie, wobei 80% (n = 37) der behandelten Frauen und 82% (n = 14) der Männer von einer medikamentösen Therapie profitierten.

6 Zusammenfassung

Zusammenfassend gelang in der vorliegenden Dissertation durch die Datenanalyse einer Patientengruppe mit der klinischen Trias Fatigue, Husten und Dyspnoe, sowie einer erhöhten CD4+/CD8+-Ratio in der BAL und einem Röntgenstadium 0 die Erstbeschreibung eines Krankheitsbildes, welches wir als sarkoidoseähnliche Erkrankung bezeichnen. Im Unterschied zur Sarkoidose fehlt der histologische Nachweis von nicht-verkäsenden epitheloidzelligen Granulomen. Dem klinischen Symptom Fatigue und einer erhöhten CD4+/CD8+-Ratio in der BAL wird anhand der vorliegenden Daten eine zentrale Rolle dieses Krankheitsbildes beigemessen. Mit einem Durchschnittsalter von 54 Jahren bei Erstdiagnose scheint das Haupterkrankungsalter über dem der Sarkoidose zu liegen. Röntgenologische Veränderungen im Sinne einer bilhilären Lymphadenopathie oder von Lungeninfiltraten werden bei der sarkoidoseähnlichen Erkrankung nicht beobachtet. Fatigue wurde bei 61% der untersuchten Patienten detektiert. Ähnliche Prozentangaben wurden auch für die Sarkoidose dokumentiert, wobei bei beiden Erkrankungen das weibliche Geschlecht häufiger betroffen zu sein scheint. Die Mehrzahl der Patienten mit sarkoidoseähnlicher Erkrankung leidet unter Dyspnoe und/oder Husten. Im Widerspruch hierzu weist der überwiegende Teil der Patienten eine normale Vitalkapazität in der Bodyplethysmographie auf. Ähnliche Diskrepanzen zwischen klinischer Symptomatik und Vitalkapazität konnten in wissenschaftlichen Studien auch bei Sarkoidose- und COPD-Patienten beobachtet werden. Vielmehr korrelierten in diesen Studien Belastungstests und die Mundverschlussdruckmessung deutlich besser mit der Schwere der subjektiv empfundenen Dyspnoe, sodass diese Untersuchungen zukünftig zur Messung von Dyspnoe und Husten bei Patienten mit sarkoidoseähnlicher Erkrankung herangezogen werden sollten.

Ein Schwerpunkt der Dissertation lag auf der Untersuchung der CD4+/CD8+-Ratio in der bronchoalveolären Lavage, die mit einem Wert von mindestens 4 bei gleichzeitig bestehender Lymphozytose bei der Mehrzahl der Patienten (59%) mit sarkoidoseähnlicher Erkrankung stark erhöht war. Bei den restlichen 41% wurde bei gleichzeitig bestehender Lymphozytose zumindest eine Ratio im oberen Normbereich dokumentiert. Allerdings lag diese unter 4. Bei einer CD4+/CD8+-Ratio von mindestens 3,5–4 und gleichzeitig bestehender lymphozytärer BAL ist daher in Hinblick auf diese Ergebnisse für die sarkoidoseähnliche Erkrankung eine ähnlich hohe Spezifität wie für die Sarkoidose zu vermuten, welche in der Fachliteratur mit 94–95% angegeben wird. Somit stellt eine erhöhte CD4+/CD8+-Ratio in der BAL aus unserer Sicht ein wichtiges diagnostisches Kriterium für die sarkoidoseähnliche Erkrankung dar. Wissenschaftliche Studien bezüglich Spezifität und Sensitivität stehen aktuell jedoch noch aus.

Eine medikamentöse Therapie in Anlehnung an die Therapie der Sarkoidose scheint für die sarkoidoseähnliche Erkrankung ein geeignetes Therapieregime darzustellen.

Zukünftig sind intensive Forschungsbemühungen notwendig, um die Pathogenese und Ätiologie dieses bisher nicht beschriebenen Krankheitsbildes zu erforschen und, um standardisierte diagnostische Algorithmen und Therapieregime zu entwickeln.

7 Literaturverzeichnis

1. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 160:736-755.
2. Kirsten D (2013) Sarkoidose: aktuelle Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 138:537-541.
3. Rybicki BA, Iannuzzi MC (2007) Epidemiology of sarcoidosis: recent advances and future prospects. *Semin Respir Crit Care Med* 28:22-35.
4. Iannuzzi MC (2007) Genetics of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 28:15-21.
5. Valentonyte R, Hampe J, Huse K, Rosenstiel P, Albrecht M, Stenzel A, Nagy M, Gaede KI, Franke A, Haesler R, Koch A, Lengauer T, Seegert D, Reiling N, Ehlers S, Schwinger E, Platzer M, Krawczak M, Müller-Quernheim J, Schürmann M, Schreiber S (2005) Sarcoidosis is associated with a truncating splice site mutation in BTNL2. *Nat Genet* 37:357-364.
6. Sweiss NJ, Patterson K, Sawaqed R, Jabbar U, Korsten P, Hogarth K, Wollman R, Garcia JG, Niewold TB, Baughman RP (2010) Rheumatologic Manifestations of Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 31:463-473.
7. Hofmann S, Franke A, Fischer A, Jacobs G, Nothnagel M, Gaede KI, Schürmann M, Müller-Quernheim J, Krawczak M, Rosenstiel P, Schreiber S (2008) Genome-wide association study identifies ANXA11 as a new susceptibility locus for sarcoidosis. *Nat Genet* 40:1103-1106.
8. Gray-McGuire C, Sinha R, Iyengar S, Millard C, Rybicki BA, Elston RC, Iannuzzi MC (2006) Genetic characterization and fine mapping of susceptibility loci for sarcoidosis in African Americans on chromosome 5. *Hum Genet* 120:420-430.
9. Drake WP, Newman LS (2006) Mycobacterial antigens may be important in sarcoidosis pathogenesis. *Curr Opin Pulm Med* 12:359-363.
10. Rosen Y (2007) Pathology of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 28:36-52.

11. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J (2014) Sarcoidosis. *Lancet* 383:1155-1167.
12. Dempsey OJ, Paterson EW, Kerr KM, Denison AR (2009) Sarcoidosis. *BMJ* 339:620-625.
13. Costabel U, Skowasch D, Pabst S, Störk S, Tschöpe C, Allewelt M, Worth H, Müller-Quernheim J, Grohé C (2014) Diagnostik und Therapie der kardialen Sarkoidose. *Pneumologie* 68:124-132.
14. Drent M, Lower EE, De Vries J (2012) Sarcoidosis-associated fatigue. *Eur Respir J* 40:255-263.
15. Fleischer M, Hinz A, Brähler E, Wirtz H, Bosse-Henck A (2014) Factors associated with fatigue in sarcoidosis. *Respir Care* 59:1086-1094.
16. Wilsher ML (2012) Psychological stress in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 18:524-527.
17. Marcellis RG, Lenssen AF, De Vries J, Drent M (2013) Reduced muscle strength, exercise intolerance and disabling symptoms in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 19:524-530.
18. Marcellis RG, Lenssen AF, Kleynen S, De Vries J, Drent M (2013) Exercise capacity, muscle strength, and fatigue in sarcoidosis: a follow-up study. *Lung* 191:247-256.
19. Goracci A, Fagiolini A, Martinucci M, Calossi S, Rossi S, Santomauro T, Mazzi A, Penza F, Fossi A, Bargagli E, Pieroni MG, Rottoli P, Castrogiovanni P (2008) Quality of life, anxiety and depression in Sarcoidosis. *Gen Hosp Psychiatry* 30:441-445.
20. Darko DF, Miller JC, Gallen C, White J, Koziol J, Brown SJ, Hayduk R, Atkinson JH, Assmus J, Munnell DT, Naitoh P, McCutchan JA, Mitler MM (1995) Sleep electroencephalogram delta-frequency amplitude, night plasma levels of tumor necrosis factor alpha, and human immunodeficiency virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:12080-12084.
21. McAfoose J, Baune BT (2009) Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci Biobehav Rev* 33:355-366.
22. Kumar G, Kumar N (2010) All red is not always bacterial cellulitis: a case of Löfgren's syndrome. *WMJ* 109:31-33.
23. Scadding JG (1961) Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *Br Med J* 2:1165-1172.

24. Spagnolo P, Sverzellati N, Wells AU, Hansell DM (2014) Imaging aspects of the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Radiol* 24:807-816.
25. Segal BM (2013) Neurosarcoidosis: diagnostic approaches and therapeutic strategies. *Curr Opin Neurol* 26:307-313.
26. Sobic-Saranovic D, Artiko V, Obradovic V (2013) FDG PET imaging in sarcoidosis. *Semin Nucl Med* 43:404-411.
27. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J (2005) Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 26:948-968.
28. Baydur A, Alsalek M, Louie SG, Sharma OP (2001) Respiratory muscle strength, lung function, and dyspnea in patients with sarcoidosis. *Chest* 120:102-108.
29. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, Drent M, Haslam PL, Kim DS, Nagai S, Rottoli P, Saltini C, Selman M, Strange C, Wood B (2012) An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 185:1004-1014.
30. Drent M, Mansour K, Linssen C (2007) Bronchoalveolar lavage in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 28:486-495.
31. Kirsten D, Costabel U (2005) Pulmonale Sarkoidose. *Pneumologie* 59:378-394.
32. Danila E, Jurgauskiene L, Norkuniene J, Malickaite R (2009) BAL fluid cells in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis with different clinical activity. *Ups J Med Sci* 114:26-31.
33. Yanardag H, Tetikkurt C, Bilir M, Demirci S, Iscimen A (2013) Diagnosis of cutaneous sarcoidosis; clinical and the prognostic significance of skin lesions. *Multidiscip Respir Med* 8:26.
34. Welker L, Jörres RA, Costabel U, Magnussen H (2004) Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 24:1000-1006.
35. Kantrow SP, Meyer KC, Kidd P, Raghu G (1997) The CD4/CD8 ratio in BAL fluid is highly variable in sarcoidosis. *Eur Respir J* 10:2716-2721.

36. Reichenberger F, Kleiber B, Baschiera B, Bubendorf L, Brutsche M, Dalquen P, Tamm M (2007) Bronchoalveolar lavage quality influences the T4/T8 ratio in sarcoidosis. *Respir Med* 101:2025-2030.
37. Chapman JT, Mehta AC (2003) Bronchoscopy in sarcoidosis: diagnostic and therapeutic interventions. *Curr Opin Pulm Med* 9:402-407.
38. Davis GS (2014) The role of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS TBNA) in the diagnosis of sarcoidosis. *Cancer Cytopathol* 122:239-240.
39. Israel-Biet D, Valeyre D (2013) Diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 19:510-515.
40. Ohira H, Tsujino I, Ishimaru S, Oyama N, Takei T, Tsukamoto E, Miura M, Sakaue S, Tamaki N, Nishimura M (2008) Myocardial imaging with 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging in sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:933-941.
41. Gialafos E, Kouranos V, Rapti A, Manali E, Papaioannou T, Koulouris N, Papiris S, Wells A, Tzelepis G (2014). BNP Can Be an All-Cause Mortality Predictor in Sarcoidosis. *Chest* 145(3 Suppl):253A.
42. Sharma OP (2012) Fatigue in sarcoidosis: incompletely understood, inadequately treated. *Curr Opin Pulm Med* 18:470-471.
43. De Kleijn WP, Drent M, Vermunt JK, Shigemitsu H, De Vries J (2011) Types of fatigue in sarcoidosis patients. *J Psychosom Res* 71:416-422.
44. Michielsen HJ, De Vries J, Van Heck GL (2003) Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: The Fatigue Assessment Scale. *J Psychosom Res* 54:345-352.
45. De Vries J, Michielsen HJ, Van Heck GL, Drent M (2004) Measuring fatigue in sarcoidosis: the Fatigue Assessment Scale (FAS). *Br J Health Psychol* 9:279-291.
46. De Vries J, Drent M (2007) Quality of life and health status in sarcoidosis: a review. *Semin Respir Crit Care Med* 28:121-127.
47. Gvozdenovic BS, Mihailovic-Vucinic V, Ilic-Dudvarski A, Zugic V, Judson MA (2008) Differences in symptom severity and health status impairment between patients with pulmonary and pulmonary plus extrapulmonary sarcoidosis. *Respir Med* 102:1636-1642.

48. Cox CE, Donohue JF, Brown CD, Kataria YP, Judson MA (2004) Health-related quality of life of persons with sarcoidosis. *Chest* 125:997-1004.
49. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Paralyzed Veterans of America, Washington (DC), 1998, pp. 1-33.
50. Flachenecker P, Kümpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, Trenkwalder C, Toyka KV (2002) Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler* 8:523-526.
51. Téllez N, Río J, Tintoré M, Nos C, Galán I, Montalban X (2005) Does the Modified Fatigue Impact Scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS? *Mult Scler* 11:198-202.
52. Russell E, Luk F, Manocha S, Ho T, O'Connor C, Hussain H (2013) Long term follow-up of infliximab efficacy in pulmonary and extra-pulmonary sarcoidosis refractory to conventional therapy. *Semin Arthritis Rheum* 43:119-124.
53. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, Flavin S, Lo KH, Kavuru MS, Drent M (2008) Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomised trial. *Eur Respir J* 31:1189-1196.
54. Baeten D, van Hagen PM (2010) Use of TNF blockers and other targeted therapies in rare refractory immune-mediated inflammatory diseases: evidence-based or rational? *Ann Rheum Dis* 69:2067-2073.
55. Vorselaars AD, Cremers JP, Grutters JC, Drent M (2014) Cytotoxic agents in sarcoidosis: which one should we choose? *Curr Opin Pulm Med* 20:479-487.
56. Elfferich MD, Nelemans PJ, Ponds RW, De Vries J, Wijnen PA, Drent M (2010) Everyday cognitive failure in sarcoidosis: the prevalence and the effect of anti-TNF-alpha treatment. *Respiration* 80:212-219.
57. Haber P: Lungenfunktion und Spiroergometrie – Interpretation und Befunderstellung. 2. Aufl. Springer-Verlag/Wien, 2007, S. 14-20.

58. Jones JF, Kohl KS, Ahmadipour N, Bleijenberg G, Buchwald D, Evengard B, Jason LA, Klimas NG, Lloyd A, McCleary K, Oleske JM, White PD (2007) Fatigue: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 25:5685-5696.
59. Jason LA, Evans M, Brown M, Porter N (2010) What is Fatigue? Pathological and nonpathological fatigue. *PM R* 2:327-331.
60. Prins JB, van der Meer JWM, Bleijenberg G (2006) Chronic fatigue syndrome. *Lancet* 367:346-355.
61. Drent M, Wirsberger R, de Vries J, van Diejen-Visser MP, Wouters EF, Schols AM (1999) Association of fatigue with an acute phase response in sarcoidosis. *Eur Resp J* 13:718-722.
62. Michielsen HJ, Drent M, Peros-Golubicic T, De Vries J (2006) Fatigue is associated with quality of life in sarcoidosis patients. *Chest* 130:989-994.
63. Irwin RS, Madison JM (2000) The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 343:1715-1721.
64. Kardos P, Berck H, Fuchs KH, Gillissen A, Klimek L, Morr H, Pfeiffer-Kascha D, Schultze-Werninghaus G, Sitter H, Voshaar T, Worth H (2010) Guidelines of the German Respiratory Society for diagnosis and treatment of adults suffering from acute or chronic cough. *Pneumologie* 64:701-711.
65. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, Calverley PM, Gift AG, Harver A, Lareau SC, Mahler DA, Meek PM, O'Donnell DE (2012) An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 185:435-452.
66. Baydur A, Pandya K, Sharma OP, Kanel GC, Carlson M (1993) Control of ventilation, respiratory muscle strength, and granulomatous involvement of skeletal muscle in patients with sarcoidosis. *Chest* 103:396-402.
67. Wirsberger RM, Drent M, Hekelaar N, Breteler MH, Drent S, Wouters EF, Dekhuijzen PN (1997) Relationship between respiratory muscle function and quality of life in sarcoidosis. *Eur Respir J* 10:1450-1455.

68. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR (1984) The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 85:751-758.
69. Wegner RE, Jörres DA, Kirsten DK, Magnussen H (1994) Factor analysis of exercise capacity, dyspnoea ratings and lung function in patients with severe COPD. *Eur Respir J* 7:725-729.
70. Winterbauer RH, Lammert J, Selland M, Wu R, Corley D, Springmeyer SC (1993) Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 104:352-361.
71. Marruchella A, Tondini M (2002) Reliability of bronchoalveolar lavage in the routine clinical assessment of patients with sarcoidosis. A retrospective analysis. *Panminerva Med* 44: 257-260.
72. Grutters JC, van den Bosch JM (2006) Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *Eur Respir J* 28:627-636.
73. Paramothayan S, Jones PW (2002) Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review. *J Am Med Assoc* 287:1301-1307.
74. Sweiss NJ, Noth I, Mirsaeidi M, Zhang W, Naureckas ET, Hogarth DK, Streck M, Caligiuri P, Machado RF, Niewold TB, Garcia JG, Pangan AL, Baughman RP (2014) Efficacy Results of a 52-week Trial of Adalimumab in the Treatment of Refractory Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 31:46-54.

8 Thesen

1. Mit der vorliegenden Dissertation gelingt die Erstbeschreibung einer sarkoidoseähnlichen Erkrankung.
2. Hierbei erfolgte die retrospektive Datenanalyse von 80 Patienten mit dem Röntgenstadium 0, die sich zw. Januar 2010 und April 2013 im MVZ des Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dörlau vorstellten. Demgegenüber standen 27 Patienten mit den Röntgenstadien I–IV und überwiegend histologischem Nachweis von nicht-verkäsenden epitheloidzelligen Granulomen, bei denen eine Sarkoidose im eigentlichen Sinne vorlag, und die sich ebenfalls zw. Januar 2010 und April 2013 im MVZ des Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dörlau vorstellten.
3. Im Gegensatz zur Sarkoidose fehlt bei der sarkoidoseähnlichen Erkrankung der histologische Nachweis von nicht-verkäsenden epitheloidzelligen Granulomen. Radiologische Veränderungen im Sinne einer bilhilären Lymphadenopathie und Lungeninfiltration fehlen ebenfalls.
4. Das Durchschnittsalter der Erkrankung liegt über dem der Sarkoidose. Von einer sarkoidoseähnlichen Erkrankung sind im Gegensatz zur Sarkoidose überwiegend Frauen betroffen.
5. Die klinische Trias Fatigue, Husten und Dyspnoe kennzeichnet das Krankheitsbild, wobei der Fatigue ein besonderer Stellenwert beigemessen wird. Wie auch bei der Sarkoidose liegt die Präferenz für Fatigue beim weiblichen Geschlecht.
6. Zur Beurteilung der Schwere der Fatigue scheint sich die MFIS zu eignen. Allerdings ist in Anbetracht der Erstbeschreibung des Krankheitsbildes bisher keine Validierung der MFIS für Patienten mit sarkoidoseähnlicher Erkrankung erfolgt.
7. Die Symptome Husten und Dyspnoe korrelieren nicht mit der bodyplethysmographisch bestimmten Vitalkapazität. Laut Studienlage scheinen zur Evaluierung des Schweregrades von Dyspnoe Belastungstests wie der 6-Minuten-Gehtest und die Mundverschlussdruckmessung besser geeignet zu sein. Eine Evaluierung für die sarkoidoseähnliche Erkrankung war nicht Bestandteil der vorliegenden Dissertation.

8. Die Erhöhung der CD4+/CD8+-Ratio in der bronchoalveolären Lavage bei gleichzeitig bestehender Lymphozytose scheint ein diagnostisches Kriterium für die sarkoidoseähnliche Erkrankung darzustellen. Insbesondere eine CD4+/CD8+-Ratio > 3,5–4,0 ist bei der Sarkoidose mit einer hohen Spezifität von 94–96% verbunden. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse ist eine ähnlich gute Spezifität auch für die sarkoidoseähnliche Erkrankung anzunehmen. Fundierte Studien hierzu stehen bisher jedoch noch aus.
9. Von einer Therapie, die in Anlehnung an die medikamentöse Sarkoidosetherapie erfolgt, profitiert die Mehrzahl der Patienten mit sarkoidoseähnlicher Erkrankung.
10. Zukünftig sind intensive Forschungsbemühungen notwendig, um die Pathogenese und Ätiologie dieses bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht beschriebenen Krankheitsbildes zu erforschen, und um standardisierte diagnostische Algorithmen und Therapieregime zu entwickeln.

Magdalena Zeigermann
Puschkinstraße 16, 06108 Halle

Mobil: 0179/797 522 2
E-Mail: magdalena.zeigermann@gmx.de

Lebenslauf

Beruflicher Werdegang

Seit Juli 2010	Ärztin in Weiterbildung in der Klinik für Innere Medizin II, Chefarzt Prof. Dr. med. Wolfgang Schütte Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau
März 2009 – Juni 2010	Ärztin in Weiterbildung in der Medizinischen Klinik II, Chefarzt Dr. med. Clemens Kelbel, Klinikum Westfalen

Promotion

Seit Februar 2014	<i>Thema:</i> „Erstbeschreibung einer sarkoidoseähnlichen Erkrankung“
-------------------	--

Hochschulausbildung

Dezember 2008	Staatsexamen
Oktober 2002 – Dezember 2008	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg <i>Praktisches Jahr</i>
März 2008 – Juli 2008	Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Chefarzt PD Dr. med. Harald Fritz Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau

Magdalena Zeigermann
Puschkinstraße 16, 06108 Halle

Mobil: 0179/797 522 2
E-Mail: magdalena.zeigermann@gmx.de

Dezember 2007 – März 2008	Klinik für Thoraxchirurgie Chefarzt Prof. Dr. med. Matthias Steinert Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau
August 2007 – Dezember 2007	Klinik für Innere Medizin I Chefarzt Prof. Dr. med. Hans-Joachim Busse Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau

Schulbildung

August 1989 – Juni 2002	Grundschule und Gymnasium in Weißenfels, Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
----------------------------	--

Fähigkeiten und Kenntnisse

Sprachen	Gute Englischkenntnisse in Wort und Schrift, Grundkenntnisse in Französisch
EDV	Grundkenntnisse in Microsoft Word, Microsoft Excel, Microsoft Power Point
Führerschein	Klasse 3

Halle/Saale, 02. Januar 2015

Ich, Magdalena Zeigermann, erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Halle/Saale zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Erstbeschreibung einer sarkoidoseähnlichen Erkrankung“ in der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II und der Klinik für Innere Medizin II des Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dölau unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Schütte ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt habe und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher weder in einem in- oder ausländischen medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Halle/Saale, 02. Januar 2015

Magdalena Zeigermann

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Schütte (Klinik für Innere Medizin II des Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dörlau) für die sehr gute und freundliche Betreuung sowie für wertvolle Anregungen und zielführende Diskussionen.

Meinen Eltern Angelika und Kurt Zeigermann sowie meinem Freund Michael Hofer danke ich für die umfassende Unterstützung in der Zeit der Anfertigung der Dissertation. Ohne ihren Rückhalt wäre die Beendigung der Promotion neben der Berufstätigkeit nicht möglich gewesen.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Lisa Hofer und Paul Wannerer, die die Dissertation geduldig Korrektur gelesen haben.