

Aus der Abteilung für Innere Medizin
der Missionsärztlichen Klinik Würzburg GmbH
Akademisches Lehrkrankenhaus der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Chefarzt: Professor Dr. med. Berthold Jany

**Pulmonale Hypertonie bei granulomatösen Lungenerkrankungen:
Sarkoidose und Langerhanszell-Granulomatose**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Daniel Jonas-Klemm
aus Sankt Englmar

Würzburg, November 2015



Referent: Prof. Dr. med. Berthold Jany

Korreferent: Prof. Dr. med. Helge Hebestreit

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 28.11.2016

Der Promovend ist Arzt

Meinen Eltern

- in Liebe und Dankbarkeit -

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Sarkoidose.....	1
1.2	Pulmonale Hypertonie bei Sarkoidose.....	4
1.3	Langerhanszell-Granulomatose	6
1.4	Pulmonale Hypertonie bei Langerhanszell-Granulomatose	9
1.5	Ziele dieser Arbeit	10
2	Patienten und Methoden	11
2.1	Patienten und Studiendesign	11
2.2	Methoden	12
2.2.1	Datenerfassung	12
2.2.2	Statistik	14
2.2.3	Darstellung der Ergebnisse.....	15
3	Ergebnisse.....	17
3.1	Charakterisierung des Patientenkollektivs.....	17
3.1.1	Charakterisierung der Sarkoidose-Patienten	17
3.1.2	Charakterisierung der LHZG-Patienten.....	23
3.2	Lungenfunktion.....	25
3.2.1	Vitalkapazität (VC).....	28
3.2.2	Forcierte Einsekundenkapazität (FEV ₁)	29
3.2.3	Tiffeneau-Index (FEV ₁ /VC) in der Einheit <i>IST in %</i>	30
3.2.4	Tiffeneau-Index (FEV ₁ /VC) in der Einheit <i>% v. Soll</i>	31
3.2.5	Intrathorakales Gasvolumen (ITGV).....	32
3.2.6	Residualvolumen (RV)	33
3.2.7	Totale Lungenkapazität (TLC)	34
3.2.8	Transferfaktor Lunge für Kohlenmonoxid (TLCO/VA)	35

3.2.9	Korrelation der Lungenfunktion mit dem RVSP.....	36
3.2.10	Lungenfunktion und Lungenparenchyembefall	41
3.3	Spiroergometrie	42
3.4	Laborwerte	43
3.4.1	n-terminales Ende des pro Brain Natriuretic Peptide (nt-proBNP).....	45
3.4.2	Serum-Calcium.....	46
3.4.3	löslicher Interleukin-2-Rezeptor (lösl.II-2-Rezeptor).....	47
3.4.4	Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)	48
3.4.5	Serum-Kreatinin	49
3.4.6	Thyreoida-stimulierendes Hormon (TSH).....	50
3.5	6-Minuten-Gehtest (6-MGT): Gehstrecke und Blutgasanalyse.....	51
3.5.1	6-Minuten-Gehstrecke	54
3.5.2	Sauerstoffpartialdruck (pO ₂) in Ruhe.....	55
3.5.3	Kohlendioxidpartialdruck (pCO ₂) in Ruhe.....	56
3.5.4	Sauerstoffsättigung (sO ₂) in Ruhe	57
3.5.5	Sauerstoffpartialdruck (pO ₂) unter Belastung	58
3.5.6	Kohlendioxidpartialdruck (pCO ₂) unter Belastung	59
3.5.7	Sauerstoffsättigung (sO ₂) unter Belastung	60
3.5.8	Korrelation von 6-Minuten-Gehstrecke und Blutgasen mit dem RVSP ..	61
3.5.9	6-Minuten-Gehstrecke und Blutgase in Abhängigkeit eines Lungenparenchyembefalls.....	65
3.6	Echokardiographie	66
3.6.1	Trikuspidalklappeninsuffizienz	70
3.6.2	Maximale Refluxgeschwindigkeit einer Trikuspidalklappeninsuffizienz (TRV _{max}).....	71
3.6.3	Rechtsventrikulärer systolischer Druck (RVSP).....	72

3.6.4	Rechtsatriale (RA) - Fläche	73
3.6.5	Akzelerationszeit im rechtsventrikulären Ausflusstrakt (AT RVOT)	74
3.6.6	Verhältnis der Akzelerationszeit zur Ejektionszeit (AT/ET)	75
3.6.7	Basoapikale Auslenkung des Trikuspidalklappenannulus (TAPSE).....	76
3.6.8	Verhältnis e/e'	77
3.6.9	Rechtsventrikulärer myokardialer Performance Index (RIMP)	78
3.6.10	Linksventrikulärer Exzentrizitätsindex (LVEI).....	79
3.6.11	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)	80
3.6.12	Verhältnis von frühdiastolischem zu spätdiastolischem transmitralen Einstrom (E/A)	82
3.6.13	Dezelerationszeit der frühdiastolischen Flusskomponente des transmitralen Einstroms	83
3.6.14	Frühdiastolischer Peak der Gewebegeschwindigkeit des Mitralklappenringes (E')	84
3.6.15	Verhältnis E/E'	85
3.6.16	Perikarderguss	86
3.7	Rechtsherzkatheter-Untersuchung	87
3.7.1	Mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP)	91
3.7.2	Mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP) nach Vasoreagibilitätstest .	92
3.7.3	Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (PCWP).....	93
3.7.4	Pulmonal-vaskulärer Gefäßwiderstand (PVR)	94
3.7.5	Herzzeitvolumen (HZV).....	95
3.7.6	Herzindex (HI).....	96
3.7.7	Zentraler Venendruck (ZVD)	97
3.8	Medikamentöse Therapie.....	98
3.8.1	Azathioprin-Therapie.....	98
3.8.2	Steroid-Therapie	99

4	Diskussion	101
4.1	Pulmonale Hypertonie bei Sarkoidose.....	101
4.2	Pulmonale Hypertonie bei Langerhanszell-Granulomatose	113
5	Zusammenfassung	117
6	Literaturverzeichnis	119

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Charakterisierung der Sarkoidose-Patienten in Abhängigkeit des RVSP und mPAP.	17
Abb. 2: RVSP und Lungenparenchyembefall bei Sarkoidose-Patienten.....	21
Abb. 3: Charakterisierung der LHZG-Patienten in Abhängigkeit des RVSP und mPAP.....	23
Abb. 4: Bodyplethysmographie – VC (% v. Soll) in Abhängigkeit des RVSP	28
Abb. 5: Bodyplethysmographie – FEV ₁ (% v. Soll) in Abhängigkeit des RVSP	29
Abb. 6: Bodyplethysmographie – FEV ₁ /VC (IST in %) in Abhängigkeit des RVSP.....	30
Abb. 7: Bodyplethysmographie – FEV ₁ /VC (% v. Soll) in Abhängigkeit des RVSP.....	31
Abb. 8: Bodyplethysmographie – ITGV (% v. Soll) in Abhängigkeit des RVSP	32
Abb. 9: Bodyplethysmographie – RV (% v. Soll) in Abhängigkeit des RVSP	33
Abb. 10: Bodyplethysmographie – TLC (% v. Soll) in Abhängigkeit des RVSP	34
Abb. 11: Bodyplethysmographie – TLCO/VA (% v. Soll) in Abhängigkeit des RVSP.....	35
Abb. 12: VC (% v. Soll) in Abhängigkeit des RVSP bei Patienten mit Sarkoidose.....	36
Abb. 13: FEV ₁ (% v. Soll) in Abhängigkeit des RVSP bei Patienten mit Sarkoidose	37
Abb. 14: FEV ₁ /VC (% v. Soll) in Abhängigkeit des RVSP bei Patienten mit Sarkoidose.....	38
Abb. 15: TLCO/VA (% v. Soll) in Abhängigkeit des RVSP bei Patienten mit Sarkoidose	39
Abb. 16: Sauerstoffsättigung unter Belastung in Abhängigkeit des TLCO/VA bei Sarkoidose	40
Abb. 17: Laborwerte – Serum-Spiegel des nt-proBNP (pg/ml) in Abhängigkeit des RVSP.....	45
Abb. 18: Laborwerte – Serum-Spiegel des Calcium (mmol/l) in Abhängigkeit des RVSP	46
Abb. 19: Laborwerte – Serum-Spiegel des löslichen II-2-Rezeptors (kU/l) in Abhängigkeit des RVSP ...	47
Abb. 20: Laborwerte – Serum-Spiegel des ACE (U/l) in Abhängigkeit des RVSP	48
Abb. 21: Laborwerte – Serum-Spiegel des Kreatinin (mg/dl) in Abhängigkeit des RVSP	49
Abb. 22: Laborwerte – Serum-Spiegel des TSH (mIU/l) in Abhängigkeit des RVSP	50
Abb. 23: 6-MGT – 6-Minuten-Gehstrecke (m) in Abhängigkeit des RVSP	54
Abb. 24: 6-MGT – pO ₂ in Ruhe (mmHg) in Abhängigkeit des RVSP.....	55
Abb. 25: 6-MGT – pCO ₂ in Ruhe (mmHg) in Abhängigkeit des RVSP	56
Abb. 26: 6-MGT – Sauerstoffsättigung (sO ₂) in Ruhe (%) in Abhängigkeit des RVSP	57
Abb. 27: 6-MGT – pO ₂ unter Belastung (mmHg) in Abhängigkeit des RVSP	58
Abb. 28: 6-MGT – pCO ₂ unter Belastung (mmHg) in Abhängigkeit des RVSP	59
Abb. 29: 6-MGT – Sauerstoffsättigung (sO ₂) unter Belastung (%) in Abhängigkeit des RVSP.....	60
Abb. 30: pO ₂ (%) unter Belastung in Abhängigkeit des RVSP bei Sarkoidose	61
Abb. 31: Sauerstoffsättigung unter Belastung (%) in Abhängigkeit des RVSP bei Sarkoidose.....	62
Abb. 32: pO ₂ in Ruhe (%) in Abhängigkeit des RVSP bei Sarkoidose	63
Abb. 33: Sauerstoffsättigung in Ruhe (%) in Abhängigkeit des RVSP bei Sarkoidose	64
Abb. 34: Charakterisierung der Patienten mit Trikuspidalklappeninsuffizienz und messbarem RVSP	70
Abb. 35: Echokardiographie – TRV _{max} (cm/s)	71
Abb. 36: Echokardiographie – RVSP (mmHg)	72
Abb. 37: Echokardiographie – RA-Fläche (cm ²) in Abhängigkeit des RVSP.....	73

Abb. 38: Echokardiographie – AT RVOT (ms) in Abhängigkeit des RVSP.....	74
Abb. 39: Echokardiographie – AT/ET in Abhängigkeit des RVSP.....	75
Abb. 40: Echokardiographie – TAPSE (cm) in Abhängigkeit des RVSP	76
Abb. 41: Echokardiographie – e/e' in Abhängigkeit des RVSP.....	77
Abb. 42: Echokardiographie – RIMP in Abhängigkeit des RVSP	78
Abb. 43: Echokardiographie – LVEI in Abhängigkeit des RVSP.....	79
Abb. 44: Echokardiographie – LVEF nach Simpson (%) in Abhängigkeit des RVSP.....	80
Abb. 45: Echokardiographie – LVEF nach Teichholz (%) in Abhängigkeit des RVSP.....	81
Abb. 46: Echokardiographie – E/A in Abhängigkeit des RVSP	82
Abb. 47: Echokardiographie – Dezelerationszeit (ms) in Abhängigkeit des RVSP	83
Abb. 48: Echokardiographie – E' (cm/s) in Abhängigkeit des RVSP.....	84
Abb. 49: Echokardiographie – E/E' in Abhängigkeit des RVSP.....	85
Abb. 50: Charakterisierung der Patienten mit Perikarderguss in Abhängigkeit des RVSP	86
Abb. 51: Rechtsherzkatheter – Mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg)	91
Abb. 52: Rechtsherzkatheter – Mittlerer pulmonalarterieller Druck nach Vaso-reagibilitätstest (mmHg) 92	
Abb. 53: Rechtsherzkatheter – Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (mmHg).....	93
Abb. 54: Rechtsherzkatheter – Pulmonal-vaskulärer Gefäßwiderstand ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$).....	94
Abb. 55: Rechtsherzkatheter – Herzzeitvolumen (l/min)	95
Abb. 56: Rechtsherzkatheter – Herzindex ($\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$)	96
Abb. 57: Rechtsherzkatheter – Zentraler Venendruck (mmHg).....	97
Abb. 58: Darstellung der Azathioprin-Therapie bei Sarkoidose-Patienten in Abhängigkeit des RVSP.....	98
Abb. 59: Darstellung der Steroid-Therapie bei Sarkoidose-Patienten in Abhängigkeit des RVSP.....	99

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Charakterisierung der Sarkoidose-Patienten	19
Tab. 2: Charakterisierung der Sarkoidose-Patienten in Abhängigkeit des RVSP	20
Tab. 3: Höhe des RVSP der Sarkoidose-Patienten in Abhängigkeit eines Lungenparenchyembefalls	22
Tab. 4: RVSP und Lungenparenchyembefall bei Sarkoidose-Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg	22
Tab. 5: Charakterisierung der LHZG-Patienten	24
Tab. 6: Charakterisierung der LHZG-Patienten in Abhängigkeit des RVSP.....	24
Tab. 7: Bodyplethysmographie der Sarkoidose-Patienten in Abhängigkeit des RVSP.....	26
Tab. 8: Bodyplethysmographie der LHZG-Patienten in Abhängigkeit des RVSP.....	27
Tab. 9: Lungenfunktion und Lungenparenchyembefall bei Patienten mit Sarkoidose.....	41
Tab. 10: Spiroergometrie-Einzelbefunde in Abhängigkeit des RVSP.....	42
Tab. 11: Laborwerte der Sarkoidose-Patienten in Abhängigkeit des RVSP.....	43
Tab. 12: Laborwerte der LHZG-Patienten in Abhängigkeit des RVSP.....	44
Tab. 13: 6-MGT: Gehstrecke und Blutgasanalyse der Sarkoidose-Patienten in Abhängigkeit des RVSP	52
Tab. 14: 6-MGT: Gehstrecke und Blutgasanalyse der LHZG-Patienten in Abhängigkeit des RVSP	53
Tab. 15: 6-MGT: Gehstrecke und Blutgase in Abhängigkeit eines Lungenparenchyembefalls.....	65
Tab. 16: Echokardiographie-Daten der Sarkoidose-Patienten in Abhängigkeit des RVSP	68
Tab. 17: Echokardiographie-Daten der LHZG-Patienten in Abhängigkeit des RVSP	69
Tab. 18: Daten der Rechtsherzkatheter-Untersuchung in Abhängigkeit des RVSP bei Sarkoidose.....	88
Tab. 19: Daten der Rechtsherzkatheter-Untersuchung in Abhängigkeit des RVSP bei LHZG.....	89
Tab. 20: Einzelbefunde der Rechtsherzkatheter-Untersuchung.....	90

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AT/ET	Verhältnis der Akzelerationszeit zur Ejektionszeit
ATP	Azathioprin
AT RVOT	Akzelerationszeit im rechtsventrikulären Ausflusstrakt
e/e ^c	Verhältnis der frühen trikuspidalen Einstromgeschwindigkeit zur frühdiastolischen Gewebeschwindigkeit des Trikuspidalklappenringes
E/A	Verhältnis von frühdiastolischem zu spätdiastolischem transmitralen Einstrom
E/E ^c	Verhältnis von frühdiastolischem transmitralen Einstrom bezogen auf den frühdiastolischen Peak der Gewebeschwindigkeit des Mitralklappenringes
E ^c	Frühdiastolischer Peak der Gewebeschwindigkeit des Mitralklappenringes
FEV ₁	Forcierte Einsekundenkapazität
FEV ₁ /VC	Tiffeneau-Index
HI	Herzindex
HZV	Herzzeitvolumen
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen
lösl. Il-2-Rezeptor	Löslicher Interleukin-2-Rezeptor
LHZG	Langerhanszell-Granulomatose
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEI	Linksventrikulärer Exzentrizitätsindex
m	männlich
mPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
MW	Mittelwert
n.s.	nicht signifikant ($p \geq 0,05$)
nt-proBNP	n-terminales Ende des pro Brain Natriuretic Peptide
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck (kapillär)
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck (kapillär)
PCWP	Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck
PD	Primärdiagnose
PH	Pulmonale Hypertonie
PVR	Pulmonal-vaskulärer Gefäßwiderstand

RA-Fläche	Rechtsatriale Fläche
RHK	Rechtsherzkatheter
RIMP	Rechtsventrikulärer myokardialer Performance Index / Tei-Index
RV	Residualvolumen
RVSP	Rechtsventrikulärer systolischer Druck
sO ₂	Sauerstoffsättigung (kapillär)
STABW	Standardabweichung
TAPSE	Basoapicale Auslenkung des Trikuspidalklappenannulus
TLC	Totale Lungenkapazität
TLCO/VA	Transferfaktor für Kohlenmonoxid in der Lunge, bezogen auf das Alveolarvolumen
TRV _{max}	Maximale Refluxgeschwindigkeit einer Trikuspidalklappeninsuffizienz
VC	Vitalkapazität
w	weiblich
ZVD	Zentraler Venendruck

1 Einleitung

1.1 Sarkoidose

Bei der Sarkoidose handelt es sich um eine granulomatöse Multisystemerkrankung, die durch das Vorliegen nicht-verkäsender Granulome im betroffenen Gewebe charakterisiert ist [1, 3, 6, 8, 9, 12, 17, 52]. Es kann jedes Organ betroffen sein, wobei in 90-95% der Fälle [8, 50] eine Beteiligung von Lunge und intrathorakalen Lymphknoten vorliegt [1, 6, 8, 12, 14, 17, 50, 51].

Die Inzidenz variiert weltweit stark [6]. Es zeichnet sich ein Nord-Süd-Gefälle ab, mit jährlich etwa 10-40/100.000 Neuerkrankungen in Nordeuropa und den USA [3, 4, 6, 50, 52] und nur 1-2/100.000 Neuerkrankungen in Japan [6, 52]. Die höchste Inzidenzrate findet sich in Schweden und Finnland mit über 60/100.000 Neuerkrankungen pro Jahr [4]. In den USA übertrifft die Anzahl jährlicher Neuerkrankungen in der afro-amerikanischen Bevölkerung (35,5/100.000) die Inzidenzrate in der weißen Bevölkerung (10,9/100.000) um das Drei- bis Fünffache [6, 8, 52]. Für Deutschland wird die Anzahl jährlicher Neuerkrankungen mit 10-12/100.000 angegeben, bei einer Prävalenz von ca. 40 Erkrankungsfällen pro 100.000 Einwohnern [4].

Das Haupterkrankungsalter liegt bei beiden Geschlechtern im jungen bis mittleren Erwachsenenalter (20-39 Jahre) [6, 8, 52], wobei sich in Skandinavien und Japan beim weiblichen Geschlecht ein zweiter Erkrankungsgipfel zwischen dem 65.-69. Lebensjahr abzeichnet [6, 8].

Die Ätiologie der Sarkoidose konnte bislang trotz intensiver Untersuchungen nicht eindeutig geklärt werden [3, 8, 12, 14, 15, 17]. Alter, Geschlecht und ethnische Abstammung des Patienten scheinen ebenso wie demographische Faktoren eine Rolle zu spielen [8, 14, 52]. Eine Interaktion verschiedener Umwelt-Antigene soll bei entsprechender genetischer Disposition den Krankheitsprozess in Gang setzen [8]. Durch eine Exposition gegenüber Schimmel, Insektiziden und bestimmten Bakterien, hier v.a. das *Propionibacterium acnes* und die Mykobakterien, soll es zu einer Aktivierung von Zytokinen und CD4+ T-Zellen kommen, welche schließlich an der Granulombildung beteiligt sind [1, 3, 6, 52].

Auf genetischer Ebene ist insbesondere das HLA-Gen (Human Leukocyte Antigen) Gegenstand der Forschung. HLA-Moleküle spielen eine Rolle bei der Antigen-Präsentation und Aktivierung des adaptiven Immunsystems [6, 8]. Es zeigte sich, dass bestimmte HLA-Moleküle (u.a. DR4 und DQ9) mit einem erhöhten Risiko an Sarkoidose zu erkranken assoziiert sind [6, 8, 52]. Genetisch bedingte Veränderungen auf Proteinebene bewirken eine Strukturänderung der HLA-Moleküle. Ist davon die Antigen-Bindungsstelle des Moleküls betroffen, kann dies Auswirkungen auf die Antigen-Präsentation und Aktivierung des adaptiven Immunsystems haben [6]. Von Bedeutung ist hier u.a. eine überschießende Aktivierung von CD4+ T-Zellen mit konsekutiver Freisetzung proinflammatorischer Zytokine (v.a. Interleukin-2, Interferon- γ und Tumornekrosefaktor α). Dieser Prozess könnte ursächlich für die im Rahmen der Sarkoidose stattfindende, chronische granulomatöse Entzündungsreaktion sein und eine Fibrosierung des betroffenen Gewebes zur Folge haben [1, 6, 52].

In Familienuntersuchungen zeigte sich, dass im Vergleich zur Normalbevölkerung die Geschwisterkinder von eineiigen Zwillingen ein 80-faches, die von zweieiigen Zwillingen ein 7-faches und normale Geschwister, sowie alle erst- und zweitgradig Verwandten ein 5-faches Erkrankungsrisiko tragen [6]. Ehepartner Betroffener erkrankten hingegen nicht häufiger [6]. Eine alleinige Exposition gegenüber Umweltantigenen ohne entsprechende genetische Disposition scheint somit den Krankheitsprozess nicht in Gang setzen zu können.

Die genetische Disposition könnte zudem auch von der ethnischen Abstammung des Patienten abhängen, da die Anzahl familiärer Häufungen von Erkrankungsfällen in verschiedenen Populationen stark variiert [6, 8]. In der afroamerikanischen Bevölkerung wiesen 17% der Sarkoidose-Patienten eine positive Familienanamnese auf, in der spanischen Bevölkerung hingegen nur 1,4% [6]. Es konnte in diesem Zusammenhang eine Häufung bestimmter HLA-Moleküle in den jeweiligen Bevölkerungsgruppen beobachtet werden, die mit einem entsprechenden Erkrankungsrisiko assoziiert zu sein scheinen [6, 8, 52].

Die klinische Präsentation der Sarkoidose ist aufgrund dessen, dass nahezu jedes Organ betroffen sein kann, sehr variabel [9]. Eine Organmanifestation kann meist schon in frühen Erkrankungsstadien festgestellt werden [6]. Aufgrund der überdurchschnittlich häufigen Lungenmanifestation zeigen die Patienten meist unspezifische pulmonale

Symptome wie trockenen Husten, Atemnot und Thoraxschmerzen [8, 52]. Bei ca. zwei Drittel der Patienten kommt es innerhalb der ersten drei Jahre nach Diagnosestellung zu einer Spontanremission [6]. Eine Mitbeteiligung weiterer Organe kann man bei ca. 23% der Patienten beobachten. Liegt zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine extrapulmonale Manifestation sowie eine Hyperkalzämie vor, ist eine Beteiligung weiterer Organe im Verlauf wahrscheinlich [6].

Die Diagnosestellung erfolgt, wenn klinische und radiologische Zeichen (radiologische Einteilung in vier Stadien anhand von Lymphknotenbeteiligung und fortschreitender Fibrosierung des Lungengerüsts) durch den histologischen Nachweis nicht-verkäsender Granulome in einem oder mehreren Organen ergänzt werden und andere Erkrankungen mit ähnlichem klinischen Bild ausgeschlossen werden konnten [8, 52]. Die Diagnostik kann durch die Bodyplethysmographie, Labor- und Röntgenuntersuchungen sowie hochauflösende Computertomographie (HRCT) ergänzt werden [8]. Die Bodyplethysmographie stellt hierbei ein wichtiges Instrument zur initialen Beurteilung und Verlaufskontrolle der Lungenfunktion dar [8]. Im Röntgenstadium I lässt sich bei ca. 20% der Patienten bereits eine Einschränkung der Lungenfunktion feststellen, in den radiologischen Stadien II, III und IV bei ca. 40-70% der Patienten [8]. Es finden sich hierbei sowohl restriktive als auch obstruktive Ventilationsstörungen mit einer verminderten Vitalkapazität sowie einem reduzierten Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid [8]. Während in den USA und Europa der überwiegende Teil der Sarkoidose-Patienten infolge respiratorischer Insuffizienz verstirbt [51], überwiegen in Japan aufgrund der vornehmlich kardialen Manifestation der Sarkoidose mit 87% die Herzerkrankungen als Todesursache [51].

Eine spezifische medikamentöse Therapie der Sarkoidose steht bislang nicht zur Verfügung. Die Gabe von Glukokortikoiden sollte als initiale Therapie bei schweren Verlaufsformen mit akuter vitaler Bedrohung und Organschädigung begonnen werden [6]. Zusätzlich können Immunsuppressiva wie Methotrexat und Azathioprin eingesetzt werden [6]. Eine Vielzahl weiterer Medikamente wie beispielsweise anti-TNF (Tumornekrosefaktor), Rituximab oder Atorvastatin werden momentan auf ihren Nutzen für die Therapie der Sarkoidose untersucht [6].

1.2 Pulmonale Hypertonie bei Sarkoidose

Das Auftreten einer pulmonalen Hypertonie (PH) konnte auch bei den granulomatösen Erkrankungen wie der Sarkoidose festgestellt werden und stellt eine relevante Komplikation dar, die für den Patienten mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist [1, 2, 11-16, 46]. Die Prognose ist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 59% schlecht [11].

Die Angaben zur Häufigkeit der pulmonalen Hypertonie bei Sarkoidose sind uneinheitlich und variieren abhängig von der Definition des PH-Kriteriums sowie der Auswahl und dem ethnischen Hintergrund des Patientenkollektivs zwischen 1 - 75% [1, 2, 11-16, 46]. In unselektierten Kollektiven von Sarkoidose-Patienten konnte eine PH-Prävalenz von 6% festgestellt werden [12], wohingegen bei Patienten, die bereits für eine Lungentransplantation vorgesehen waren, in bis zu 74% der Fälle eine PH bestand [15].

In der Dana-Point-Klassifikation ist die pulmonale Hypertonie bei Granulomatosen der Gruppe V (Pulmonale Hypertonie mit unklaren multifaktoriellen Mechanismen) zugeordnet [19, 20]. Als mögliche pathophysiologische Mechanismen des pulmonalen Druckanstiegs bei Sarkoidose werden u.a. eine granulomatöse Entzündungen mit Fibrosierung des Lungenparenchyms und des pulmonalen Gefäßbettes, eine Kompression pulmonaler Gefäße durch vergrößerte Mediastinal- und Hilus-Lymphknoten und eine hypoxische Vasokonstriktion diskutiert [46, 47]. Die Studienlage hinsichtlich einer Korrelation von hämodynamischen Ausmaß der PH und Schweregrad der Ventilationsstörung ist uneinheitlich und zeigt deutliche demographische Unterschiede [11, 18]. Daten von deutschen Kollektiven liegen in diesem Zusammenhang noch nicht vor. Von Interesse ist dieser Sachverhalt vor allem dahingehend, dass von einer spezifischen PH-Therapie in erster Linie Patienten profitieren würden, bei denen die PH nicht Folge einer Ventilationsstörung bzw. Hypoxämie ist, sondern durch eine unabhängig von der Ventilation eingeschränkte pulmonale Perfusion bedingt ist.

Die klinischen Zeichen der PH sind meist unspezifisch. Viele Patienten berichten über eine Leistungsminderung, Dyspnoe, Synkopen und Herzrhythmusstörungen [13, 47]. Einige Patienten versterben jedoch, ohne jemals Symptome bemerkt zu haben [13]. Goldstandard in der Diagnostik der PH ist die Rechtsherzkatheter-Untersuchung [19, 20]. Bei einem mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP) von ≥ 25 mmHg liegt eine manifeste pulmonale Hypertonie vor, bei einem Druck von 21-24 mmHg spricht man von einer Borderline-PH. Ein pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (PCWP) ≤ 15

mmHg ist Ausdruck einer präkapillären Ursache der PH [19, 20].

Eine spezifische Therapie ist momentan nur für die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH), jedoch nicht für die pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen zugelassen [19, 20]. Bei schweren Verlaufsformen mit Disproportionalität von Schwere der PH und vorliegender Lungenerkrankung wird jedoch eine kontrollierte Behandlung mit PAH-spezifischen Medikamenten in einem ausgewiesenen Zentrum empfohlen [19, 20]. Für den Einsatz vasoaktiver Substanzen wie NO, Epoprostenol/Iloprost und Sildenafil wurde über positive als auch fehlende Effekte berichtet [21-28]. Als Ultima Ratio bleibt schließlich nur die Lungentransplantation [15, 16, 53].

1.3 Langerhanszell-Granulomatose

Bei der Langerhanszell-Granulomatose (LHZG) handelt es sich um eine seltene granulomatöse Lungenerkrankung von der überwiegend junge Erwachsene zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr betroffen sind [30, 33, 66]. Bei ca. 50% der Patienten tritt die Erkrankung bis zum 10. Lebensjahr auf, 75% der Erkrankten sind nicht älter als 30 Jahre [32]. Bei der LHZG kommt zu einer granulomatösen Infiltration verschiedener Gewebe durch Langerhanszellen. Hierbei handelt es sich um eine spezifische Population dendritischer Zellen, die sich von Stammzellen des Knochenmarks ableiten [30, 31, 32]. Häufig sind Knochen, Haut, Leber, Milz, Gehirn, Lymphknoten und die Lunge betroffen [30, 31, 35]. Ein multisystemischer Verlauf ist meist bei Kindern zu beobachten. In ca. 80% der Fälle liegt hier eine Mitbeteiligung der Knochen vor. Im Erwachsenenalter ist die Lunge das oft einzige betroffene Organ [30, 31, 33, 66]. Die pulmonale LHZG manifestiert sich überwiegend bei Kaukasiern, selten bei Afrikaner und Asiaten [30]. Zunehmend werden jedoch auch Erkrankungsfällen mit pulmonaler Beteiligung in der asiatischen Bevölkerung beobachtet [34]. Unabhängig vom ethnischen Hintergrund sind 90-100% [66] aller Erkrankten aktive oder ehemalige Raucher [30, 31, 33, 36, 39, 66]. Die Prävalenzdaten für die pulmonale LHZG sind uneinheitlich. Bei pathohistologischen Untersuchungen von Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen konnte bei 5% der Untersuchten eine pulmonale LHZG festgestellt werden [30, 31, 35, 66]. Im italienischen Register für interstitielle Lungenerkrankungen findet sich eine Prävalenzrate von 6,6% [30].

Eine geschlechtsspezifische Häufung von Erkrankungsfällen wird kontrovers diskutiert. In früheren Studien wurde ein überwiegendes Auftreten der pulmonalen LHZG bei Männern beobachtet, in aktuelleren Studien zeichnet sich jedoch eine Zunahme von Erkrankungsfällen beim weiblichen Geschlecht ab, was mit einem prozentualen Anstieg rauchender Frauen in Verbindung gebracht wird [30].

Pathophysiologisch verursacht Zigarettenrauch die Freisetzung inflammatorischer Transkriptionsfaktoren, welche eine Proliferation und Akkumulation der Langerhanszellen in der Lunge bewirken [30, 35]. Diese wiederum initiieren durch Antigenpräsentation und Aktivierung von T-Lymphozyten eine Immunreaktion, durch welche der entzündlich-proliferative Prozess unterhalten wird [30, 31, 34, 35].

Im Respirationstrakt finden sich als Korrelat dieser Entzündungsreaktion noduläre Epithelinfiltrate, vornehmlich in den distalen Atemwegen [31]. Da im Tierexperiment nach Beendigung der Exposition mit Zigarettenrauch ein Rückgang der Langerhanszellen auf das Ausgangsniveau beobachtet werden konnte, geht man davon aus, dass Zigarettenrauch den physiologischen Turn-Over der dendritischen Zellen beeinflusst [30, 31]. Die genauen pathophysiologischen Mechanismen sind jedoch noch unbekannt. Da in Relation zur Anzahl rauchender Menschen (beispielsweise ca. 20% der erwachsenen Bevölkerung der USA) die Erkrankung doch verhältnismäßig selten auftritt, scheinen insbesondere auch bei Kindern noch weitere Faktoren eine Rolle zu spielen. Für die Annahme einer genetischen Komponente sind bislang nur wenige Fälle einer familiären Häufung von Krankheitsfällen beschrieben [30, 34, 35].

Zum Zeitpunkt der Diagnose der pulmonalen LHZG weisen zwei Drittel der Patienten Dyspnoe und Husten auf. Diese unspezifischen Symptome werden meist als chronische Bronchitis infolge des Rauchens gewertet [32, 34, 35]. In der Lungenfunktion fällt häufig eine Ventilationseinschränkung sowie eine Gasaustauschstörung mit einem reduzierten Transferfaktor für Kohlenmonoxid auf [32, 33]. Weitere Symptome wie Müdigkeit, Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust treten in 15-20% der Fälle hinzu und finden sich meist bei einem akuten Beginn der Erkrankung. Thoraxschmerzen infolge eines Pneumothorax oder einer ossären Mitbeteiligung der Rippen, eine Hämoptyse (5-15%) sowie extrapulmonale Symptome (10-15%) bei einer Beteiligung weiterer Organe können hinzutreten [32, 34, 35].

Röntgenologisch finden sich bei pulmonaler LHZG unscharf begrenzte noduläre Herde und konfluierende zystische Veränderungen, von denen typischerweise die unteren Lungenabschnitte und costophrenischen Winkel ausgespart sind [32, 34]. Histologisches Korrelat sind peribronchiale Läsionen, die in Form zellulärer und fibrotischer Knötchen häufig sternförmig konfiguriert sind und mit weiteren Knötchen eine wabenförmige Struktur bilden [33, 35]. Elektronenmikroskopisch können bestimmte zytoplasmatische Organellen nachgewiesen werden, sogenannte Birbeck-Granula. Diese nehmen die Form eines „X“ an, weshalb die LHZG synonym auch als „Histiozytose X“ bezeichnet wird. Birbeck-Granula sind jedoch nicht spezifisch für pathologisch veränderte Langerhanszellen, sondern finden sich auch in normalen Langerhanszellen sowie bei anderen entzündlichen und neoplastischen Prozessen der Lunge [30].

Spezifisch für Langerhanszellen ist hingegen der immunhistochemische Nachweis des S-100 Proteins, des Langerin (CD207) und des CD1a-Antikörpers [30].

Die Therapie hängt vom Stadium und der Schwere der Erkrankung ab. Durch die Aufgabe des Rauchens kommt es häufig zu einer Spontanremission [30, 31, 35, 42, 66]. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien kann eine Therapie mit Steroiden erwogen werden, wobei die Datenlage zu deren Nutzen uneinheitlich ist [30, 31, 35, 37, 42, 66]. Immunsuppressiva werden überwiegend bei multisystemischen Verläufen im Kindesalter eingesetzt. Als Ultima Ratio bleibt auch hier nur die Lungentransplantation, wobei ein erneutes Auftreten der Erkrankung in der transplantierten Lunge ebenfalls beobachtet werden konnte [32, 34]. Prognoseverschlechternd wirken sich zudem eine obstruktive Ventilationsstörung und ein verminderter Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid aus sowie ein höheres Erkrankungsalter und ein Befall mehrerer Organe mit entsprechender Dysfunktion. Krankheitsverlauf und Letalität werden jedoch im Wesentlichen vom Ausmaß der respiratorischen Insuffizienz bestimmt [32].

1.4 Pulmonale Hypertonie bei Langerhanszell-Granulomatose

Das Auftreten einer pulmonalen Hypertonie (PH) konnte auch bei der Langerhanszell-Granulomatose (LHZG) beobachtet werden und stellt eine relevante Komplikation dar [36, 37, 38, 39, 65]. Die Prävalenzdaten sind uneinheitlich, wobei eine PH in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien in bis zu 100% der Fälle festgestellt werden konnte [36, 37, 38, 39, 65] und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert war [37, 39]. Die Schwere der PH ist in diesen Fällen meist deutlich ausgeprägter als bei anderen fortgeschrittenen Lungenerkrankungen wie beispielsweise der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung und der interstitiellen Lungenfibrose [36, 38, 39].

Im Rahmen der LHZG kommt es zu einer Proliferation und Infiltration des Lungenparenchyms und der pulmonalen Gefäße durch Langerhanszellen. Es wird vermutet, dass der Befall von Lungenparenchym und pulmonalen Gefäßen unabhängig voneinander stattfinden und fortschreiten kann. Eine PH kann sich somit infolge einer progredienten Gefäßbeteiligung bei weitgehend unverändertem Lungenparenchym entwickeln [36, 38, 39]. Für diese Annahme spricht auch, dass eine Einschränkung der Leistungskapazität bei Patienten mit fortgeschrittener LHZG und PH weniger mit dem Ausmaß der Ventilationsstörung als mit der Einschränkung der pulmonalen Perfusion korreliert [36, 37, 38, 42, 65]. Einzig für die Vitalkapazität konnte in einer Studie eine negative Korrelation mit der Schwere der PH (RVSP nach Echokriterien) festgestellt werden [39]. Therapeutisch könnte somit dem Einsatz spezifischer Vasodilatoren eine bedeutsame Rolle zukommen. Der Einsatz PAH-spezifischer Medikamente in der Therapie der PH bei chronischen Lungenerkrankungen kann jedoch mit Risiken verbunden sein. Bei überwiegendem Befall und Obstruktion des pulmonal-venösen Systems kann es infolge eines therapeutisch erhöhten Blutflusses zur Entwicklung eines Lungenödems kommen. Ein Missverhältnis von Ventilation und Perfusion infolge einer medikamentös eingeschränkten Fähigkeit zur hypoxischen Vasokonstriktion kann zudem eine arterielle Hypoxämie verursachen [37]. Es gibt jedoch Einzelfallberichte über den positiven und komplikationslosen Einsatz von Sildenafil und Bosentan mit einer Verbesserung der pulmonalen Perfusion [37, 41, 42] und des 5-Jahres-Gesamtüberlebens [37].

1.5 Ziele dieser Arbeit

In vorliegender Arbeit soll die Häufigkeit der pulmonalen Hypertonie (PH) bei zwei granulomatösen Lungenerkrankungen, der Sarkoidose und der Langerhanszell-Granulomatose (LHZG), dargestellt werden. Das Auftreten einer PH ist bei beiden Erkrankungen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Fortschritte in der Therapie der PH rücken diese Erkrankungen derzeit in den Fokus wissenschaftlichen und klinischen Interesses.

Die Daten zu Häufigkeit und Schweregrad der PH bei Sarkoidose und LHZG zeigen deutliche regionale Unterschiede. Möglicherweise spielen der ethnische Hintergrund sowie verschiedene pathophysiologische Mechanismen hierfür eine Rolle.

Daten von deutschen Patientenkollektiven liegen bislang nur von einer Studie von Pabst et al. [17] aus dem Jahre 2013 vor, in der die PH-Häufigkeit (nach Echokriterien) bei Sarkoidose-Patienten ebenfalls monozentrisch analysiert wurde. Die Abhängigkeit der PH vom Ausmaß der Ventilationseinschränkung und Oxygenierung wurde in dieser Studie jedoch nicht untersucht. Dies ist jedoch dahingehend von Interesse, dass von einer spezifischen PH-Therapie insbesondere Patienten profitieren würden, bei denen die PH nicht Folge einer eingeschränkten Ventilation, sondern einer verminderten pulmonalen Perfusion ist.

In der vorliegenden Arbeit wurde daher neben einer Analyse der PH-Prävalenz und einem Vergleich der Daten von Bodyplethysmographie, Blutgasen, Laborwerten und Echokardiographie zwischen Patienten mit und ohne PH, auch erstmals die Abhängigkeit der rechtsventrikulären Druckerhöhung vom Ausmaß der Ventilationseinschränkung und Oxygenierung in einem deutschen Kollektiv untersucht. Der Fokus war hierbei auf die Sarkoidose-Patienten gerichtet, da bei den LHZG-Patienten eine statistische Auswertung aufgrund der geringen Patientenzahl nur bedingt möglich war.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten und Studiendesign

Das Patientenkollektiv dieser retrospektiven Untersuchung umfasst 131 Patienten, die sich im Zeitraum von Januar 2002 bis März 2011 mit der Diagnose Sarkoidose (n=123) bzw. Langerhanszell-Granulomatose (n=8) in der Missionsärztlichen Klinik Würzburg in Behandlung befanden. Die Grundlage zur Identifizierung dieser Patienten bildete die im EDV-Programm der Klinik hinterlegte Diagnose. Diese wurde zusätzlich mit der in den jeweiligen Arztbriefen dokumentierten Diagnose abgeglichen. Aus den zur Verfügung stehenden Patientenakten wurden anthropometrische Daten, das Befallsmuster, die medikamentöse Therapie sowie Daten von Bodyplethysmographie, Spiroergometrie, 6-Minuten-Gehtest, Echokardiographie, Rechtsherzkatheter und Laboruntersuchung erfasst.

Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen unterteilt, und zwar Patienten mit einem nach nicht-invasiven echokardiographischen Kriterien abgeschätzten RVSP ≥ 35 mmHg (über ZVD) und Patienten mit einem abgeschätzten RVSP < 35 mmHg. Zusätzlich wurde analysiert, ob die Parameter von Bodyplethysmographie und 6-Minuten-Gehtest mit der Höhe des RVSP korrelieren und ob ein Zusammenhang zwischen Lungenparenchyembefall und dem Auftreten einer PH (respektive eines RVSP ≥ 35 mmHg) besteht. Bei einigen Patienten schloss sich zur weiteren Klärung der echokardiographisch bzw. klinisch vermuteten PH eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung an. Soweit vorhanden, wurden auch diese Daten analysiert. Ein Einverständnis der lokalen Ethikkommission wurde eingeholt.

2.2 Methoden

2.2.1 Datenerfassung

Die Daten wurden in einer Datei des Programms Microsoft® Office Excel 2003 erfasst, welche aus Gründen der Datenverarbeitung im Verlauf der Arbeit in die Version Microsoft® Office Excel 2007 konvertiert wurde. Von den anthropometrischen Daten wurden das Geschlecht sowie das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Primärdiagnose (PD) der Sarkoidose bzw. der Langerhanszell-Granulomatose (LHZG) erfasst. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Feststellung eines RVSP ≥ 35 mmHg wurde ebenfalls berücksichtigt.

Die Bodyplethysmographie (Masterscreen Body/Diff® CareFusion, Germany) wurde gemäß den Empfehlungen des ERS-Statements [43] durchgeführt. Analysiert wurden die Vitalkapazität (VC), die forcierte Einsekundenkapazität (FEV₁), der Tiffeneau-Index (FEV₁/VC_{max}), das intrathorakale Gasvolumen (ITGV), die totale Lungenvolumenkapazität (TLC), das Residualvolumen (RV) sowie der Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid bezogen auf das Alveolarvolumen (TLCO/VA). Von den Spiroergometrie-Befunden der Patienten wurden die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max) und die Maximalleistung erfasst.

Die Durchführung der Echokardiographie (Vivid7®, GE Medical Systems, Solingen, Germany) erfolgte gemäß den ESC/ERS-Guidelines [19]. Zur Beurteilung der Morphologie und Funktion des rechten Herzens sowie des rechtsventrikulären systolischen Drucks (RVSP) wurden die rechtsatriale (RA)-Fläche, die maximale Refluxgeschwindigkeit einer Trikuspidalklappeninsuffizienz (TRV_{max}), die Akzelerationszeit im rechtsventrikulären Ausflusstrakt (AT RVOT), das Verhältnis der Akzelerationszeit zur Ejektionszeit (AT/ET), die basoapicale Auslenkung des Trikuspidalklappenanus (TAPSE), das Verhältnis der frühen trikuspidalen Einstromgeschwindigkeit zur frühdiastolischen Gewebeschwindigkeit des Trikuspidalklappenringes (e/e'), der rechtventrikuläre myokardiale Performance Index (RIMP) und der linksventrikuläre Exzentrizitätsindex (LVEI) erfasst. Die systolische und diastolische linksventrikuläre Funktion wurde eingeschätzt mittels der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) nach Simpson und Teichholz, des Verhältnisses von frühdiastolischem zu spätdiastolischem transmitralen Einstrom (E/A), der Dezelerationszeit (Abfall der Kurve des frühen transmitralen Einst-

romprofils), des frühdiastolischen Peaks der Gewebeschwindigkeit des Mitralklappenringes (E') und des Verhältnisses von frühdiastolischem transmitralen Einstrom bezogen auf den frühdiastolischen Peak der Gewebeschwindigkeit des Mitralklappenringes (E/E'). Das Vorliegen eines Perikardergusses wurde in der Auswertung ebenfalls berücksichtigt.

Von den Daten der Rechtsherzkatheter-Untersuchung (Swan-Ganz-Catheter, Smith Medical, Grasbrunn, Germany, IntelliVue MP70 (M8007A)[®], Philipps Medizinsysteme, Böblingen, Germany) wurden der mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP) in Ruhe, unter Belastung sowie nach Durchführung eines Vasoreagibilitätstests, der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP), der pulmonal-vaskuläre Gefäßwiderstand (PVR), das Herzzeitvolumen (HZV), der Herzindex (HI) sowie der zentrale Venendruck (ZVD) analysiert.

Die Durchführung des 6-Minuten-Gehtests zur Beurteilung der funktionellen Kapazität erfolgte gemäß des ATS-Statements [44]. Erfasst wurden die 6-Minuten-Gehstrecke sowie die kapillären Blutgase (sO_2 , pO_2 , pCO_2) in Ruhe und unter Belastung.

Von den Laborwerten der Patienten wurden die Serum-Spiegel des n-terminalen Endes des pro Brain Natriuretic Peptide (nt-proBNP), des löslichen Interleukin-2-Rezeptors (l-IL-2-R), des Angiotension-Converting-Enzyme (ACE), Calcium, Kreatinin und Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) analysiert.

Bezüglich der medikamentösen Therapie mit Azathioprin und/oder Steroiden wurden ausschließlich Patienten berücksichtigt, bei denen der Therapiebeginn nach dem Zeitpunkt der Primärdiagnose der Sarkoidose bzw. der LHZG lag und die Therapie somit in Zusammenhang mit der Erkrankung an Sarkoidose bzw. LHZG zu bringen war.

Lagen zu einem Patienten mehrere Befunde einer Untersuchungsart vor, so wurde jeweils nur ein Befund in der Auswertung berücksichtigt und zwar der, der zum Zeitpunkt der Diagnose der Sarkoidose bzw. LHZG in der Missionsärztlichen Klinik erhoben worden war. Bei Patienten, bei denen bereits in einem externen Haus die Diagnose gestellt wurde, fand der Erstbefund bei Vorstellung in der Missionsärztlichen Klinik Berücksichtigung. Wurde bei einem Patienten ein RVSP ≥ 35 mmHg festgestellt, so wurden von diesem Patienten diejenigen Befunde berücksichtigt, die diesem Zeitpunkt zuzuordnen waren.

Die Rechtsherzkatheter-Untersuchung erfolgte in allen Fällen nach Feststellung eines RVSP ≥ 35 . Die Ausnahme bildet hier eine Patientin, bei der eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung ohne Vorliegen eines RVSP ≥ 35 mmHg durchgeführt worden war.

2.2.2 Statistik

Die statistische Analyse der Daten erfolgte zum einen mittels t-Test für zwei unabhängige, normalverteilte Stichproben unter Verwendung des Programms Microsoft® Office Excel 2003. Dieses Verfahren wurde zum Vergleich der Mittelwerte der erfassten Parameter der Patienten mit einem RVSP \geq bzw. < 35 mmHg angewandt.

Zur Untersuchung der Verteilung zweier Merkmale zwischen beiden Gruppen wurde der Fisher's exact Test unter Verwendung des Programms Statistica, Version 9 (Lizenzschlüssel: JKK1027735025AR-X, ©StatSoft, Inc.1984-2010) verwendet. Dieses Verfahren wurde bei der Auswertung der Parameter „Lungenparenchyembefall“, „Trikuspidalklappeninsuffizienz“, „Perikarderguss“ und „medikamentöse Therapie“ verwendet. Die Korrelationsanalysen wurden unter Verwendung des Datenanalysetools des Programms Microsoft® Office Excel 2007 durchgeführt. Mittels der Funktionen „Korrelation“ und „Regression“ wurden der Korrelationskoeffizient nach Bravais-Pearson sowie der p-Wert des jeweiligen Korrelationskoeffizienten ermittelt. Untersucht wurden hierbei die Daten der Bodyplethysmographie und des 6-MGT hinsichtlich einer signifikanten Korrelation mit dem RVSP. Bei allen Testverfahren galt ein $p < 0,05$ als statistisch signifikant.

2.2.3 Darstellung der Ergebnisse

Die graphische Aufarbeitung der Ergebnisse erfolgte mittels der Programme Microsoft® Office Excel 2007 und Microsoft® Office Word 2007. Die analysierten Parameter sind im Ergebnisteil zu Beginn eines jeden Kapitels tabellarisch zusammengefasst und im Weiteren in Einzelabbildungen dargestellt. Es wird unterschieden zwischen Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg und einem RVSP ≥ 35 mmHg. Als zusätzliche Information ist in den Tabellen und Abbildungen in Klammern die Anzahl derjenigen Patienten angegeben, die in der Rechtsherzkatheter-Untersuchung einen mPAP ≥ 25 mmHg aufwiesen. Der Befund eines Patienten mit Borderline-PH (mPAP von 23 mmHg) wird hierbei berücksichtigt.

Die erfassten Daten werden in den Abbildungen als „Boxplot“ dargestellt. Als Hilfestellung zur Erzeugung dieser Darstellungsweise diente eine Anleitung von Mr. Neville Hunt, Coventry University, UK [45]. Die Werte, aus denen sich der jeweilige Boxplot generiert, sind unter der jeweiligen Abbildung tabellarisch aufgeführt (q1, MIN, MEDIAN, MAX, q3). MIN und MAX geben den kleinsten bzw. größten gemessenen Wert wieder. Im Bereich zwischen q1 (untere Quartile) und q3 (oberer Quartile) liegen 50% der gemessenen Werte. Zwischen q1 und MIN bzw. q3 und MAX jeweils 25% der kleinsten bzw. größten erfassten Werte. Der jeweilige Mittelwert mit Standardabweichung ist der Tabelle zu entnehmen, jedoch nicht graphisch dargestellt. Das Ergebnis der statistischen Analyse wird durch den p-Wert angezeigt. Ein p-Wert $< 0,05$ gilt als statistisch signifikant. Die Abkürzung „n.s.“ steht für „nicht signifikant“; dies entspricht einem p-Wert $\geq 0,05$. Findet sich anstelle eines p-Werts ein Minuszeichen („-“), so war eine statistische Analyse aufgrund der zu geringen Anzahl erfasster Werte (respektive Patienten) nicht möglich.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

3.1.1 Charakterisierung der Sarkoidose-Patienten

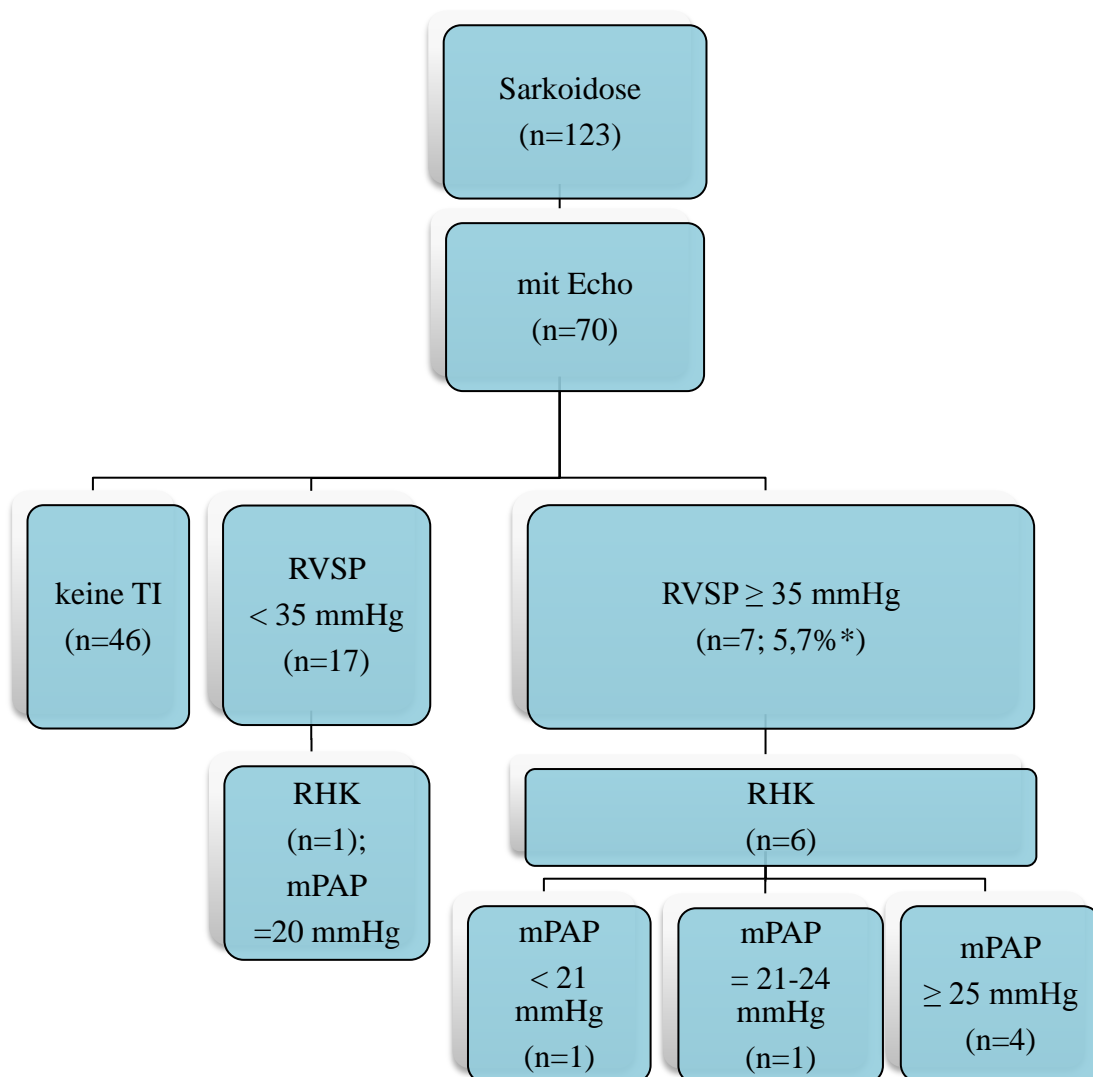


Abb. 1: Charakterisierung der Sarkoidose-Patienten in Abhängigkeit des RVSP und mPAP. *: bezogen auf das Gesamtkollektiv (n=123). RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. RHK = Rechtsherzkatheter-Untersuchung. mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck

Im Beobachtungszeitraum wurden die Daten von 123 Sarkoidose-Patienten erfasst. 50,4 % der Erkrankten waren Frauen ($n = 62$). Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei $47,3 \pm 13,3$ Jahren. Es zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich des Erkrankungsalters ($p = 0,51$). Bei 73 Patienten (59,4%) konnte eine pulmonale Manifestation der Sarkoidose histologisch gesichert werden. Als extrapulmonale Manifestation fand sich bei 51 Patienten (41,5%) ein Befall der Lymphknoten und bei sieben Patienten (5,7%) ein Befall der Augen. Drei Patienten (2,4%) wiesen eine Mitbeteiligung der Haut und jeweils ein weiterer Patient (0,8%) von Herz bzw. Gehirn auf.

Von den 70 Sarkoidose-Patienten mit Echokardiographie-Befund konnte bei 24 Patienten eine Trikuspidalklappeninsuffizienz mit messbarem pulmonal-arteriellen systolischen Druck (RVSP) festgestellt werden. Hiervon wiesen sieben Patienten (5,7%, bezogen auf das Gesamtkollektiv) einen $RVSP \geq 35$ mmHg auf und waren zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich $61,6 \pm 13,5$ Jahre alt. Geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich des Auftretens eines $RVSP \geq 35$ mmHg (3♂:4♀) sowie des Alters bei Feststellung zeigten sich nicht.

Ein $RVSP \geq 35$ mmHg wurde in allen Fällen nach dem Zeitpunkt der Diagnose der Sarkoidose diagnostiziert. Bei den männlichen Patienten mit einem $RVSP \geq 35$ mmHg fiel in diesem Zusammenhang auf, dass diese bei Diagnosestellung der Sarkoidose signifikant ($p = 0,02$) älter waren ($66,8 \pm 11,5$ Jahre) als die männlichen ($47,1 \pm 13,8$ Jahre) und weiblichen ($45,4 \pm 13,3$ Jahre) Patienten mit einem $RVSP < 35$ mmHg. Bei den weiblichen Patienten mit einem $RVSP \geq 35$ mmHg war dies hingegen nicht der Fall.

Bei sechs von sieben Patienten mit einem $RVSP \geq 35$ mmHg wurde eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung durchgeführt. Hierbei konnte bei vier Patienten ein mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP) ≥ 25 mmHg festgestellt werden. Bei einem Patienten lag mit einem mPAP von 23 mmHg eine Borderline-PH vor. Bei einer weiteren Patientin waren mit einem mPAP von 16 mmHg die PH-Kriterien der ESC-Leitlinien nicht erfüllt. Bei einer Patientin ohne echokardiographischen PH-Verdacht wurde ebenfalls eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung durchgeführt. Mit einem mPAP von 20 mmHg wurde auch in diesem Fall das PH-Kriterium nicht erfüllt.

Charakterisierung der Sarkoidose-Patienten		
	n (%) / Alter	p-Wert
Anzahl Patienten gesamt	123	
-männlich	61 (49,6%)	---
-weiblich	62 (50,4%)	
Alter bei PD Sarkoidose	47,3 ± 13,3	
-männlich	48,1 ± 14,2	p=0,51 (n.s.) ¹⁾
-weiblich	46,5 ± 12,4	
Alter bei PD RVSP ≥ 35 mmHg	61,6 ± 13,5	
-männlich	68,0 ± 10,2	p=0,32 (n.s.) ²⁾
-weiblich	56,9 ± 15,0	
Lungenparenchyembefall	73 (59,4%)	
Extrapulmonale Manifestation:		
-Lymphknoten	51 (41,5%)	
-Auge	7 (5,7%)	
-Haut	3 (2,4%)	
-Gehirn	1 (0,8%)	
-Herz	1 (0,8%)	

Tab. 1: Charakterisierung der Sarkoidose-Patienten

Prozentangaben bezogen auf das Gesamtkollektiv (n=123). PD=Primärdiagnose.

RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck.

p-Wert: Vergleich männlich/weiblich hinsichtlich ¹⁾ Alter bei PD Sarkoidose ²⁾ Alter bei PD RVSP ≥ 35 mmHg.

Charakterisierung der Sarkoidose-Patienten (n=123) in Abhängigkeit des RVSP			
	RVSP < 35 mmHg	RVSP ≥ 35 mmHg	p-Wert
Anzahl Patienten gesamt	116	7 (5,7%)	
-männlich	58	3	1,00 (n.s.) ¹⁾
-weiblich	58	4	
Patienten mPAP ≥ 25 mmHg*	0	4	
-männlich	0	1	---
-weiblich	0	3	
Alter bei PD Sarkoidose	46,8 ± 13,1	54,5 ± 16,2	0,14 (n.s.) ²⁾
-männlich	47,1 ± 13,8	66,8 ± 11,5	0,02 ³⁾
-weiblich	46,6 ± 12,4	45,4 ± 13,3	0,86 (n.s.) ⁴⁾
Lungenparenchyembefall	69	4	1,00 (n.s.) ⁵⁾
Extrapulmonale Manifestation:			
-Lymphknoten	49	2	
-Auge	7	0	
-Haut	2	1	
-Gehirn	1	0	
-Herz	1	0	

Tab. 2: Charakterisierung der Sarkoidose-Patienten in Abhängigkeit des RVSP

Prozentangaben bezogen auf das Gesamtkollektiv (n=123). PD=Primärdiagnose.

RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck.

p-Wert: ¹⁾ geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Höhe des RVSP ^{2) 3) 4)}

Vergleich der Patienten mit einem RVSP < / ≥ 35 mmHg hinsichtlich des Alters bei PD der Sarkoidose (gesamt, männlich, weiblich) ⁵⁾ vgl. auch Abb. 2.

*: bei sechs von den sieben Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg wurde eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung durchgeführt, wovon bei vier Patienten ein mPAP ≥ 25 mmHg festgestellt werden konnte. Bei einer Patientin mit RVSP < 35 mmHg wurde ebenfalls eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung durchgeführt (mPAP = 16 mmHg)

Ein RVSP ≥ 35 mmHg konnte bei den Sarkoidose-Patienten unabhängig vom Vorliegen eines Lungenparenchyembefalls festgestellt werden ($p = 1,00$).

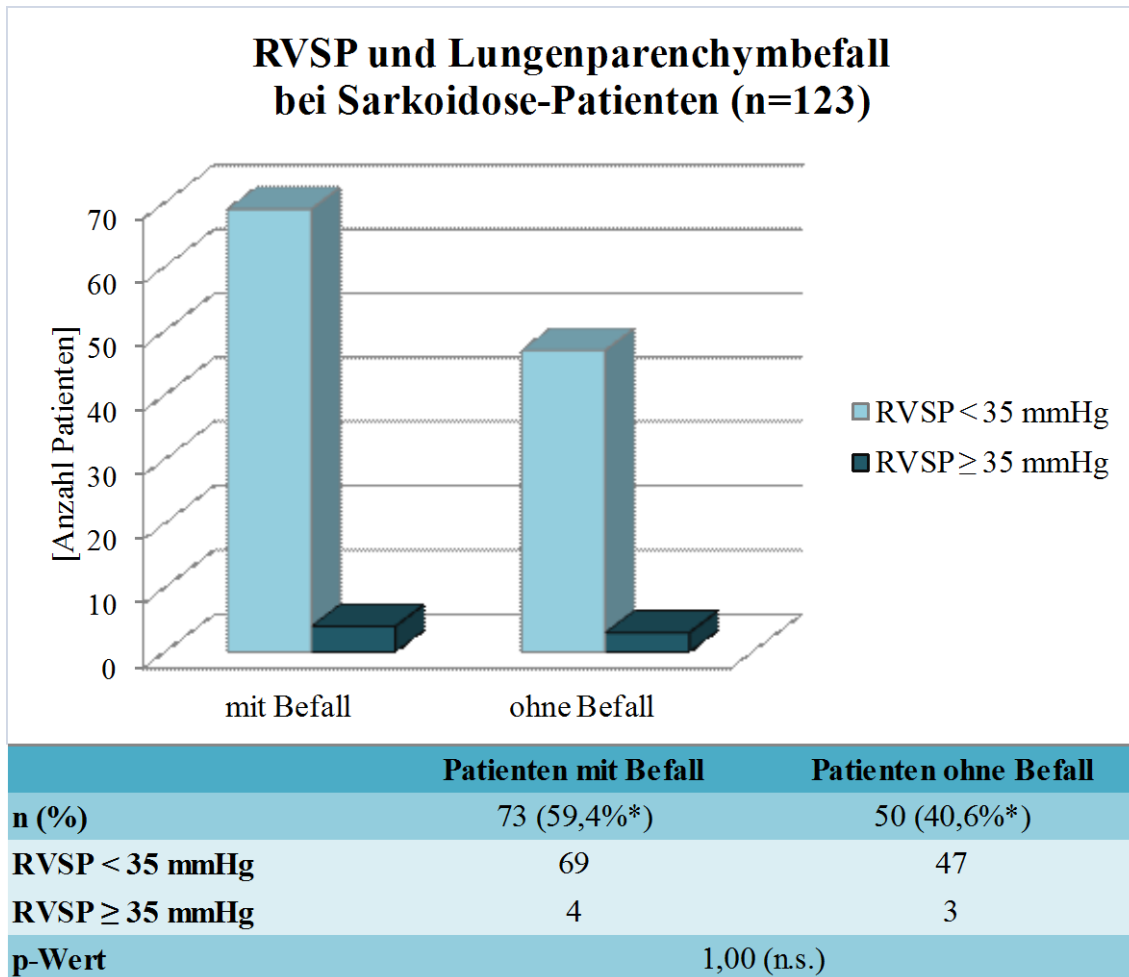


Abb. 2: RVSP und Lungenparenchyembefall bei Sarkoidose-Patienten

RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck

*: Prozentangaben bezogen auf das Gesamtkollektiv (n=123)

Die Höhe des RVSP war ebenfalls unabhängig vom Vorliegen eines Lungenparenchyembefalls ($p = 0,20$).

Höhe des RVSP der Sarkoidose-Patienten in Abhängigkeit eines Lungenparenchyembefalls		
	RVSP <u>mit</u> Lungenparenchyembefall	RVSP <u>ohne</u> Lungenparenchyembefall
Anzahl Patienten	14	10
RVSP (MW \pm STABW)	26 \pm 9	34 \pm 21
p-Wert	0,20 (n.s.)	

Tab. 3: Höhe des RVSP der Sarkoidose-Patienten in Abhängigkeit eines Lungenparenchyembefalls

RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. MW = Mittelwert. STABW = Standardabweichung

Bei den Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg war der RVSP bei den Patienten ohne Lungenparenchyembefall signifikant ($p = 0,03$) höher als bei den Patienten mit Lungenparenchyembeteiligung.

RVSP und Lungenparenchyembefall bei Sarkoidose-Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg		
	RVSP ≥ 35 mmHg <u>mit</u> Lungenparenchyembefall	RVSP ≥ 35 mmHg <u>ohne</u> Lungenparenchyembefall
Anzahl Patienten	4	3
RVSP (MW \pm STABW)	38 \pm 1	65 \pm 19
p-Wert	0,03	

Tab. 4: RVSP und Lungenparenchyembefall bei Sarkoidose-Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg

RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. MW = Mittelwert. STABW = Standardabweichung

3.1.2 Charakterisierung der LHZG-Patienten

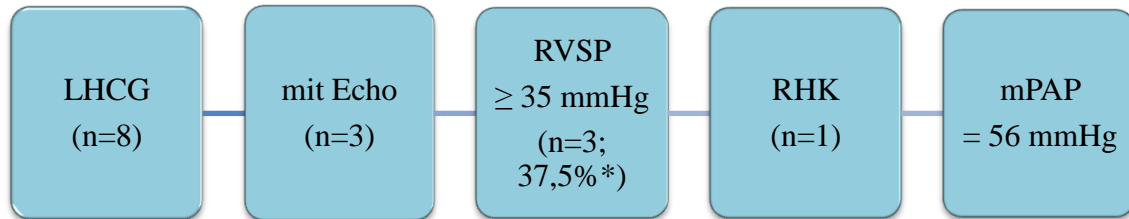


Abb. 3: Charakterisierung der LHZG-Patienten in Abhängigkeit des RVSP und mPAP

*: Prozentangaben bezogen auf das Gesamtkollektiv (n=8). RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. RHK = Rechtsherzkatheter-Untersuchung. mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck

Das Kollektiv der acht LHZG-Patienten setzte sich aus jeweils vier Männern und Frauen zusammen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei $38,7 \pm 16,8$ Jahren. Geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich des Erkrankungsalters zeigten sich nicht ($p = 0,67$). Von drei Patienten standen Echokardiographie-Befunde zur Verfügung. Diese wiesen eine Trikuspidalklappeninsuffizienz sowie einen abschätzbaren systolischen pulmonalarteriellen Druck (RVSP) ≥ 35 mmHg auf, so dass nach Echokriterien bei den LHZG-Patienten eine PH-Prävalenz von 37,5% festgestellt werden konnte. Die Patienten waren zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich $54,6 \pm 11,5$ Jahre alt. Zeitlich lag auch hier die Feststellung des RVSP ≥ 35 mmHg in allen Fällen nach dem Zeitpunkt der Diagnose der LHZG. Auffälligkeiten bezüglich des Erkrankungsalters an LHZG abhängig vom Vorliegen eines RVSP $<$ bzw. ≥ 35 mmHg konnten nicht festgestellt werden ($p = 0,28$). Bei einer Patientin mit einem RVSP ≥ 35 mmHg schloss sich eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung an, in der sich die echokardiographisch vermutete PH betätigte (mPAP = 56 mmHg).

Charakterisierung der LHZG-Patienten		
	n / Alter	p-Wert
Anzahl Patienten gesamt	8	
-männlich	4	---
-weiblich	4	
Alter bei PD LHZG	38,7, ± 16,8	
-männlich	41,5 ± 20,9	p=0,67 (n.s.) ¹⁾
-weiblich	36,0 ± 14,0	
Alter bei PD RVSP ≥ 35 mmHg	54,6 ± 11,5	
-männlich	56,2 ± 15,7	---*
-weiblich	51,4	

Tab. 5: Charakterisierung der LHZG-Patienten

LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. PD = Primärdiagnose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck.

¹⁾ Vergleich m/w bezüglich des Alters bei PD Sarkoidose.

*: nur eine weibliche Patientin mit einem RVSP ≥ 35 mmHg

Charakterisierung der LHZG-Patienten (n=8) in Abhängigkeit des RVSP			
	RVSP < 35 mmHg	RVSP ≥ 35 mmHg	p-Wert
Anzahl Patienten gesamt	5	3 (37,5%)	
-männlich	2	2	0,99 (n.s.) ¹⁾
-weiblich	3	1	
Patienten mPAP ≥ 25 mmHg*	0	1	
-männlich	0	0	---
-weiblich	0	1	
Alter bei PD LHZG	33,4 ± 19,8	47,6 ± 3,1	0,28 (n.s.) ²⁾
-männlich	34,9 ± 33,5	48,1 ± 4,2	0,64 (n.s.) ³⁾
-weiblich	32,5 ± 14,9	46,4	---

Tab. 6: Charakterisierung der LHZG-Patienten in Abhängigkeit des RVSP

Prozentangaben bezogen auf das Gesamtkollektiv (n=8). LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck. PD = Primärdiagnose.

¹⁾ geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Höhe des RVSP

^{2) 3)} Vergleich der Patienten mit einem RVSP < / ≥ 35 mmHg hinsichtlich des Alters bei PD LHZG (gesamt, männlich). PD = Primärdiagnose.

*: bei einem von drei Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg wurde eine RHK durchgeführt (mPAP=56 mmHg); von den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg erhielt kein Patient eine RHK

3.2 Lungenfunktion

Bodyplethysmographie der Patienten mit Sarkoidose

Bei der Bodyplethysmographie unterschieden sich die Sarkoidose-Patienten in Abhängigkeit des RVSP bei der Vitalkapazität (VC), der Einsekundenkapazität (FEV_1), dem Tiffeneau-Index (% v. Soll) und dem Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid (TLCO/VA).

Die VC war bei den Sarkoidose-Patienten mit einem $RVSP \geq 35$ mmHg (62 ± 18 % v. Soll) signifikant niedriger ($p < 0,001$) als bei den Patienten mit einem $RVSP < 35$ mmHg (91 ± 17 % v. Soll). Bei der Einsekundenkapazität (FEV_1) wiesen die Patienten mit einem $RVSP \geq 35$ mmHg (54 ± 20 % v. Soll) ebenfalls signifikant niedrigere Werte ($p < 0,001$) auf als die Patienten mit einem $RVSP < 35$ mmHg (87 ± 19 % v. Soll). Auch beim Tiffeneau-Index (% v. Soll) war ein signifikanter Unterschied ($p = 0,01$) zwischen den Patienten mit einem $RVSP \geq 35$ mmHg (82 ± 21 % v. Soll) und den Patienten mit einem $RVSP < 35$ mmHg (96 ± 11 % v. Soll) zu beobachten. Die Absolutwerte des Tiffeneau-Index unterschieden sich hingegen nicht signifikant. Der Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid (TLCO/VA) war bei den Patienten mit einem $RVSP \geq 35$ mmHg (74 ± 28 % v. Soll) wiederum signifikant niedriger ($p < 0,01$) als bei den Patienten mit einem $RVSP < 35$ mmHg (97 ± 15 % v. Soll).

Das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) und die totale Lungenkapazität (TLC) waren bei den Patienten mit erhöhtem rechtsventrikulären Druck tendenziell verringert, das Residualvolumen (RV) hingegen erhöht. Signifikant war dieser Unterschied im Vergleich zu den Patienten mit einem $RVSP < 35$ mmHg jedoch nicht.

Bodyplethysmographie der Sarkoidose-Patienten in Abhängigkeit des RVSP				
Parameter	RVSP	n	MW ± STABW	p-Wert
VC [% vom Soll]	< 35 mmHg	94	91 ± 17	< 0,001
	≥ 35 mmHg	6	62 ± 18	
FEV₁ [% vom Soll]	< 35 mmHg	93	87 ± 19	< 0,001
	≥ 35 mmHg	5	54 ± 20	
FEV₁ / VC [IST in %]	< 35 mmHg	88	76 ± 9	0,97 (n.s.)
	≥ 35 mmHg	4	66 ± 18	
FEV₁ / VC [% vom Soll]	< 35 mmHg	92	96 ± 11	0,01
	≥ 35 mmHg	5	82 ± 21	
ITGV [% vom Soll]	< 35 mmHg	88	91 ± 17	0,68 (n.s.)
	≥ 35 mmHg	4	88 ± 15	
RV [% vom Soll]	< 35 mmHg	90	95 ± 26	0,40 (n.s.)
	≥ 35 mmHg	4	106 ± 15	
TLC [% vom Soll]	< 35 mmHg	93	91 ± 14	0,05 (n.s.)
	≥ 35 mmHg	5	78 ± 7	
TLCO/VA [% vom Soll]	< 35 mmHg	72	97 ± 15	< 0,01
	≥ 35 mmHg	4	74 ± 28	

Tab. 7: Bodyplethysmographie der Sarkoidose-Patienten in Abhängigkeit des RVSP

VC = Vitalkapazität. FEV₁ = Einsekundenkapazität. FEV₁/VC = Tiffeneau-Index. ITGV = Intrathorakales Gasvolumen. RV = Residualvolumen. TLC = Totale Lungenskapazität. TLCO/VA = Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid bezogen auf das Alveolarvolumen. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. MW = Mittelwert. STABW = Standardabweichung

Bodyplethysmographie der Patienten mit Langerhanszell-Granulomatose

Bei den LHZG-Patienten wiesen die Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg bei den Parametern der Bodyplethysmographie tendenziell niedrigere Werte auf. Aufgrund der geringen Patientenzahl war ein statistischer Vergleich mit den Patienten ohne rechtsventrikuläre Druckerhöhung jedoch nicht möglich.

Bodyplethysmographie der LHZG-Patienten in Abhängigkeit des RVSP				
Parameter	RVSP	n	MW \pm STABW	p-Wert
VC [% vom Soll]	< 35 mmHg	1	116	---
	≥ 35 mmHg	3	69 \pm 12	
FEV₁ [% vom Soll]	< 35 mmHg	1	109	---
	≥ 35 mmHg	3	64 \pm 8	
FEV₁ / VC [IST in %]	< 35 mmHg	1	80	---
	≥ 35 mmHg	2	71 \pm 11	
FEV₁ / VC [% vom Soll]	< 35 mmHg	1	95	---
	≥ 35 mmHg	2	89 \pm 13	
ITGV [% vom Soll]	< 35 mmHg	1	131	---
	≥ 35 mmHg	2	89 \pm 22	
RV [% vom Soll]	< 35 mmHg	1	153	---
	≥ 35 mmHg	3	72 \pm 40	
TLC [% vom Soll]	< 35 mmHg	1	125 \pm 0	---
	≥ 35 mmHg	3	69 \pm 22	
TLCO/VA [% vom Soll]	< 35 mmHg	0	---	---
	≥ 35 mmHg	2	32 \pm 12	

Tab. 8: Bodyplethysmographie der LHZG-Patienten in Abhängigkeit des RVSP

VC = Vitalkapazität. FEV₁ = Einsekundenkapazität. FEV₁/VC = Tiffeneau-Index. ITGV = Intrathorakales Gasvolumen. RV = Residualvolumen. TLC = Totale Lungenskapazität. TLCO/VA = Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid bezogen auf das Alveolarvolumen. MW = Mittelwert. STABW = Standardabweichung

3.2.1 Vitalkapazität (VC)

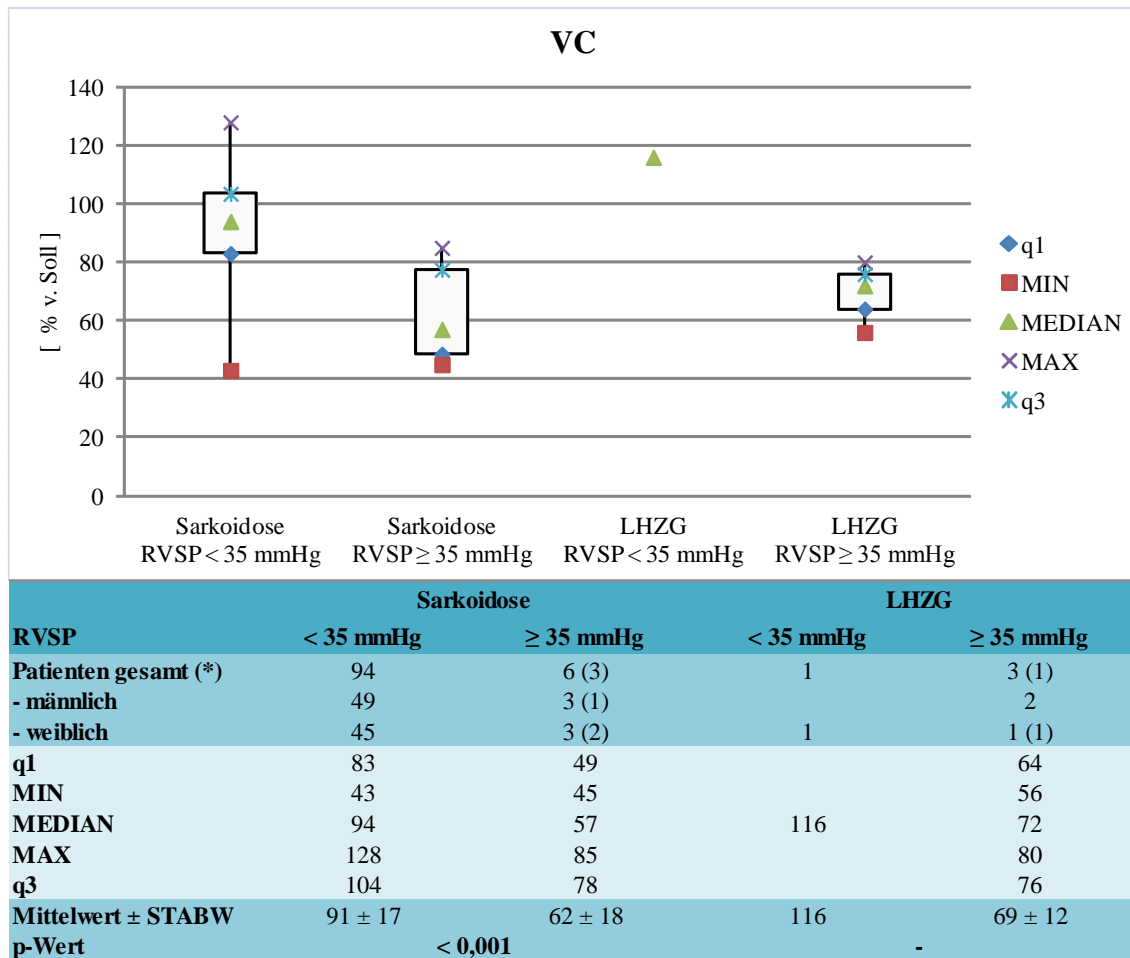


Abb. 4: Bodyplethysmographie – VC (% v. Soll) in Abhängigkeit des RVSP

VC = Vitalkapazität. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung.

(*) = mPAP ≥ 25 mmHg

Info: Erläuterungen zur graphischen Darstellung der Ergebnisse als Boxplot finden sich im Methodenteil (2.2.3 „Darstellung der Ergebnisse“).

Die Vitalkapazität (VC) wurde von 100 Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 94) ergab sich ein Mittelwert von 91 ± 17 % v. Soll, bei den Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg (n = 6) lag dieser bei 62 ± 18 % v. Soll. In Abhängigkeit des RVSP zeigte sich bei der VC ein statistisch signifikanter Unterschied (p < 0,001) zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten.

Bei den LHZG-Patienten wurde die VC bei einer Patientin mit einem RVSP < 35 mmHg mit einem Wert von 116 % v. Soll gemessen. Drei Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg wiesen einen Mittelwert von 69 ± 12 % v. Soll auf.

3.2.2 Forcierte Einsekundenkapazität (FEV₁)

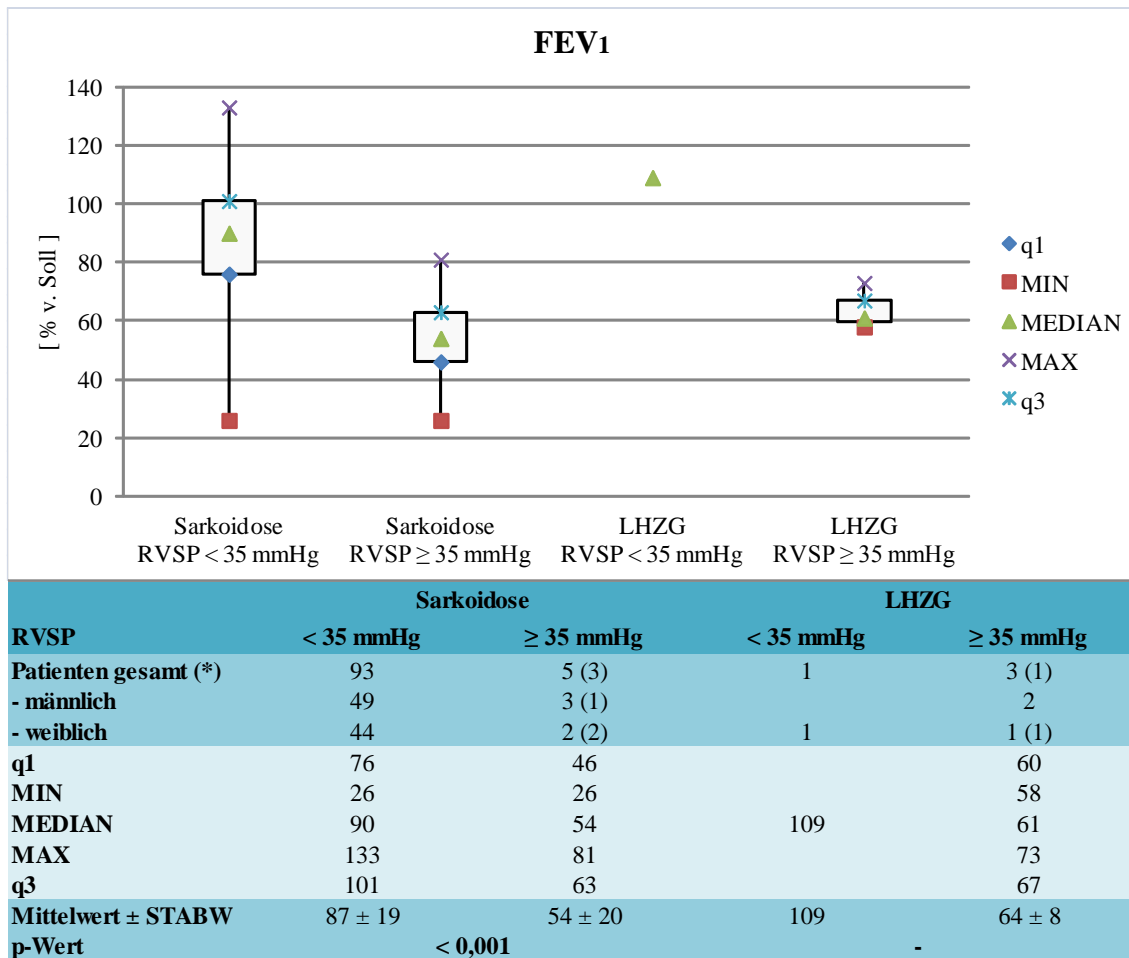


Abb. 5: Bodyplethysmographie – FEV₁ (% v. Soll) in Abhängigkeit des RVSP
 FEV₁ = Forcierte Einsekundenkapazität. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose.
 RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung.
 (*) = mPAP ≥ 25 mmHg

Die forcierte Einsekundenkapazität (FEV₁) wurde von 98 Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 93) lag der Mittelwert bei 87 ± 19 % v. Soll, bei den Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg (n = 5) bei 54 ± 20 % v. Soll. In Abhängigkeit des RVSP zeigte sich bei der FEV₁ ein statistisch signifikanter Unterschied (p < 0,001) zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten.

Bei den LHZG-Patienten wurde die FEV₁ bei einer Patientin mit einem RVSP < 35 mmHg mit einem Wert von 109 % v. Soll gemessen. Drei Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg wiesen einen Mittelwert von 64 ± 8 % v. Soll auf.

3.2.3 Tiffeneau-Index (FEV₁/VC) in der Einheit *IST in %*

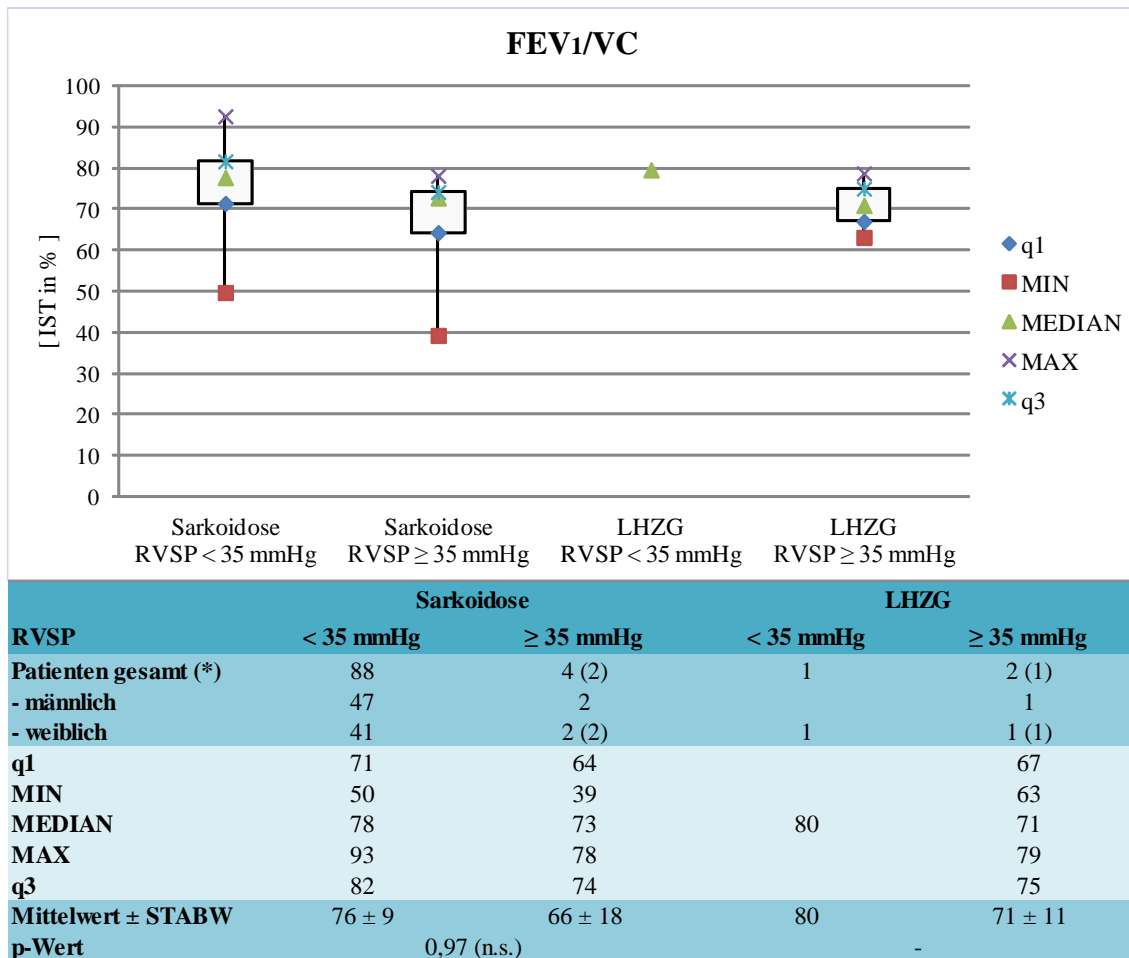


Abb. 6: Bodyplethysmographie – FEV₁/VC (IST in %) in Abhängigkeit des RVSP
 FEV₁/VC = Tiffeneau-Index. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung
 (*) = mPAP ≥ 25 mmHg.

Der Tiffeneau-Index (IST in %) wurde von 92 Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 88) ergab sich ein Mittelwert von 76 ± 9 IST in %, bei den Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg (n = 4) von 66 ± 18 IST in %. In Abhängigkeit des RVSP zeigte sich beim Tiffeneau-Index (IST in %) kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,97) zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten.

Bei den LHZG-Patienten hatte eine Patientin mit einem RVSP < 35 mmHg einen Tiffeneau-Index (IST in %) von 80 IST in % und zwei Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg von 63 bzw. 79 IST in % (71 ± 11 IST in %).

3.2.4 Tiffeneau-Index (FEV₁/VC) in der Einheit % v. Soll

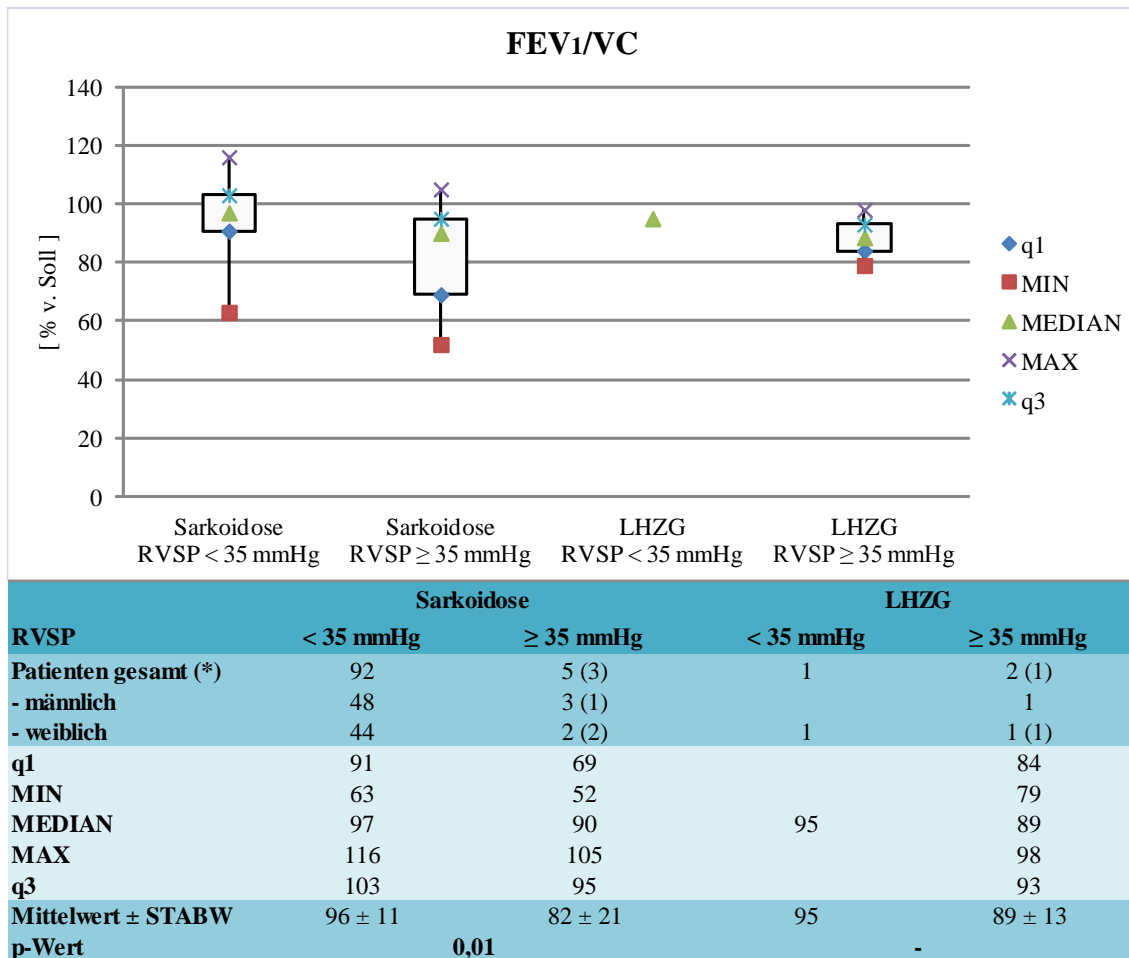


Abb. 7: Bodyplethysmographie – FEV₁/VC (% v. Soll) in Abhängigkeit des RVSP
 FEV₁/VC = Tiffeneau-Index. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung.
 (*) = mPAP ≥ 25 mmHg.

Der Tiffeneau-Index (% v. Soll) wurde von 97 Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 92) ergab sich ein Mittelwert von 96 ± 11 % v. Soll, bei den Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg (n = 5) lag dieser bei 82 ± 21 % v. Soll. In Abhängigkeit des RVSP zeigte sich beim Tiffeneau-Index (% v. Soll) ein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,01) zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten.

Bei den LHZG-Patienten hatte eine Patientin mit einem RVSP < 35 mmHg einen Tiffeneau-Index (% v. Soll) von 95 % v. Soll und zwei Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg von 98 bzw. 79 % v. Soll (89 ± 13 % v. Soll).

3.2.5 Intrathorakales Gasvolumen (ITGV)

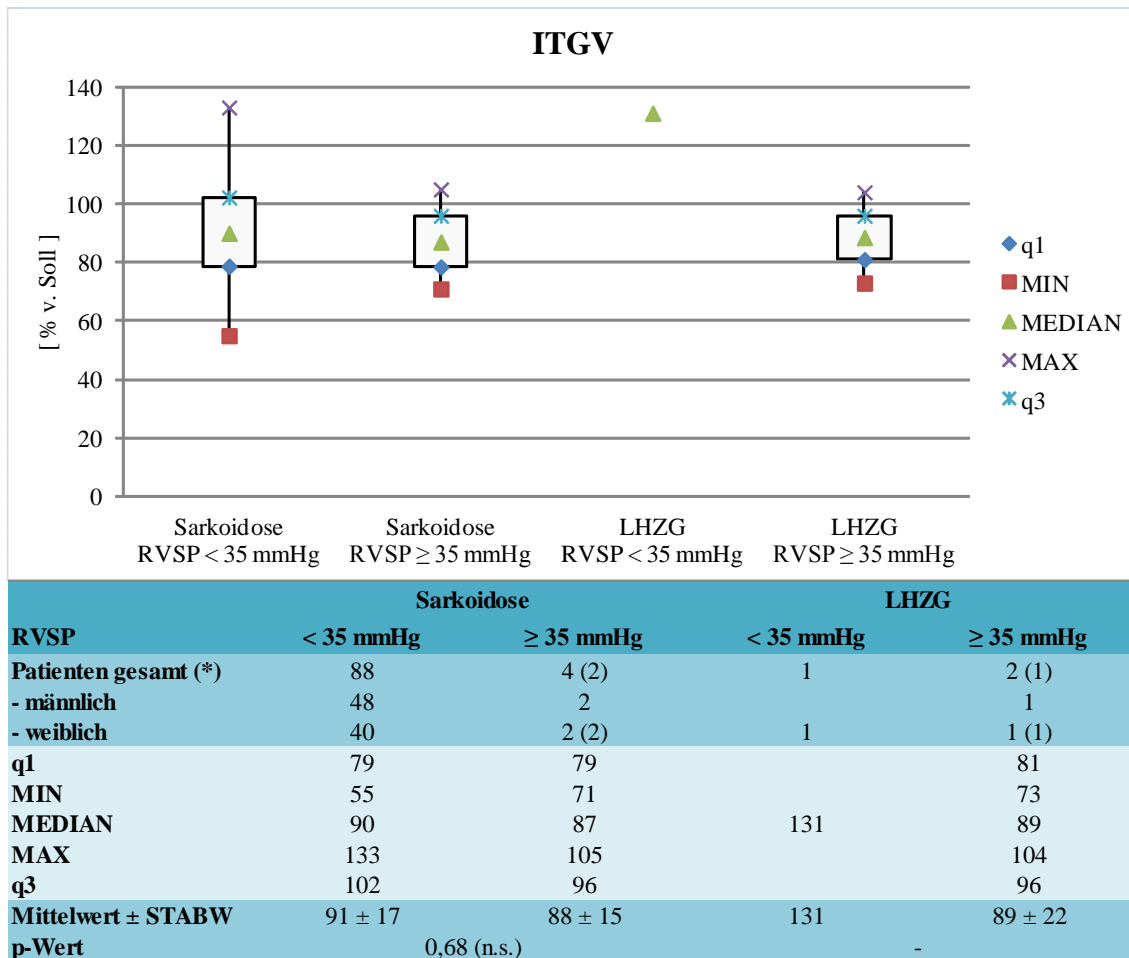


Abb. 8: Bodyplethysmographie – ITGV (% v. Soll) in Abhängigkeit des RVSP
 ITGV = Intrathorakales Gasvolumen. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung.
 (*) = mPAP ≥ 25 mmHg

Das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) wurde von 92 Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 88) lag der Mittelwert bei 91 ± 17 % v. Soll, bei den Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg (n = 4) bei 88 ± 15 % v. Soll. In Abhängigkeit des RVSP zeigte sich für das ITGV kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,68) zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten.

Bei den LHZG-Patienten wurde das ITGV bei einer Patientin mit einem RVSP < 35 mmHg mit einem Wert von 131 % v. Soll gemessen. Zwei Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg wiesen einen Wert von 73 bzw. 104 % v. Soll (89 ± 22 % v. Soll) auf.

3.2.6 Residualvolumen (RV)

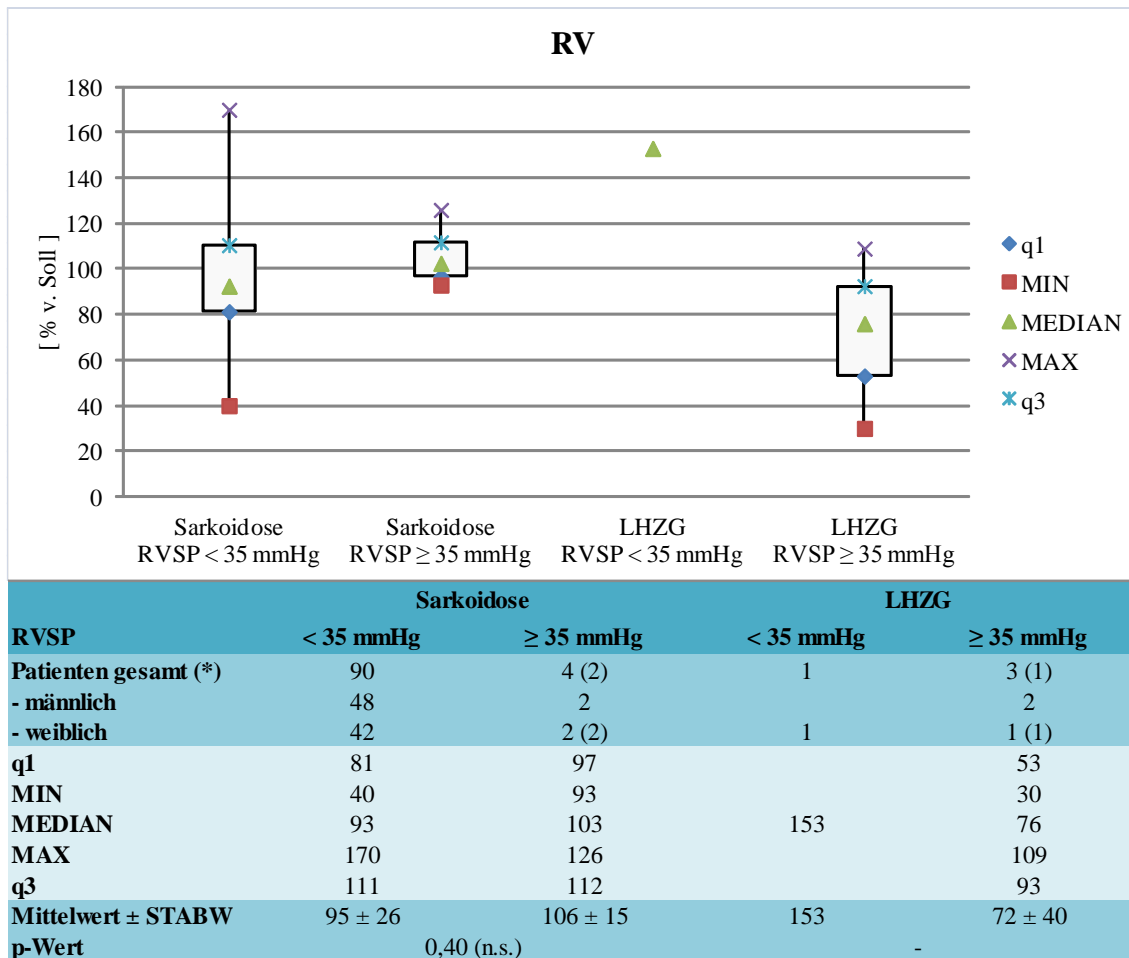


Abb. 9: Bodyplethysmographie – RV (% v. Soll) in Abhängigkeit des RVSP
 RV = Residualvolumen. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung
 (*) = mPAP ≥ 25 mmHg

Das Residualvolumen (RV) wurde von 94 Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 90) ergab sich ein Mittelwert von 95 ± 26 % v. Soll, bei den Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg (n = 4) lag dieser bei 106 ± 15 % v. Soll. In Abhängigkeit des RVSP zeigte sich für das RV kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,40) zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten.

Bei den LHZG-Patienten wurde das RV bei einer Patientin mit einem RVSP < 35 mmHg mit einem Wert von 153 % v. Soll gemessen. Drei Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg wiesen einen Mittelwert von 72 ± 40 % v. Soll auf.

3.2.7 Totale Lungenkapazität (TLC)

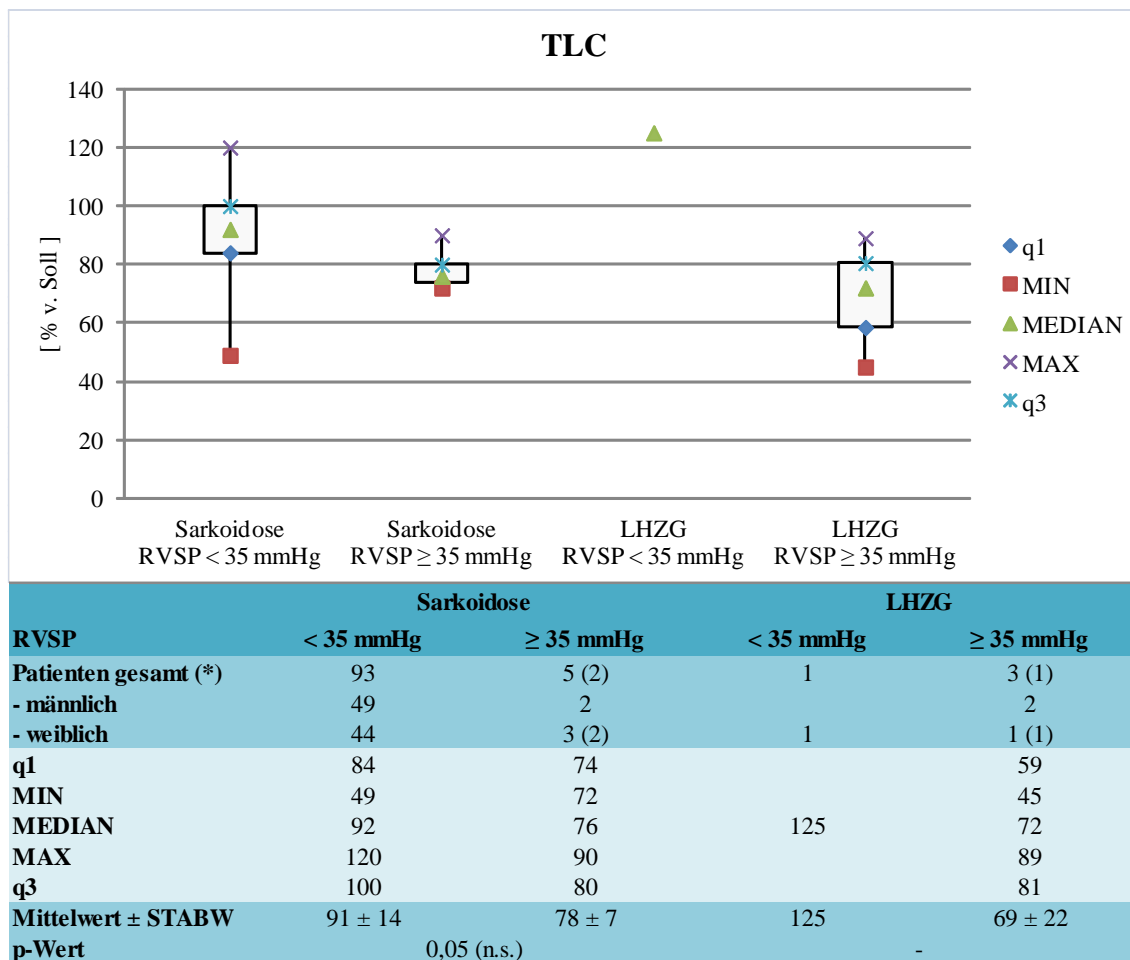


Abb. 10: Bodyplethysmographie – TLC (% v. Soll) in Abhängigkeit des RVSP
 TLC = Totale Lungenkapazität. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung
 (*) = mPAP ≥ 25 mmHg

Die totale Lungenkapazität (TLC) wurde von 98 Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 93) lag der Mittelwert bei 91 ± 14 % v. Soll, bei den Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg (n = 5) bei 78 ± 7 % v. Soll. In Abhängigkeit des RVSP zeigte sich bei der TLC kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten. Das Signifikanz-Niveau wurde mit einem p-Wert von 0,05 knapp verfehlt.

Bei den LHZG-Patienten wurde die TLC bei einer Patientin mit einem RVSP < 35 mmHg mit einem Wert von 125 % v. Soll gemessen. Drei Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg wiesen einen Mittelwert von 69 ± 22 % v. Soll auf.

3.2.8 Transferfaktor Lunge für Kohlenmonoxid (TLCO/VA)

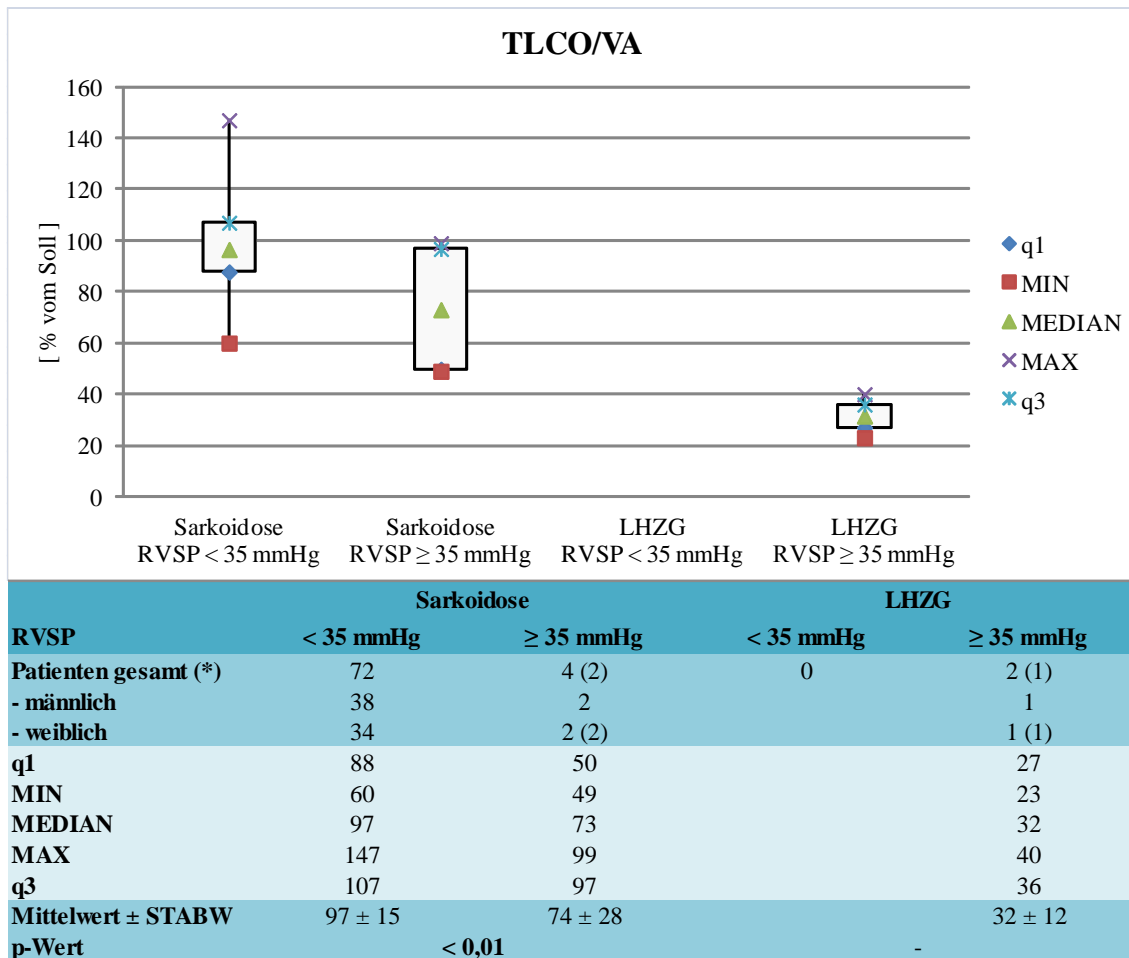


Abb. 11: Bodyplethysmographie – TLCO/VA (% v. Soll) in Abhängigkeit des RVSP
 TLCO/VA = Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid bezogen auf das Alveolarvolumen. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung. (*) = mPAP ≥ 25 mmHg

Der Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid bezogen auf das Alveolarvolumen (TLCO/VA) wurde von 76 Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 72) ergab sich ein Mittelwert von 97 ± 15 % v. Soll, bei den Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg (n = 4) von 74 ± 28 % v. Soll. In Abhängigkeit des RVSP zeigte sich beim TLCO/VA ein statistisch signifikanter Unterschied (p < 0,01) zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten.

Bei den LHZG-Patienten lagen von keinem Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg Daten hinsichtlich des TLCO/VA vor. Bei zwei Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg wurde ein Wert von 23 bzw. 40 % v. Soll (32 ± 12 % v. Soll) gemessen.

3.2.9 Korrelation der Lungenfunktion mit dem RVSP

Die Bodyplethysmographiedaten der Sarkoidose-Patienten wurden auf eine Korrelation mit dem RVSP untersucht. Eine signifikante Korrelation konnte für die Vitalkapazität ($R = -0,52$, $p < 0,01$), die Einsekundenkapazität ($R = -0,54$, $p < 0,01$) und den Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid ($R = -0,55$, $p = 0,02$) festgestellt werden.

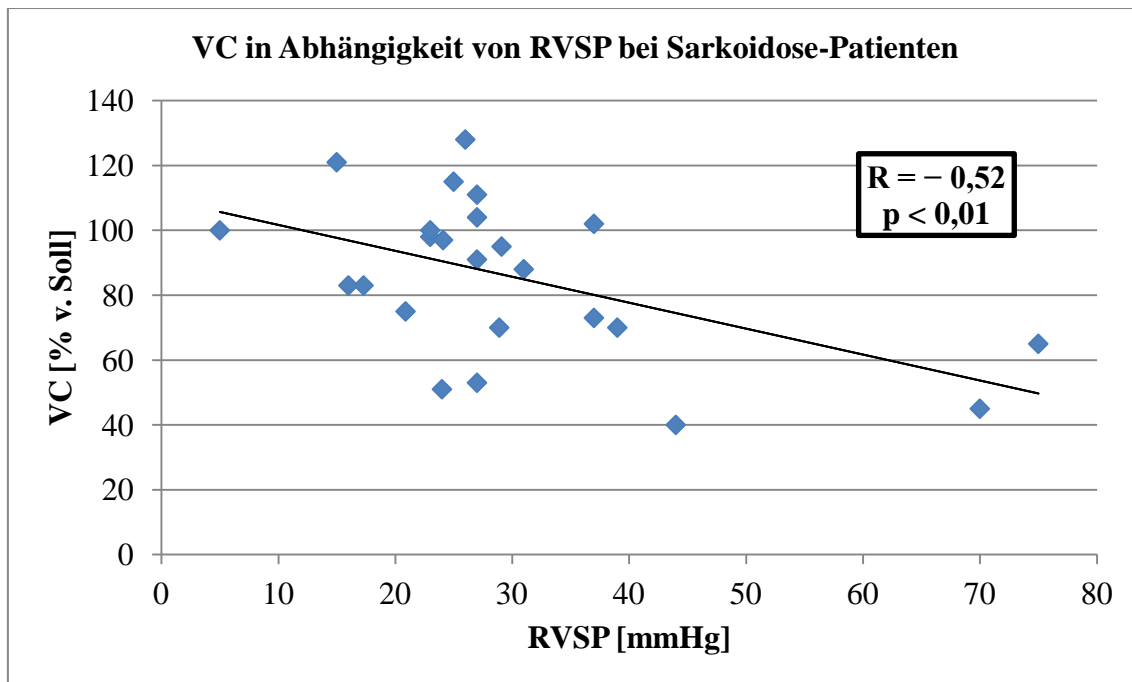


Abb. 12: VC (% v. Soll) in Abhängigkeit des RVSP bei Patienten mit Sarkoidose
 VC = Vitalkapazität. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck.
 Signifikante Korrelation ($R = -0,52$, $p < 0,01$)

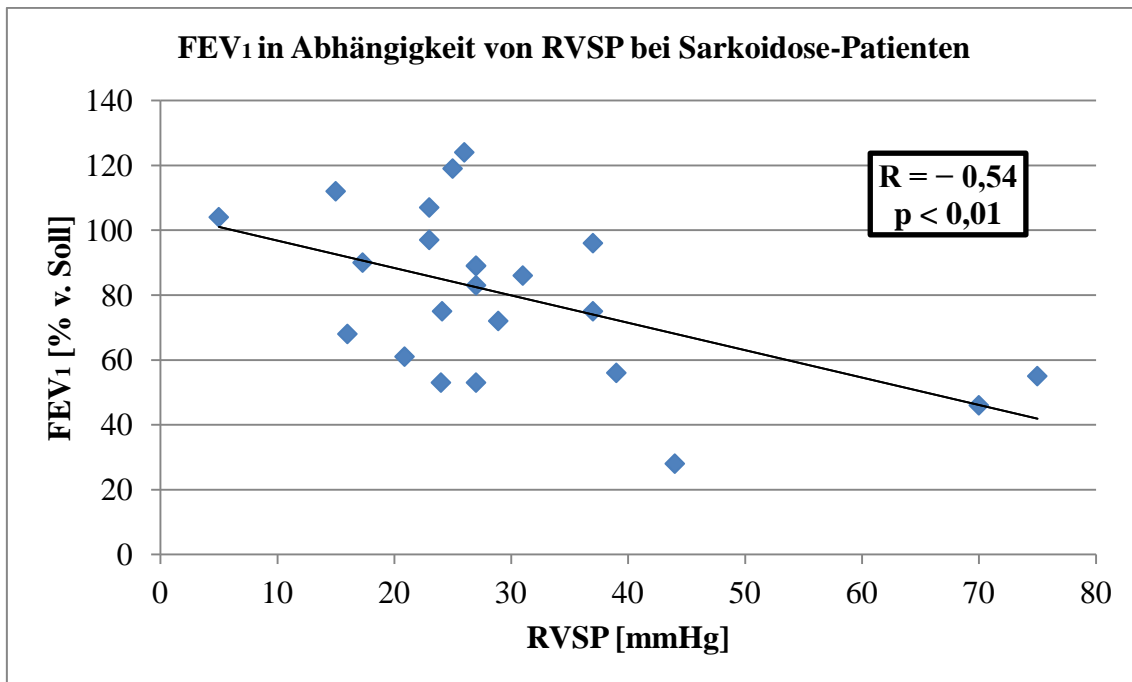


Abb. 13: FEV₁ (% v. Soll) in Abhängigkeit des RVSP bei Patienten mit Sarkoidose
FEV₁ = Forcierte Einsekundenkapazität. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. Signifikante Korrelation ($R = -0,54$, $p < 0,01$)

Der Tiffeneau-Index in der Einheit % v. Soll unterschied sich zwar signifikant zwischen den Patienten mit einem RVSP < bzw. \geq 35 mmHg (siehe Tab. 7), eine signifikante Korrelation mit dem RVSP konnte hingegen nicht beobachtet werden ($p = 0,09$; $R = -0,36$).

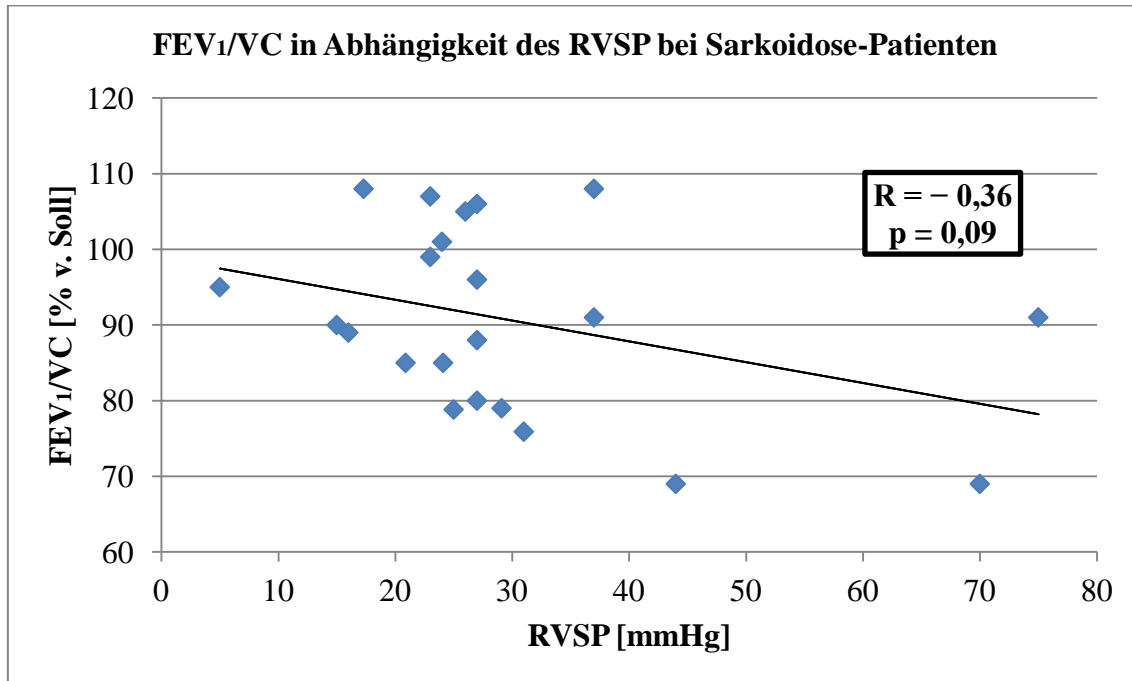


Abb. 14: FEV₁/VC (% v. Soll) in Abhängigkeit des RVSP bei Patienten mit Sarkoidose

FEV₁/VC = Tiffeneau-Index. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck.

Keine signifikante Korrelation ($R = -0,36$, $p = 0,09$)

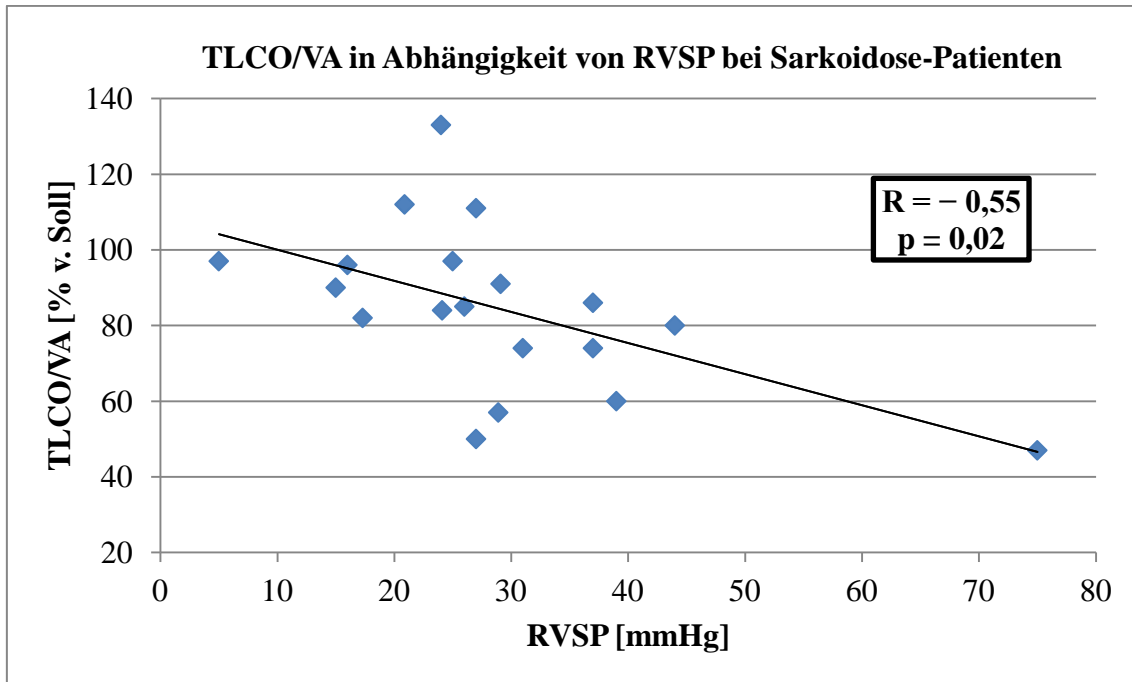


Abb. 15: TLCO/VA (% v. Soll) in Abhängigkeit des RVSP bei Patienten mit Sarkoidose

TLCO/VA = Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid bezogen auf das Alveolarvolumen. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck.

Signifikante Korrelation ($R = -0,55$, $p = 0,02$)

Eine in der Literatur beschriebene signifikante Korrelation der Sauerstoffsättigung unter Belastung mit dem Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid (siehe Diskussion) konnte in vorliegender Arbeit ebenfalls festgestellt werden ($R = 0,78$, $p < 0,0001$).

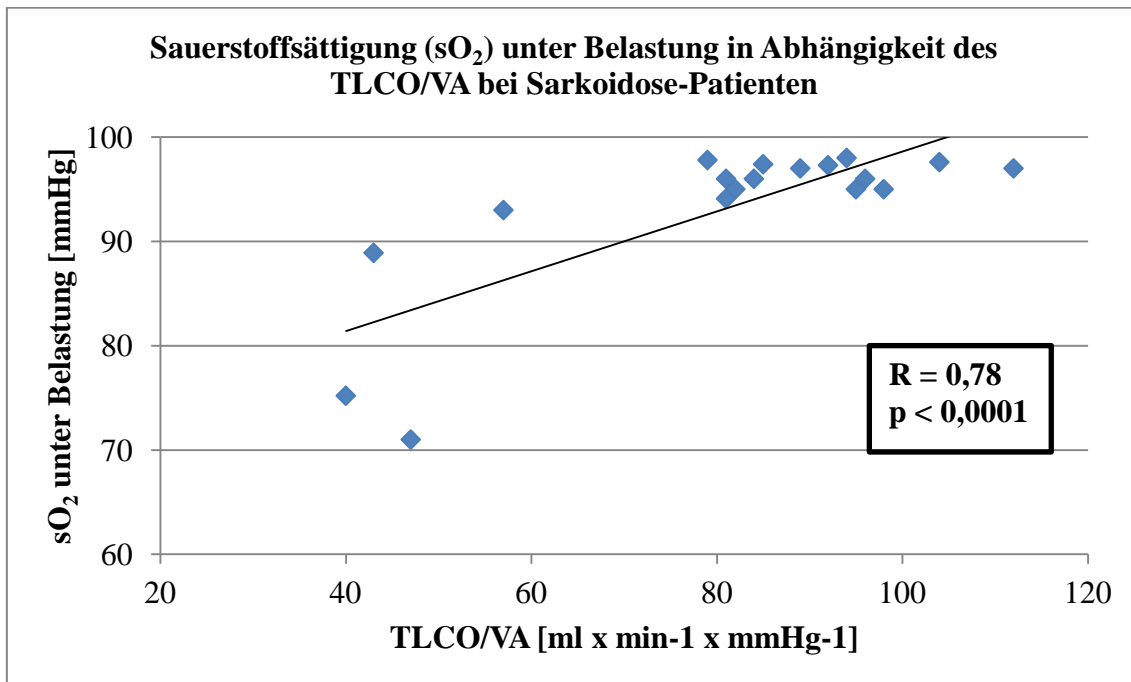


Abb. 16: Sauerstoffsättigung unter Belastung in Abhängigkeit des TLCO/VA bei Sarkoidose

sO_2 = Sauerstoffsättigung. TLCO/VA = Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid bezogen auf das Alveolarvolumen. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. Signifikante Korrelation ($R = 0,78$, $p < 0,0001$)

3.2.10 Lungenfunktion und Lungenparenchyembefall

Ein Vergleich der Bodyplethysmographiedaten der Sarkoidose-Patienten zwischen Patienten mit und ohne Lungenparenchyembefall ergab beim Tiffeneau-Index signifikant niedrigere Werte bei den Patienten ohne Lungenparenchyembefall ($p < 0,01$).

Lungenfunktion und Lungenparenchyembefall bei Patienten mit Sarkoidose(n=123)								
Lungenfunktion der Sarkoidose-Patienten <u>mit</u> Lungenparenchyembefall (n=73)								
[% v. S.] *[IST %]	VC	FEV ₁	FEV ₁ /VC*	FEV ₁ /VC	ITGV	RV	TLC	TLCO/ VA
n	65	64	60	62	60	62	63	50
MW ± STABW	91 ± 17	87 ± 19	77 ± 9	97 ± 10	92 ± 22	94 ± 30	90 ± 15	94 ± 17
Lungenfunktion der Sarkoidose-Patienten <u>ohne</u> Lungenparenchyembefall (n=50)								
[% v. S.] *[IST %]	VC	FEV ₁	FEV ₁ /VC*	FEV ₁ /VC	ITGV	RV	TLC	TLCO/ VA
n	35	34	32	35	32	32	35	26
MW ± STABW	88 ± 20	80 ± 23	71 ± 10	90 ± 13	91 ± 19	99 ± 32	91 ± 15	93 ± 19
Vergleich der Patienten <u>mit</u> und <u>ohne</u> Lungenparenchyembefall								
[% v. S.] *[IST %]	VC	FEV ₁	FEV ₁ /VC*	FEV ₁ /VC	ITGV	RV	TLC	TLCO/ VA
p-Wert	0,49	0,08	0,006	0,002	0,77	0,44	0,95	0,76

Tab. 9: Lungenfunktion und Lungenparenchyembefall bei Patienten mit Sarkoidose
 VC = Vitalkapazität. FEV₁ = Einsekundenkapazität. FEV₁/VC = Tiffeneau-Index.
 ITGV = Intrathorakales Gasvolumen. RV = Residualvolumen. TLC = Totale Lungenskapazität. TLCO/VA = Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid bezogen auf das Alveolarvolumen. MW = Mittelwert. STABW = Standardabweichung.
 [% v. S.] = % vom Soll. [IST %] = IST in %

3.3 Spiroergometrie

Von vier Sarkoidose-Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg sowie von zwei Patienten mit einem RVSP \geq 35 mmHg lagen Spiroergometrie-Befunde vor. Erfasst wurden die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2 max), bezogen auf den alters- und geschlechtsspezifischen Normwert (ml/kg/min) in % vom Soll und die Maximalleistung in Watt. Aufgrund der Abhängigkeit beider Parameter wurde auf einen statistischen Vergleich der Einzelparameter zwischen beiden Gruppen verzichtet. Auffällig war jedoch der deutliche Leistungsunterschied der Sarkoidose-Patienten mit rechtsventrikulärer Druckerhöhung (53 bzw. 220 Watt).

Bei den LHZG-Patienten lag der Spiroergometrie-Befund einer Patientin vor, welche bei einer Maximalleistung von 25 Watt eine VO_2 max von 68 % v. Soll erreichte.

Spiroergometrie - Einzelbefunde in Abhängigkeit des RVSP							
Sarkoidose RVSP < 35 mmHg		Sarkoidose RVSP \geq 35 mmHg		LHZG RVSP < 35 mmHg		LHZG RVSP \geq 35 mmHg	
O ₂ -max [% v.S.]	Leistung [Watt]	O ₂ -max [% v.S.]	Leistung [Watt]	O ₂ -max [% v.S.]	Leistung [Watt]	O ₂ -max [% v.S.]	Leistung [Watt]
77	128	56	53	-	-	68	25
98	90	93	220	-	-	-	-
85	92	-	-	-	-	-	-
87	91	-	-	-	-	-	-

Tab. 10: Spiroergometrie-Einzelbefunde in Abhängigkeit des RVSP

LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. O₂-max = maximale Sauerstoffaufnahme. Leistung = Maximalleistung

3.4 Laborwerte

Die Serum-Spiegel des Calcium ($p = 0,34$), des löslichen Interleukin-2-Rezeptors ($p = 0,40$), ACE ($p = 0,99$) und Kreatinin ($p = 0,35$) unterschieden sich bei den Sarkoidose-Patienten nicht signifikant zwischen den Patienten mit einem RVSP \geq und < 35 mmHg. Eine statistische Analyse der Serum-Spiegel des nt-proBNP und des TSH war aufgrund der zu geringen Patientenzahl nicht möglich.

Die LHZG-Patienten unterschieden sich in Abhängigkeit des RVSP bei der Höhe des Serum-Calcium ($p = 0,90$), Serums-Kreatinin ($p = 0,36$) und TSH ($p = 0,14$) ebenfalls nicht signifikant. Das nt-proBNP wurde von einer Patientin mit rechtsventrikulärer Druckerhöhung mit einem Wert von 301 pg/ml gemessen. Daten zum löslichen Interleukin-2-Rezeptor und ACE lagen von keinem LHZG-Patienten vor.

Laborwerte der Sarkoidose-Patienten in Abhängigkeit des RVSP				
Parameter	RVSP	n	MW \pm STABW	p-Wert
nt-proBNP [pg/ml]	< 35 mmHg	1	45	-
	≥ 35 mmHg	5	1210 \pm 877	
Serum-Calcium [mmol/l]	< 35 mmHg	98	2,4 \pm 0,1	0,34
	≥ 35 mmHg	4	2,5 \pm 0,1	(n.s.)
lösl. Il-2-Rezeptor [kU/l]	< 35 mmHg	30	928 \pm 365	0,40
	≥ 35 mmHg	3	1156 \pm 1034	(n.s.)
ACE [U/l]	< 35 mmHg	65	54 \pm 28	0,99
	≥ 35 mmHg	3	53 \pm 69	(n.s.)
Serum-Kreatinin [mg/dl]	< 35 mmHg	100	0,8 \pm 0,2	0,35
	≥ 35 mmHg	4	0,9 \pm 0,3	(n.s.)
TSH [mIU/l]	< 35 mmHg	76	1,6 \pm 1,0	-
	≥ 35 mmHg	1	1,8	

Tab. 11: Laborwerte der Sarkoidose-Patienten in Abhängigkeit des RVSP

nt-proBNP = n-terminales Ende des pro Brain Natriuretic Peptide. lösl. Il-2-Rezeptor = löslicher Interleukin-2-Rezeptor. ACE = Angiotensin Converting Enzyme. TSH = Thyreoidea stimulierendes Hormon. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. MW = Mittelwert. STABW = Standardabweichung

Laborwerte der LHZG-Patienten in Abhängigkeit des RVSP				
Parameter	RVSP	n	MW ± STABW	p-Wert
nt-proBNP [pg/ml]	< 35 mmHg	0	-	-
	≥ 35 mmHg	1	301	
Serum-Calcium [mmol/l]	< 35 mmHg	4	2,5 ± 0,1	0,90 (n.s.)
	≥ 35 mmHg	3	2,4 ± 0,3	
lösl. Il-2-Rezeptor [kU/l]	< 35 mmHg	0	-	-
	≥ 35 mmHg	0	-	
ACE [U/l]	< 35 mmHg	0	-	-
	≥ 35 mmHg	0	-	
Serum-Kreatinin [mg/dl]	< 35 mmHg	4	0,8 ± 0,2	0,36 (n.s.)
	≥ 35 mmHg	3	0,9 ± 0,2	
TSH [mIU/l]	< 35 mmHg	3	3,1 ± 2,0	0,14 (n.s.)
	≥ 35 mmHg	3	1,0 ± 0,2	

Tab. 12: Laborwerte der LHZG-Patienten in Abhängigkeit des RVSP

nt-proBNP = n-terminales Ende des pro Brain Natriuretic Peptide. lösl. Il-2-Rezeptor = löslicher Interleukin-2-Rezeptor. ACE = Angiotensin Converting Enzyme. TSH = Thyreoidea stimulierendes Hormon. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. MW = Mittelwert. STABW = Standardabweichung

3.4.1 n-terminales Ende des pro Brain Natriuretic Peptide (nt-proBNP)

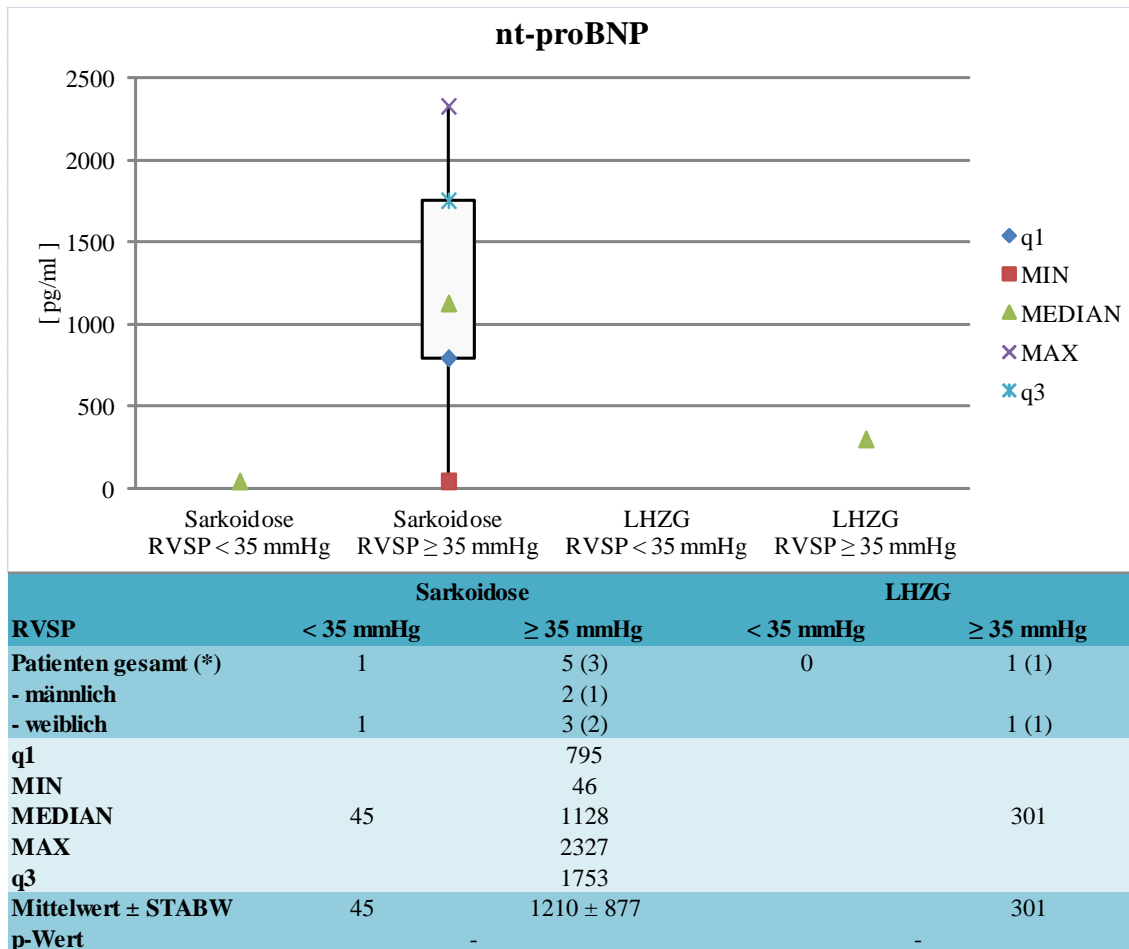


Abb. 17: Laborwerte – Serum-Spiegel des nt-proBNP (pg/ml) in Abhängigkeit des RVSP

nt-proBNP = n-terminales Ende des pro Brain Natriuretic Peptide. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung. (*) = mPAP ≥ 25 mmHg

Der Serum-Spiegel des n-terminalen Endes der pro Brain Natriuretic Peptide (nt-proBNP) wurde von sechs Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei einer Patientin mit einem RVSP < 35 mmHg wurde ein Wert von 45 pg/ml gemessen, bei den fünf Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg von durchschnittlich 1210 ± 877 pg/ml.

Bei den LHZG-Patienten lagen von keinem Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg Daten vor. Eine Patientin mit einem RVSP ≥ 35 mmHg wies einen Serum-Spiegel des nt-proBNP von 301 pg/ml auf.

3.4.2 Serum-Calcium

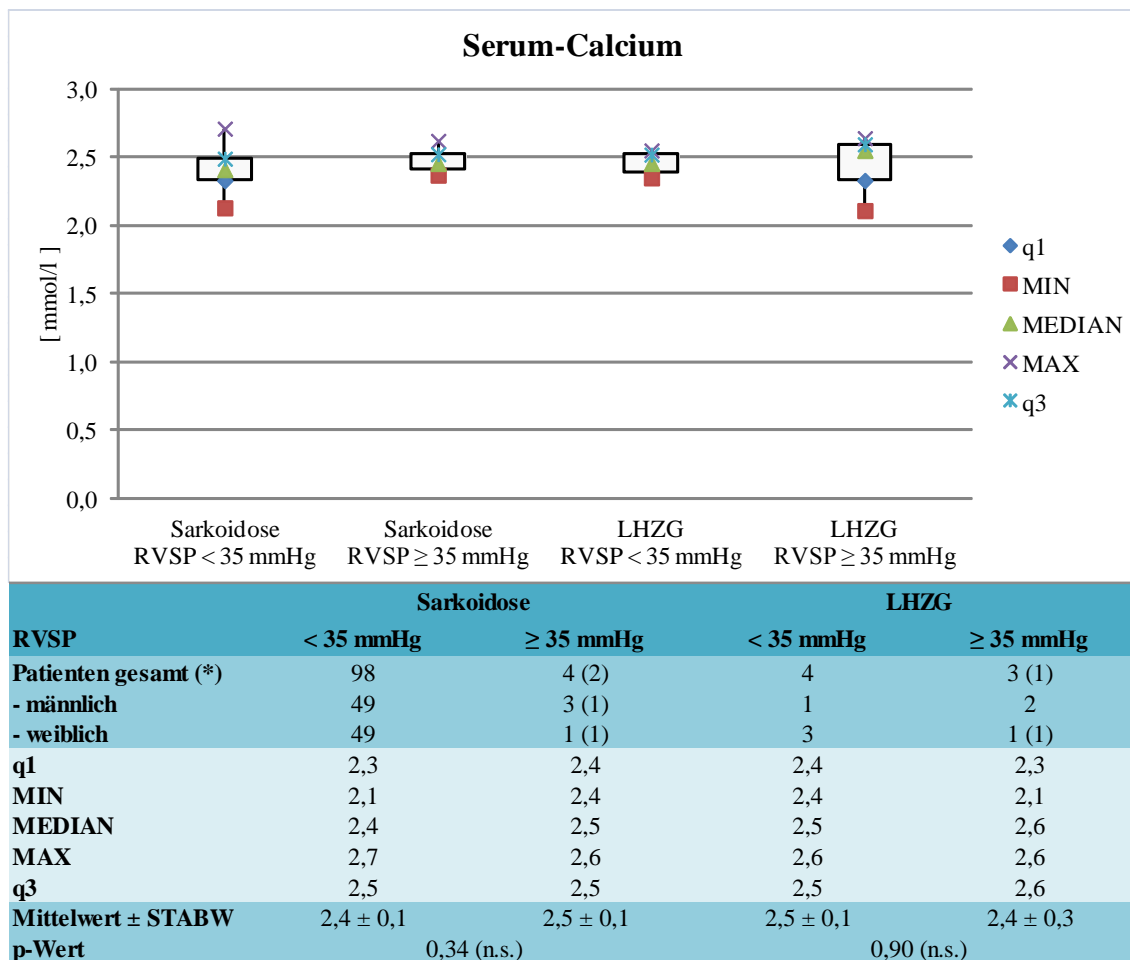


Abb. 18: Laborwerte – Serum-Spiegel des Calcium (mmol/l) in Abhängigkeit des RVSP

LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung. (*) = mPAP \geq 25 mmHg

Der Serum-Calcium-Spiegel wurde von 102 Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 98) lag der Mittelwert bei $2,4 \pm 0,1$ mmol/l, bei den Patienten mit einem RVSP \geq 35 mmHg (n=4) bei $2,5 \pm 0,1$ mmol/l. In Abhängigkeit des RVSP zeigte sich für den Serum-Calcium-Spiegel kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,34) zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten.

Bei den LHZG-Patienten lag der Serum-Calcium-Spiegel bei den vier Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg bei durchschnittlich $2,5 \pm 0,1$ mmol/l, bei drei Patienten mit einem RVSP \geq 35 mmHg bei $2,4 \pm 0,3$ mmol/l. Statistisch signifikant unterschieden sich beide Gruppen nicht (p = 0,90).

3.4.3 löslicher Interleukin-2-Rezeptor (lösli.II-2-Rezeptor)

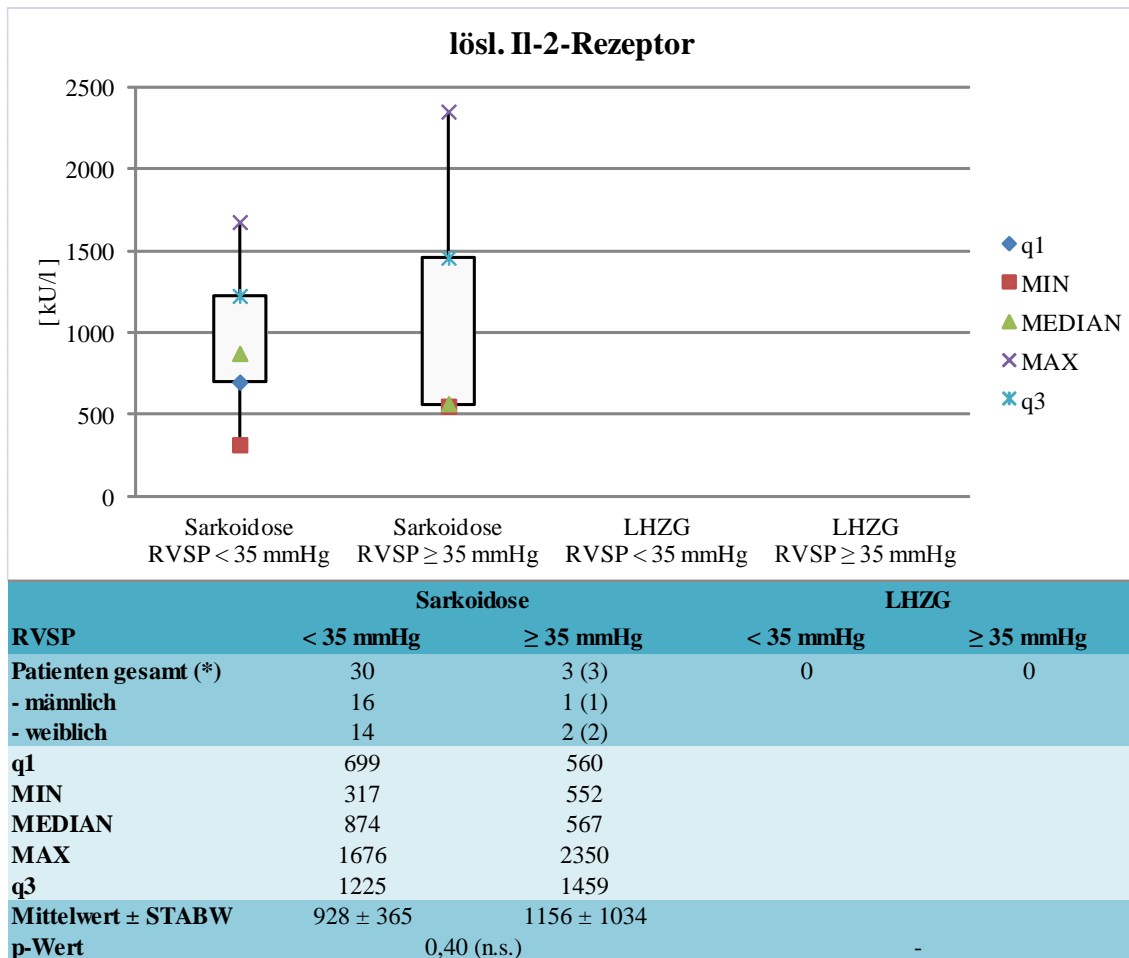


Abb. 19: Laborwerte – Serum-Spiegel des löslichen II-2-Rezeptors (kU/l) in Abhängigkeit des RVSP

LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung. (*) = mPAP \geq 25 mmHg

Der Serum-Spiegel des löslichen II-2-Rezeptors wurde von 33 Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 30) ergab sich ein Mittelwert von 928 ± 365 kU/l, bei den Patienten mit einem RVSP \geq 35 mmHg (n = 3) von 1156 ± 1034 kU/l. In Abhängigkeit des RVSP zeigte sich für den Serum-Spiegel des löslichen II-2-Rezeptors kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,40) zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten.

Bei den LHZG-Patienten lagen von keinem Patienten Daten bezüglich des Serum-Spiegels des löslichen II-2-Rezeptors vor.

3.4.4 Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)

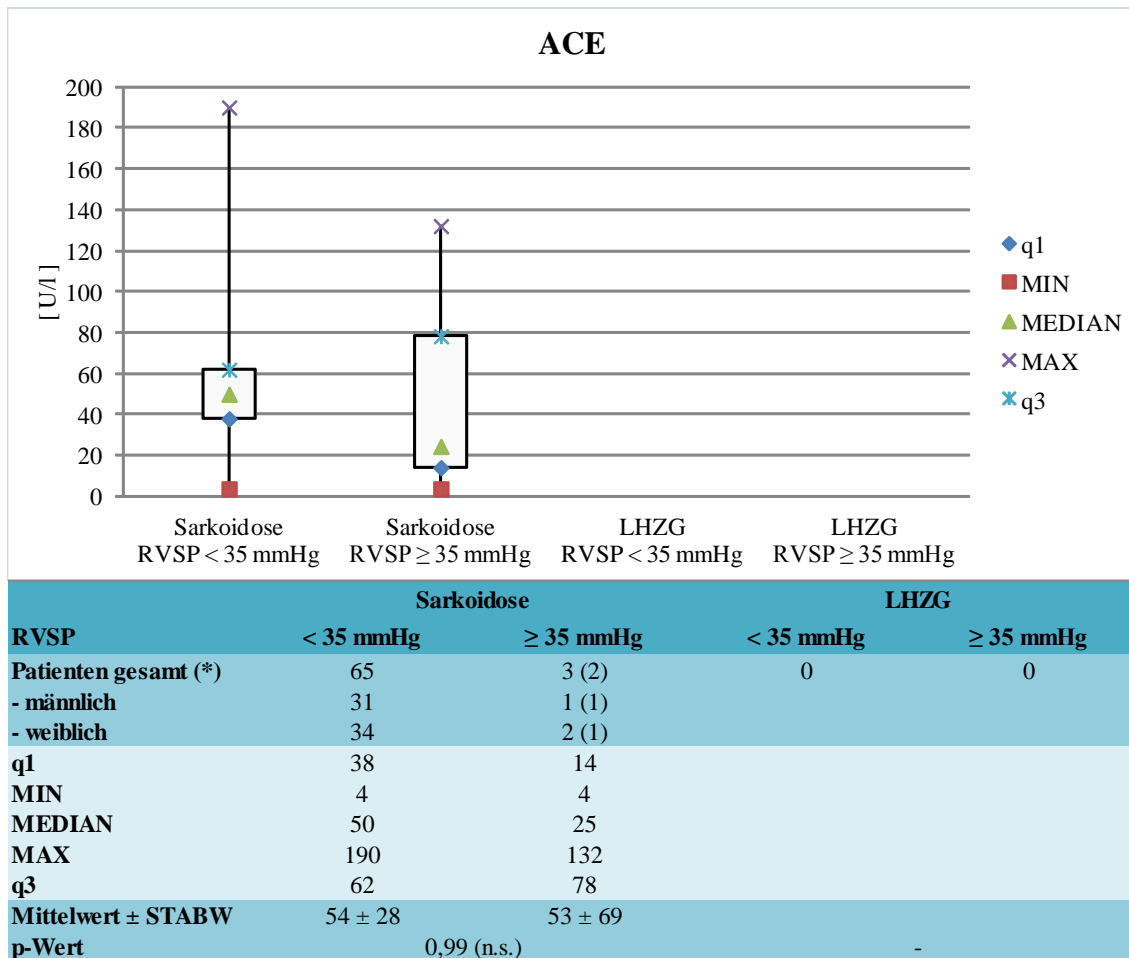


Abb. 20: Laborwerte – Serum-Spiegel des ACE (U/l) in Abhängigkeit des RVSP
 ACE = Angiotensin Converting Enzyme. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose.
 RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung.
 (*) = mPAP ≥ 25 mmHg

Der Serum-Spiegel des ACE wurde von 68 Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 65) lag der Mittelwert bei 54 ± 28 U/l, bei den Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg (n = 3) bei 53 ± 69 U/l. In Abhängigkeit des RVSP zeigte sich für den Serum-Spiegel des ACE kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,99) zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten.

Bei den LHZG-Patienten lagen von keinem Patienten Daten bezüglich des Serum-Spiegels des ACE vor.

3.4.5 Serum-Kreatinin

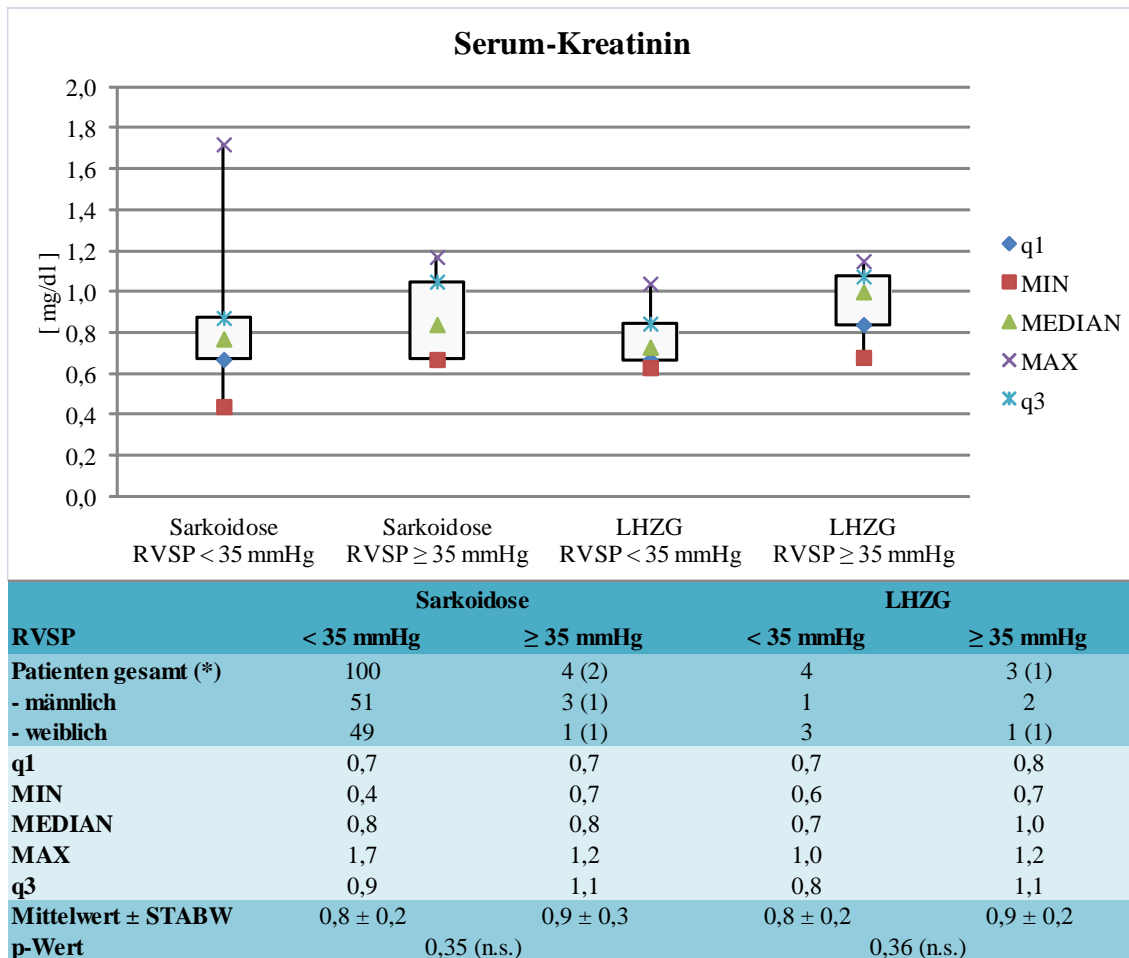


Abb. 21: Laborwerte – Serum-Spiegel des Kreatinin (mg/dl) in Abhängigkeit des RVSP

LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung. (*) = mPAP \geq 25 mmHg

Der Serum-Spiegel des Kreatinin wurde von 104 Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 100) ergab sich ein Mittelwert von $0,8 \pm 0,2$ mg/dl, bei den Patienten mit einem RVSP \geq 35 mmHg (n = 4) von $0,9 \pm 0,3$ mg/dl. In Abhängigkeit des RVSP zeigte sich für den Serum-Spiegel des Kreatinin kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,35) zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten. Bei den LHZG-Patienten lag der Serum-Spiegel des Kreatinin von vier Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg bei durchschnittlich $0,8 \pm 0,2$ mg/dl, bei drei Patienten mit einem RVSP \geq 35 mmHg bei $0,9 \pm 0,2$ mg/dl. Statistisch signifikant unterschieden sich beide Gruppen nicht (p = 0,36).

3.4.6 Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)

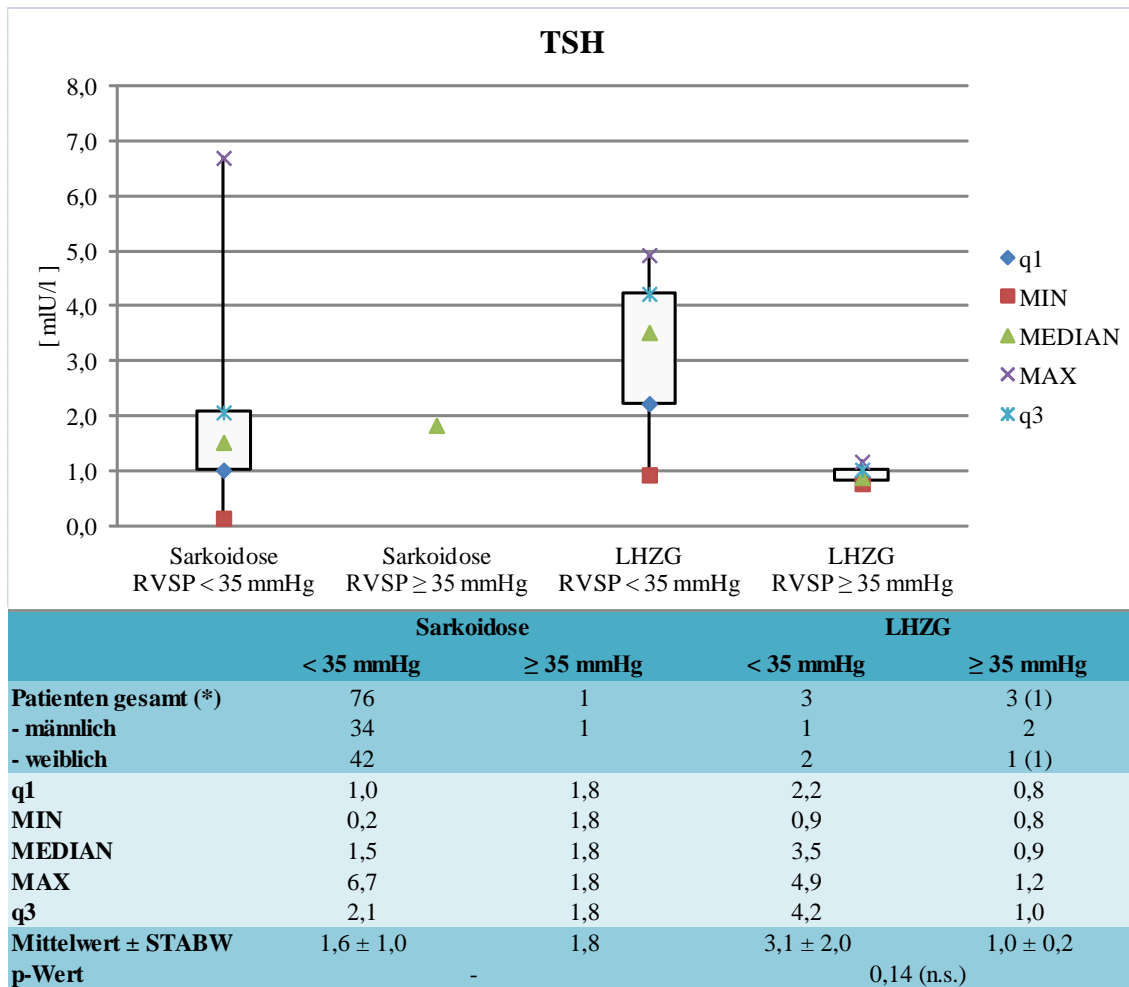


Abb. 22: Laborwerte – Serum-Spiegel des TSH (mIU/l) in Abhängigkeit des RVSP
 TSH = Thyreoidea stimulierendes Hormon. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose.
 RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung
 (*) = mPAP ≥ 25 mmHg

Der Serum-Spiegel des TSH wurde von 77 Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 76) ergab sich ein Mittelwert von $1,6 \pm 1,0$ mIU/l, der Wert eines Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg lag bei 1,8 mIU/l.

Bei den LHZG-Patienten betrug der Serum-Spiegel des TSH bei drei Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg durchschnittlich $3,1 \pm 2,0$ mIU/l. Ebenfalls drei Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg wiesen einen Mittelwert von $1,0 \pm 0,2$ mIU/l auf. Statistisch signifikant unterschieden sich beide Gruppen nicht ($p = 0,14$).

3.5 6-Minuten-Gehtest (6-MGT): Gehstrecke und Blutgasanalyse

Gehstrecke und Blutgasanalyse der Sarkoidose-Patienten

Hinsichtlich der zurückgelegten Gehstrecke in sechs Minuten unterschieden sich die Sarkoidose-Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg nicht signifikant ($p = 0,38$) von den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg. Bei der jeweils in Ruhe und unter Belastung durchgeführten Blutgasanalyse wiesen die Sarkoidose-Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg beim Sauerstoffpartialdruck (pO_2) in Ruhe ($p = 0,04$) und unter Belastung ($p < 0,001$) sowie bei der Sauerstoffsättigung (sO_2) in Ruhe ($p < 0,01$) und unter Belastung ($p < 0,001$) signifikant niedrigere Werte auf als die Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg. Der pO_2 in Ruhe lag bei den 15 Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg bei durchschnittlich 84 ± 12 mmHg, bei den vier Patienten mit rechtsventrikulärer Druckerhöhung bei 70 ± 8 mmHg. Die Sauerstoffsättigung in Ruhe betrug bei den 17 Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg durchschnittlich 97 ± 1 %, bei den vier Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg 94 ± 2 %. Unter Belastung wiesen die Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg eine durchschnittliche Sauerstoffsättigung von 96 ± 1 % auf, die Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg durchschnittlich 86 ± 3 %. Der pCO_2 in Ruhe ($p = 0,26$) und unter Belastung ($p = 0,10$) unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen.

6-MGT: Gehstrecke und Blutgase* der Sarkoidose-Patienten in Abhängigkeit des RVSP				
Parameter	RVSP	n	MW ± STABW	p-Wert
6-Minuten-Gehstrecke [m]	< 35 mmHg	17	490 ± 81	0,21 (n.s.)
	≥ 35 mmHg	4	414 ± 187	
pO₂ in Ruhe [mm Hg]	< 35 mmHg	15	84 ± 12	0,04
	≥ 35 mmHg	4	70 ± 8	
pCO₂ in Ruhe [mm Hg]	< 35 mmHg	13	36 ± 2	0,36 (n.s.)
	≥ 35 mmHg	4	39 ± 10	
sO₂ in Ruhe [%]	< 35 mmHg	17	97 ± 1	< 0,01
	≥ 35 mmHg	4	94 ± 2	
pO₂ unter Belastung [mm Hg]	< 35 mmHg	16	83 ± 11	< 0,001
	≥ 35 mmHg	3	54 ± 1	
pCO₂ unter Belastung [mm Hg]	< 35 mmHg	13	37 ± 3	0,10 (n.s.)
	≥ 35 mmHg	3	42 ± 9	
sO₂ unter Belastung [%]	< 35 mmHg	17	96 ± 1	< 0,001
	≥ 35 mmHg	4	86 ± 3	

Tab. 13: 6-MGT: Gehstrecke und Blutgasanalyse der Sarkoidose-Patienten in Abhängigkeit des RVSP

6-MGT = 6-Minuten-Gehtest. pO₂ = Sauerstoffpartialdruck. pCO₂ = Kohlendioxidpartialdruck. sO₂ = Sauerstoffsättigung. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck.

STABW = Standardabweichung

*: Blutgase kapillär

Gehstrecke und Blutgasanalyse der LHZG-Patienten

Bei den LHZG-Patienten wurde bei einer Patientin mit einem RVSP ≥ 35 mmHg ein 6-Minuten-Gehtest mit einer Blutgasanalyse in Ruhe und unter Belastung durchgeführt.

6-MGT: Gehstrecke und Blutgase* der LHZG-Patienten in Abhängigkeit des RVSP				
Parameter	RVSP	n	MW \pm STABW	p-Wert
6-Minuten-Gehstrecke [m]	< 35 mmHg	0	-	-
	≥ 35 mmHg	1	370	
pO₂ in Ruhe [mm Hg]	< 35 mmHg	0	-	-
	≥ 35 mmHg	1	30	
pCO₂ in Ruhe [mm Hg]	< 35 mmHg	0	-	-
	≥ 35 mmHg	1	28	
sO₂ in Ruhe [%]	< 35 mmHg	0	-	-
	≥ 35 mmHg	1	92	
pO₂ unter Belastung [mm Hg]	< 35 mmHg	0	-	-
	≥ 35 mmHg	1	45	
pCO₂ unter Belastung [mm Hg]	< 35 mmHg	0	-	-
	≥ 35 mmHg	1	28	
sO₂ unter Belastung [%]	< 35 mmHg	0	-	-
	≥ 35 mmHg	1	84	

Tab. 14: 6-MGT: Gehstrecke und Blutgasanalyse der LHZG-Patienten in Abhängigkeit des RVSP

6-MGT = 6-Minuten-Gehtest. pO₂ = Sauerstoffpartialdruck. pCO₂ = Kohlendioxidpartialdruck. sO₂ = Sauerstoffsättigung. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung
*: Blutgase kapillär

3.5.1 6-Minuten-Gehstrecke

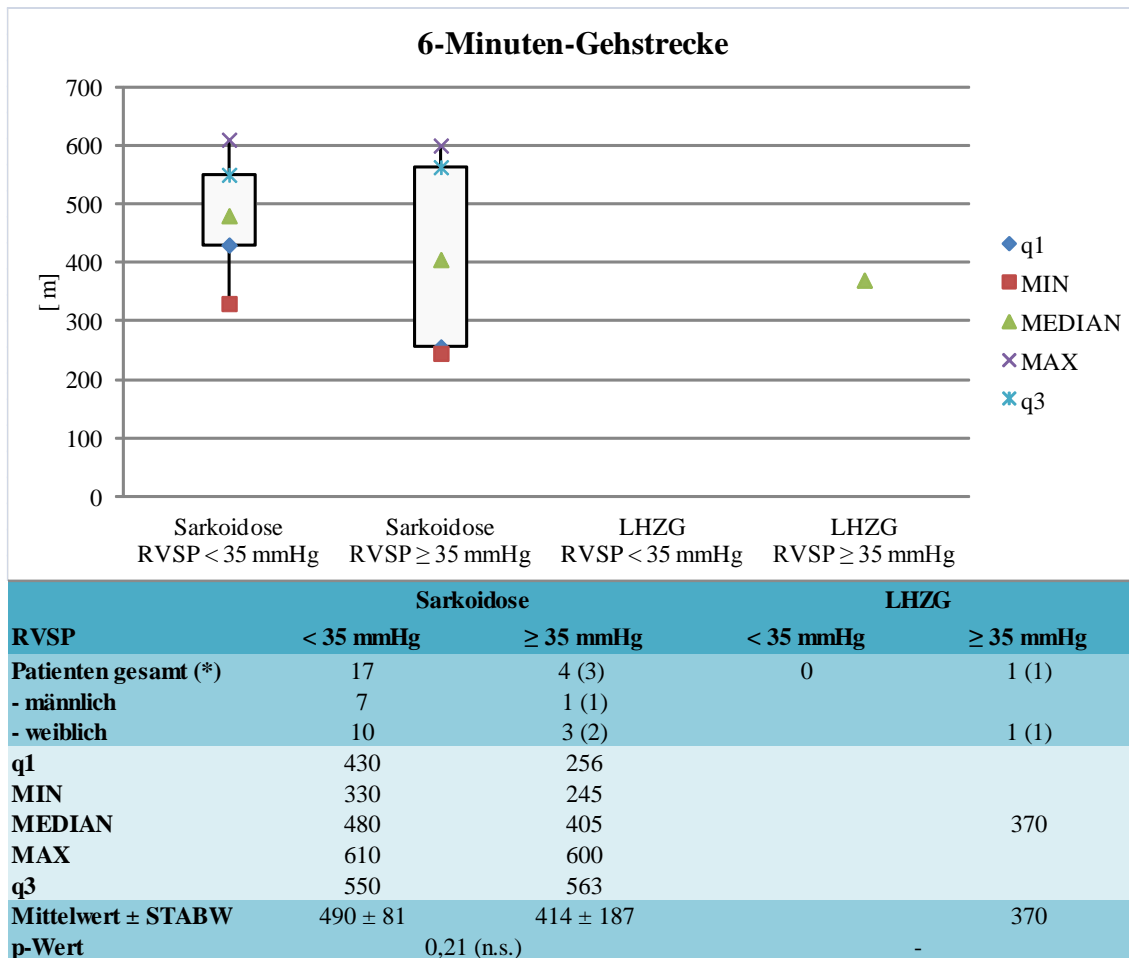


Abb. 23: 6-MGT – 6-Minuten-Gehstrecke (m) in Abhängigkeit des RVSP

6-MGT=6-Minuten-Gehtest. LHZG=Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung.

(*) =mPAP ≥ 25 mmHg

Die 6-Minuten-Gehstrecke wurde von 21 Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 17) ergab sich ein Mittelwert von 490 ± 81 m, bei den vier Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg von 414 ± 187 m. In Abhängigkeit des RVSP zeigte sich bei der Gehstrecke kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,21) zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten.

Bei den LHZG-Patienten lagen von keinem Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg Daten bezüglich der 6-Minuten-Gehstrecke vor. Eine Patientin mit einem RVSP ≥ 35 mmHg wies eine Gehstrecke von 370 m auf.

3.5.2 Sauerstoffpartialdruck (pO₂) in Ruhe

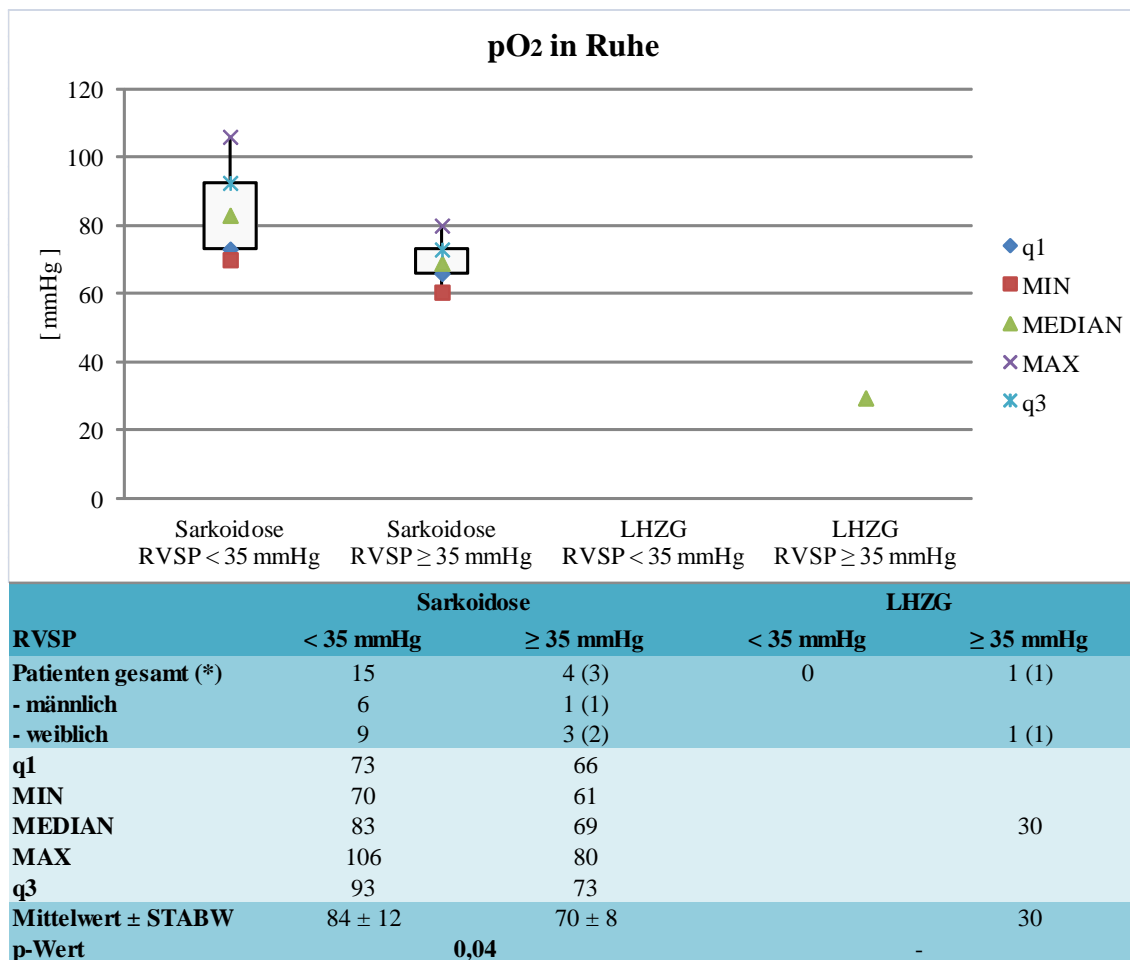


Abb. 24: 6-MGT – pO₂ in Ruhe (mmHg) in Abhängigkeit des RVSP

6-MGT = 6-Minuten-Gehtest. pO₂ = Sauerstoffpartialdruck. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung. (*) = mPAP ≥ 25 mmHg

Der pO₂-Wert in Ruhe wurde von 19 Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 15) lag der Mittelwert bei 84 ± 12 mmHg, bei den vier Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg bei 70 ± 8 mmHg. In Abhängigkeit des RVSP zeigte sich beim pO₂-Wert in Ruhe ein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,04) zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten.

Bei den LHZG-Patienten lagen von keinem Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg Daten bezüglich des pO₂ in Ruhe vor. Bei einer Patientin mit einem RVSP ≥ 35 mmHg wurde ein Wert von 30 mmHg gemessen.

3.5.3 Kohlendioxidpartialdruck (pCO₂) in Ruhe

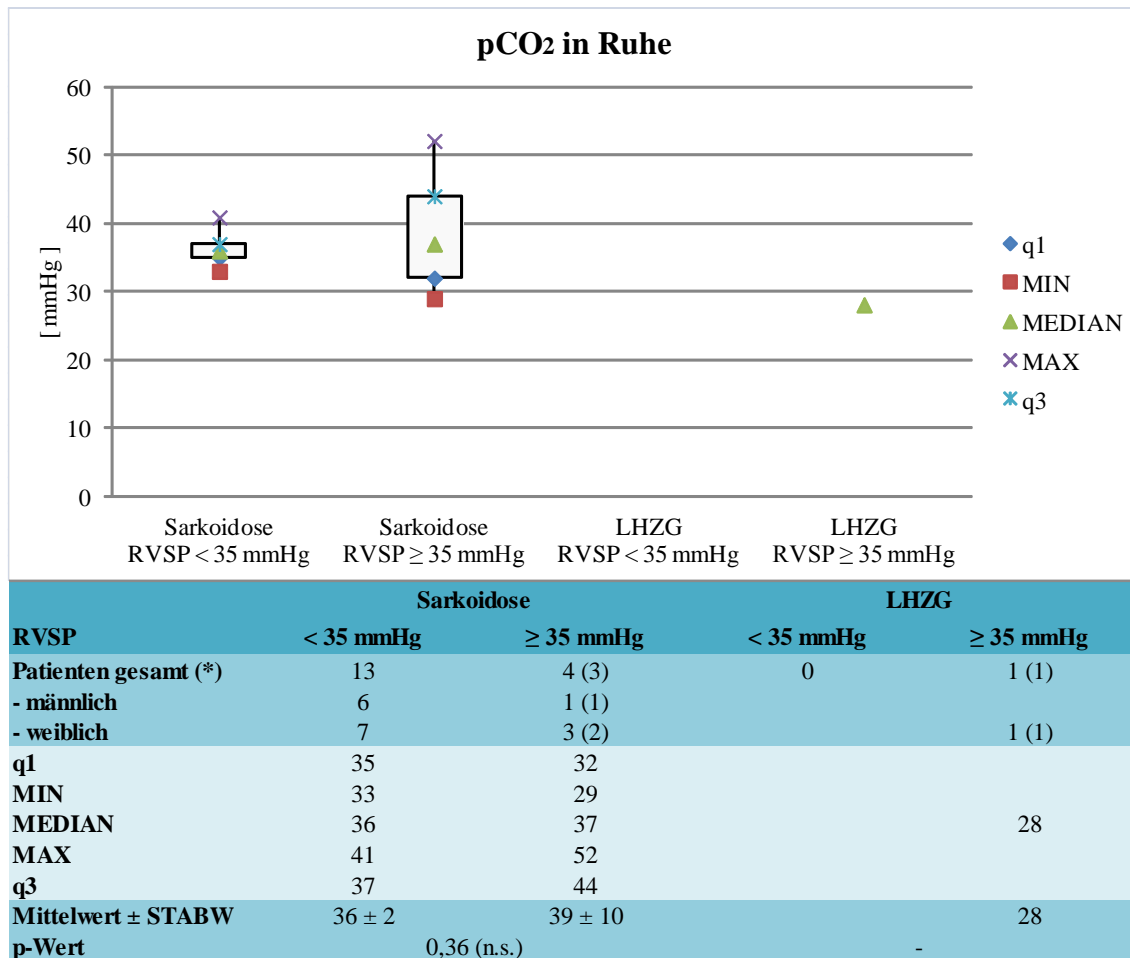


Abb. 25: 6-MGT – pCO₂ in Ruhe (mmHg) in Abhängigkeit des RVSP

6-MGT = 6-Minuten-Gehtest. pCO₂ = Kohlendioxidpartialdruck. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung. (*) = mPAP ≥ 25 mmHg

Der pCO₂-Wert in Ruhe wurde von 17 Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 13) ergab sich ein Mittelwert von 36 ± 2 mmHg, bei den vier Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg von 39 ± 10 mmHg. In Abhängigkeit des RVSP zeigte sich beim pCO₂-Wert in Ruhe kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,36) zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten.

Bei den LHZG-Patienten lagen von keinem Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg Daten bezüglich des pCO₂ in Ruhe vor. Eine Patientin mit einem RVSP ≥ 35 mmHg wies einen Wert von 28 mmHg auf.

3.5.4 Sauerstoffsättigung (sO₂) in Ruhe

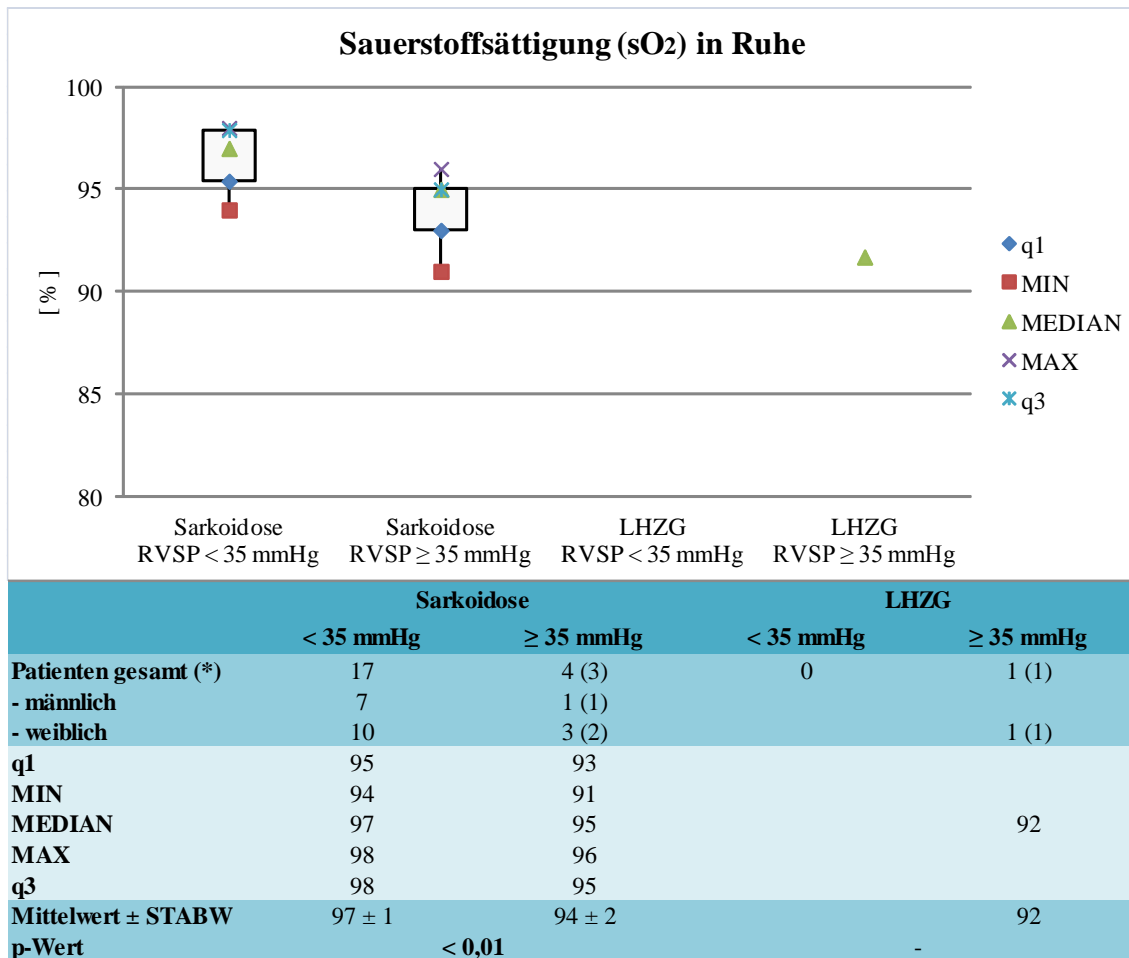


Abb. 26: 6-MGT – Sauerstoffsättigung (sO₂) in Ruhe (%) in Abhängigkeit des RVSP

6-MGT = 6-Minuten-Gehtest. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung.
 (*) = mPAP ≥ 25 mmHg.

Die Sauerstoffsättigung in Ruhe wurde von 21 Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 17) lag der Mittelwert bei 97 ± 1 %, bei den vier Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg bei 94 ± 2 %. In Abhängigkeit des RVSP zeigte sich bei der Sauerstoffsättigung in Ruhe ein statistisch signifikanter Unterschied (p < 0,01) zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten.

Bei den LHZG-Patienten lagen von keinem Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg Daten bezüglich der Sauerstoffsättigung in Ruhe vor. Bei einer Patientin mit einem RVSP ≥ 35 mmHg wurde ein Wert von 92 % gemessen.

3.5.5 Sauerstoffpartialdruck (pO₂) unter Belastung

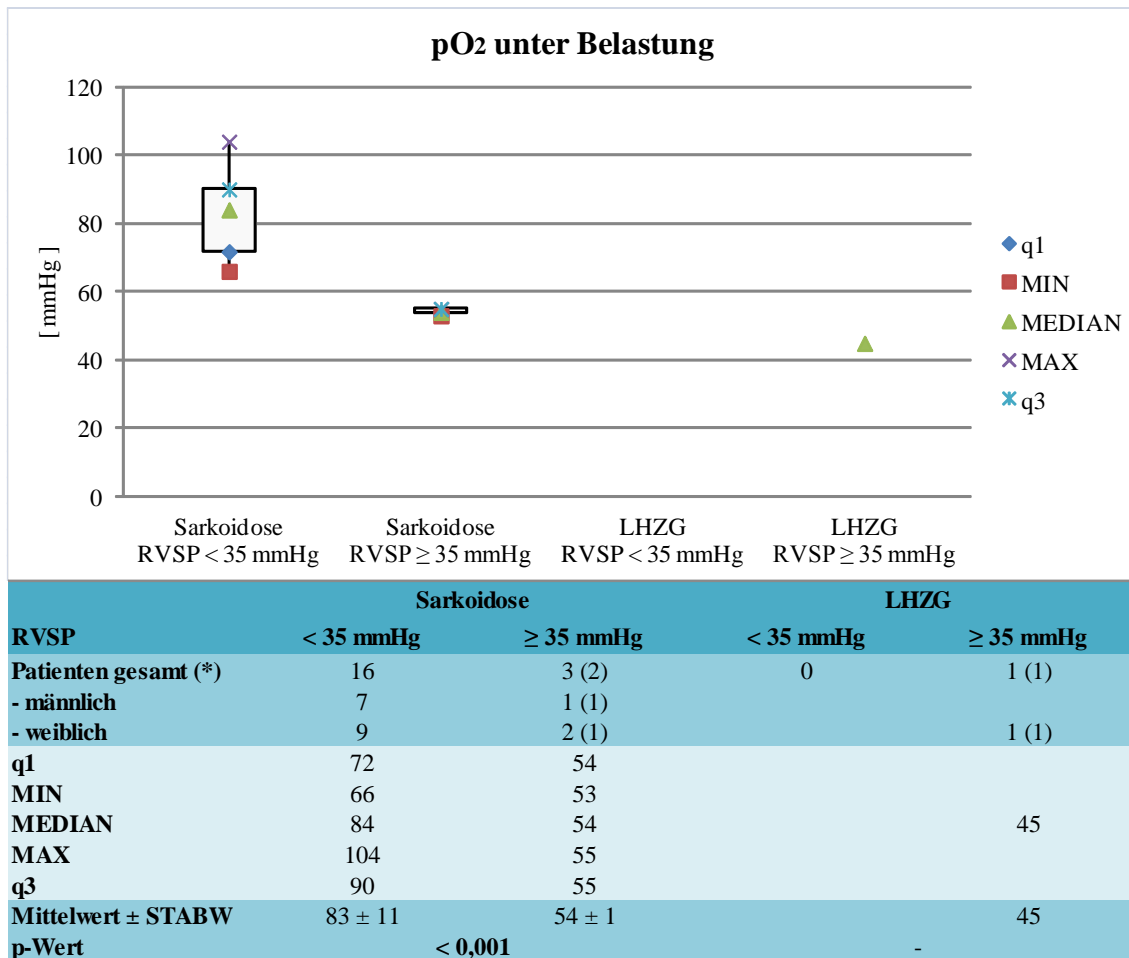


Abb. 27: 6-MGT – pO₂ unter Belastung (mmHg) in Abhängigkeit des RVSP
 6-MGT = 6-Minuten-Gehtest. pO₂ = Sauerstoffpartialdruck. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung. (*) = mPAP ≥ 25 mmHg

Der pO₂-Wert unter Belastung wurde von 19 Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 16) ergab sich ein Mittelwert von 83 ± 11 mmHg, bei den drei Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg von 54 ± 1 mmHg. In Abhängigkeit des RVSP zeigte sich beim pO₂-Wert unter Belastung ein statistisch signifikanter Unterschied (p < 0,001) zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten. Bei den LHZG-Patienten war der pO₂ unter Belastung von einer Patientin mit einem RVSP ≥ 35 mmHg mit einem Wert von 45 mmHg dokumentiert.

3.5.6 Kohlendioxidpartialdruck (pCO₂) unter Belastung

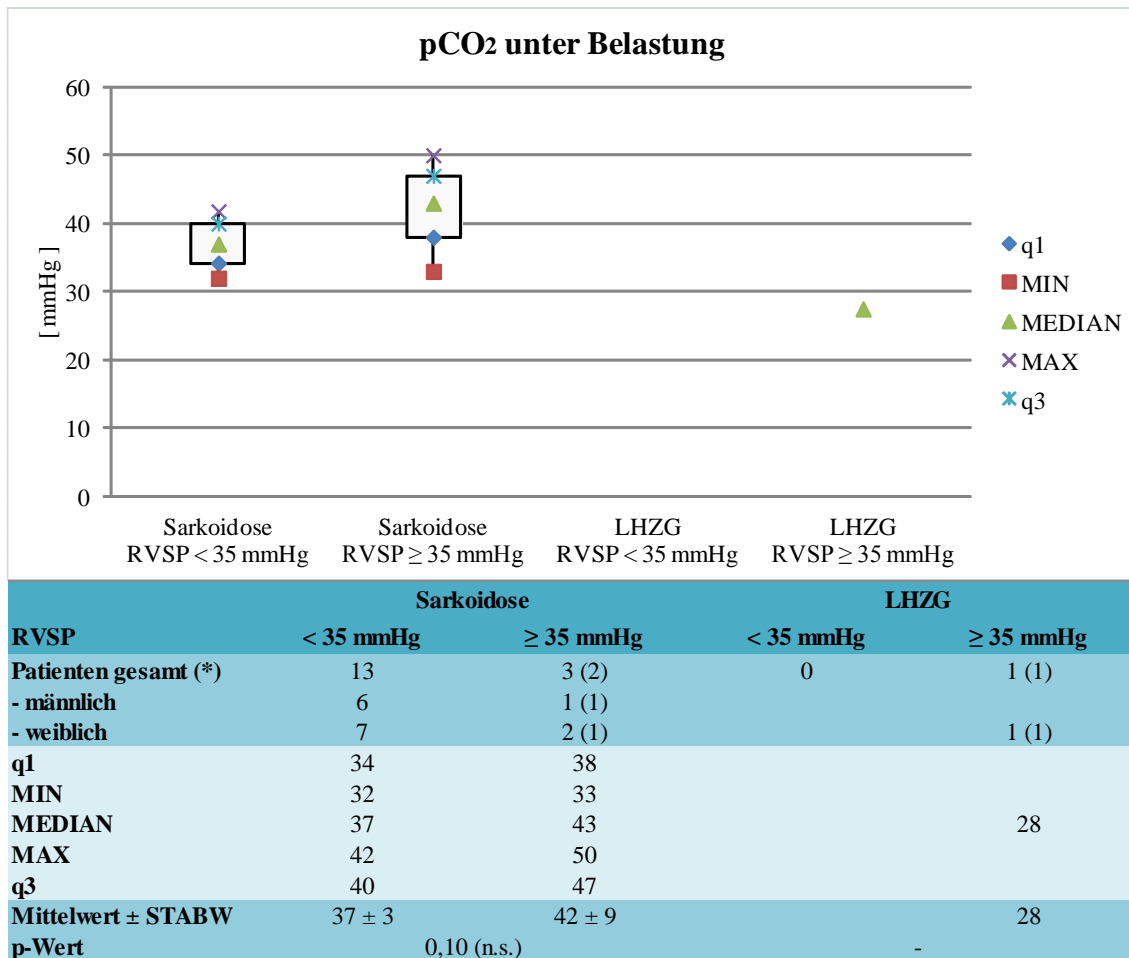


Abb. 28: 6-MGT – pCO₂ unter Belastung (mmHg) in Abhängigkeit des RVSP
 6-MGT = 6-Minuten-Gehtest. pCO₂ = Kohlendioxidpartialdruck. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung. (*) = mPAP ≥ 25 mmHg

Der pCO₂-Wert unter Belastung wurde von 16 Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 13) ergab sich ein Mittelwert von 37 ± 3 mmHg, bei den drei Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg von 42 ± 9 mmHg. In Abhängigkeit des RVSP zeigte sich beim pCO₂-Wert unter Belastung kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,10) zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten. Bei den LHZG-Patienten war der pCO₂ unter Belastung von einer Patientin mit einem RVSP ≥ 35 mmHg mit einem Wert von 28 mmHg dokumentiert.

3.5.7 Sauerstoffsättigung (sO₂) unter Belastung

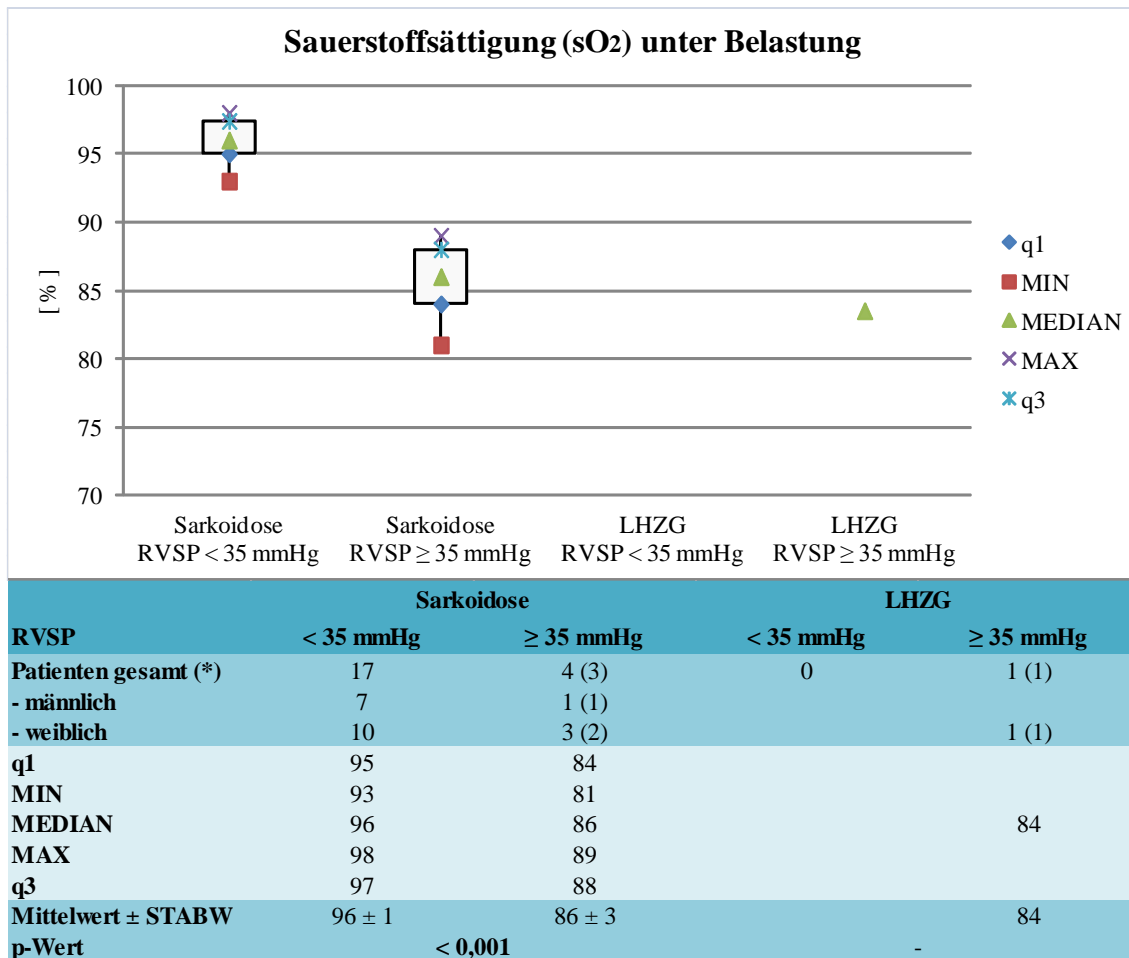


Abb. 29: 6-MGT – Sauerstoffsättigung (sO₂) unter Belastung (%) in Abhängigkeit des RVSP

6-MGT = 6-Minuten-Gehtest. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung.
 (*) = mPAP ≥ 25 mmHg

Die Sauerstoffsättigung unter Belastung wurde von 21 Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 17) lag der Mittelwert bei 96 ± 1 %, bei den vier Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg bei 86 ± 3 %. In Abhängigkeit des RVSP zeigte sich bei der Sauerstoffsättigung unter Belastung ein statistisch signifikanter Unterschied (p < 0,001) zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten. Bei den LHZG-Patienten war die Sauerstoffsättigung unter Belastung von einer Patientin mit einem RVSP ≥ 35 mmHg mit einem Wert von 84 % dokumentiert.

3.5.8 Korrelation von 6-Minuten-Gehstrecke und Blutgasen mit dem RVSP

Die 6-Minuten-Gehstrecke sowie die Daten der Blutgasanalyse der Patienten mit Sarkoidose wurden auf eine Korrelation mit dem RVSP untersucht. Eine signifikante Korrelation zeigte sich hierbei für den pO_2 unter Belastung ($R = -0,69$, $p = 0,04$) sowie für die Sauerstoffsättigung (sO_2) unter Belastung ($R = -0,91$, $p < 0,001$).

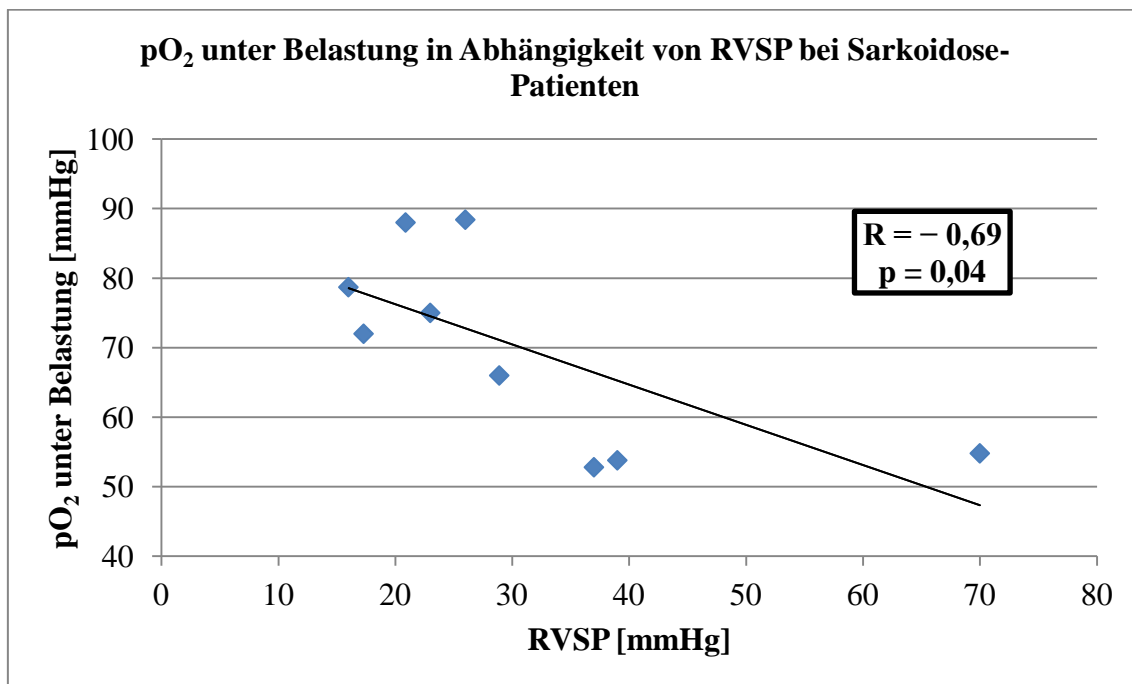


Abb. 30: pO₂ (%) unter Belastung in Abhängigkeit des RVSP bei Sarkoidose
pO₂ = Sauerstoffpartialdruck, RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. Signifikante Korrelation ($R = -0,69$, $p = 0,04$)

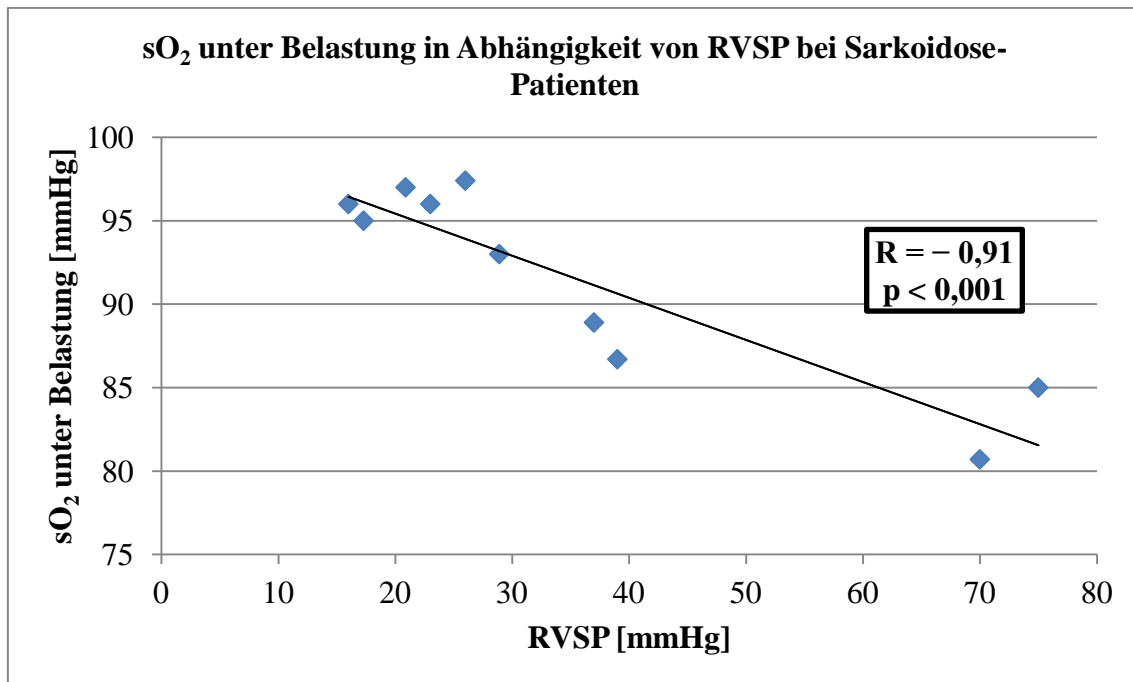


Abb. 31: Sauerstoffsättigung unter Belastung (%) in Abhängigkeit des RVSP bei Sarkoidose

sO₂ = Sauerstoffsättigung. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck.

Signifikante Korrelation ($R = -0,91$, $p < 0,001$)

Die Ruhewerte von pO_2 und Sauerstoffsättigung unterschieden sich zwar signifikant ($p = 0,04$ bzw. $p < 0,01$) zwischen den Patienten mit einem $RVSP \geq / < 35$ mmHg, korrelierten jedoch nicht signifikant mit dem RVSP.

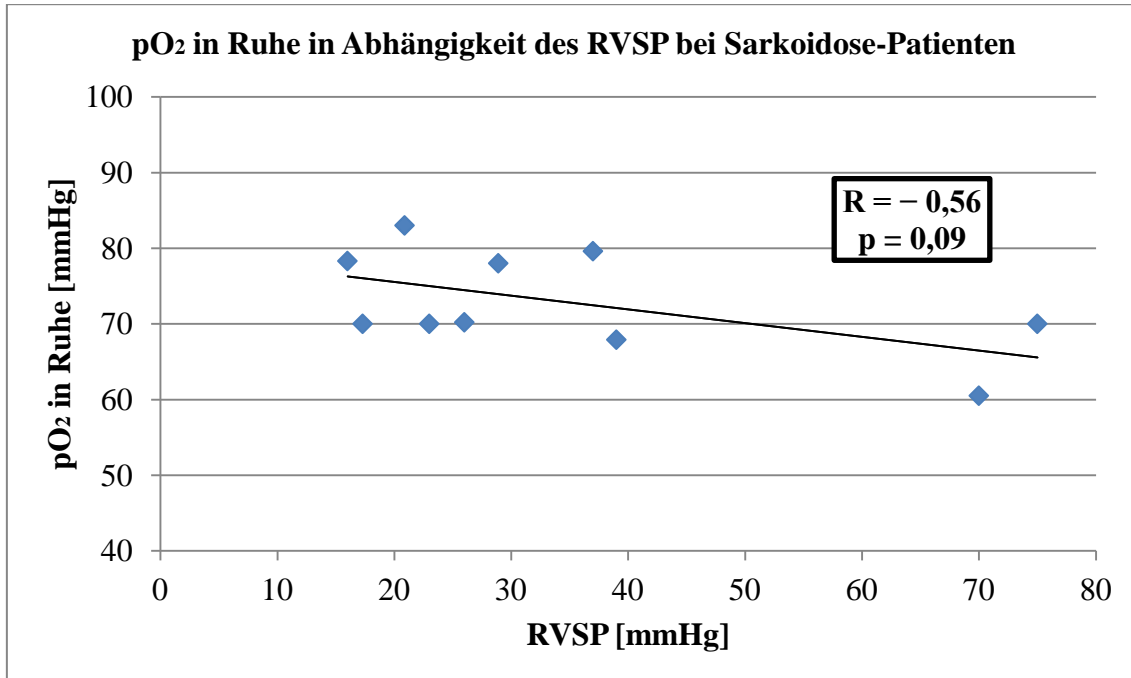


Abb. 32: pO_2 in Ruhe (%) in Abhängigkeit des RVSP bei Sarkoidose

pO_2 = Sauerstoffpartialdruck. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck.

Keine signifikante Korrelation ($R = -0,56$, $p = 0,09$)

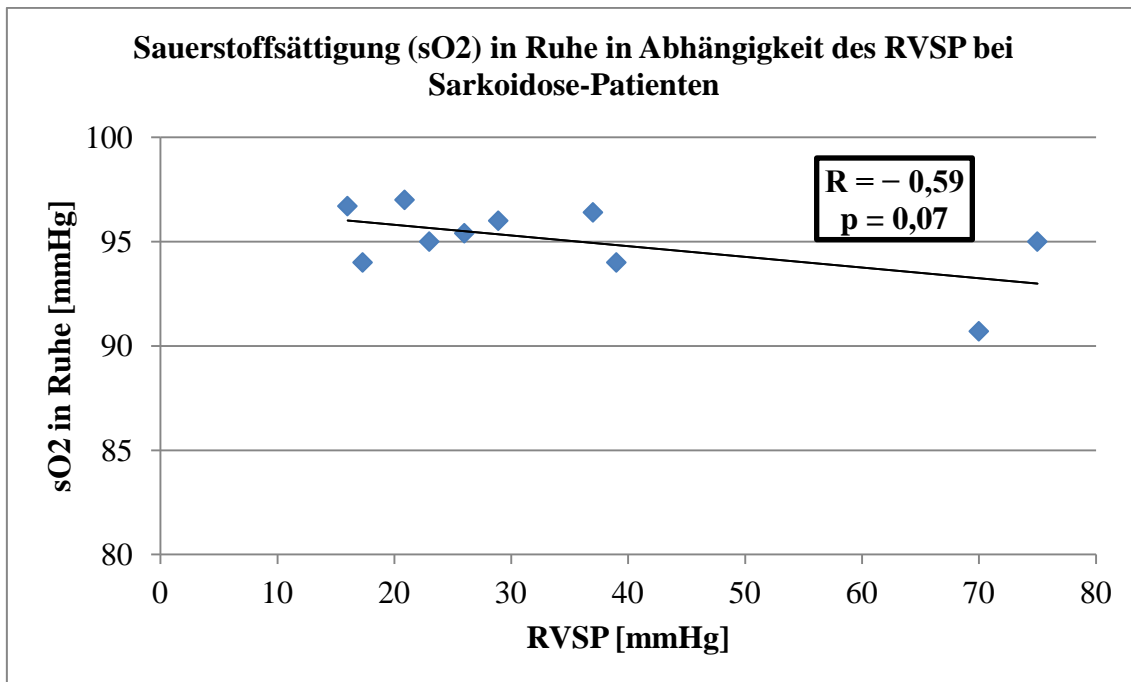


Abb. 33: Sauerstoffsättigung in Ruhe (%) in Abhängigkeit des RVSP bei Sarkoidose

sO₂ = Sauerstoffsättigung. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck.

Keine signifikante Korrelation ($R = -0,59$, $p = 0,07$)

3.5.9 6-Minuten-Gehstrecke und Blutgase in Abhängigkeit eines Lungenparenchyembefalls

Patienten ohne Lungenparenchyembefall zeigten eine signifikant niedrigere Sauerstoffsättigung unter Belastung als Patienten mit Lungenparenchyembefall ($p = 0,03$).

Gehstrecke und Blutgase* in Abhängigkeit eines Lungenparenchyembefalls bei Patienten mit Sarkoidose							
Sarkoidose-Patienten <u>mit</u> Lungenparenchyembefall (n=73)							
	Gehstrecke [m]	pO ₂ in Ruhe [mmHg]	pCO ₂ in Ruhe [mmHg]	sO ₂ in Ruhe [%]	pO ₂ unter Belastung [mmHg]	pCO ₂ unter Belastung [mmHg]	sO ₂ unter Belastung [%]
n	14	12	10	14	13	10	14
MW ± STABW	479 ± 82	83 ± 11	36 ± 2	97 ± 1	81 ± 10	37 ± 3	96 ± 1
Sarkoidose-Patienten <u>ohne</u> Lungenparenchyembefall (n=50)							
	Gehstrecke [m]	pO ₂ in Ruhe [mmHg]	pCO ₂ in Ruhe [mmHg]	sO ₂ in Ruhe [%]	pO ₂ unter Belastung [mmHg]	pCO ₂ unter Belastung [mmHg]	sO ₂ unter Belastung [%]
n	5	5	5	5	4	4	5
MW ± STABW	495 ± 149	78 ± 16	38 ± 9	95 ± 3	80 ± 21	41 ± 7	91 ± 8
Vergleich der Sarkoidose-Patienten mit und ohne Lungenparenchyembefall							
	Gehstrecke [m]	pO ₂ in Ruhe [mmHg]	pCO ₂ in Ruhe [mmHg]	sO ₂ in Ruhe [%]	pO ₂ unter Belastung [mmHg]	pCO ₂ unter Belastung [mmHg]	sO ₂ unter Belastung [%]
p-Wert	0,77	0,51	0,65	0,14	0,90	0,19	0,03

Tab. 15: 6-MGT: Gehstrecke und Blutgase in Abhängigkeit eines Lungenparenchyembefalls

Gesamtkollektiv bestehend aus 123 Sarkoidose-Patienten. 6-MGT = 6-Minuten-Gehtest. pO₂ = Sauerstoffpartialdruck. pCO₂ = Kohlendioxidpartialdruck. sO₂ = Sauerstoffsättigung. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. MW = Mittelwert.

STABW = Standardabweichung.

*: Blutgase kapillär

3.6 Echokardiographie

Echokardiographiedaten der Sarkoidose-Patienten

Von den 70 Sarkoidose-Patienten mit Echokardiographie-Befund konnte bei 24 Patienten eine Trikuspidalklappeninsuffizienz mit messbarem pulmonal-arteriellen systolischen Druck (RVSP) festgestellt werden. Hiervon wiesen 17 Patienten einen RVSP < 35 mmHg (23 ± 6 mmHg) und sieben Patienten einen RVSP ≥ 35 mmHg (50 ± 18 mmHg) auf. Die Höhe des RVSP unterschied sich zwischen beiden Gruppen signifikant ($p < 0,001$). Die der Berechnung des RVSP zugrundeliegenden Werte der maximalen Refluxgeschwindigkeit der Trikuspidalklappeninsuffizienz (TRV_{max}) unterschieden sich ebenfalls signifikant ($p < 0,001$).

Die rechtsatriale (RA-) Fläche war bei den Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg mit $29,2 \pm 4,0$ cm² signifikant ($p = 0,02$) größer als bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg ($17,3 \pm 4,9$ cm²). Die Akzelerationszeit im rechtsventrikulären Ausflustrakt (AT RVOT) war bei den Patienten mit rechtsventrikulärer Druckerhöhung signifikant ($p < 0,01$) kürzer (78 ± 34 ms) als bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (120 ± 23 ms). Die basoapicale Auslenkung des Trikuspidalklappenanulus (TAPSE; $p = 0,09$), das Verhältnis der frühen trikuspidalen Einstromgeschwindigkeit zur frühdiastolischen Gewebeschwindigkeit des Trikuspidalklappenringes (e/e' ; $p = 0,54$), der rechtsventrikuläre myokardiale Performance Index (RIMP; $p = 0,24$) sowie der linksventrikuläre Exzentrizitätsindex (LVEI; $p = 0,08$) unterschieden sich hingegen nicht zwischen beiden Gruppen. Das Verhältnis der Akzelerationszeit zur Ejektionszeit konnte aufgrund einer zu geringen Patientenzahl nicht analysiert werden.

Die systolische linksventrikuläre Funktion der Sarkoidose-Patienten war unauffällig und ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Untersucht wurden hierbei die linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach Teichholz ($p = 0,89$), das Verhältnis von frühdiastolischem zu spätdiastolischem transmitralen Einstrom (E/A; $p = 0,68$), die Dezelerationszeit ($p = 0,90$), der frühdiastolische Peak der Gewebeschwindigkeit des Mitralklappenringes (E' ; $p = 0,59$) sowie der frühdiastolische transmitrale Einstrom bezogen auf den frühdiastolischen Peak der Gewebeschwindigkeit des Mitralklappenringes (E/E' , $p = 0,54$). Ein vermehrtes Auftreten eines Perikardergusses in Abhängigkeit des RVSP konnte nicht beobachtet werden ($p = 0,16$).

Echokardiographiedaten der LHZG-Patienten

Bei den LHZG-Patienten lagen von drei Patienten Echokardiographie-Befunde vor. Bei diesen lag eine Trikuspidalinsuffizienz mit einem messbaren RVSP ≥ 35 mmHg (58 ± 19 mmHg) vor. Aufgrund fehlender Daten war ein Vergleich der Parameter mit den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg nicht möglich.

Zur Übersichtlichkeit sind die Echokardiographiedaten der Sarkoidose- und LHZG-Patienten auf den beiden nachfolgenden Seiten dargestellt. Die dabei verwendeten Abkürzungen werden bereits hier aufgeführt:

LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. TRV_{max} = maximale Refluxgeschwindigkeit einer Trikuspidalklappeninsuffizienz. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. RA-Fläche = Rechtsatriale Fläche. AT RVOT = Akzelerationszeit im rechtsventrikulären Ausflusstrakt. AT/ET = Verhältnis der Akzelerationszeit zur Ejektionszeit. TAPSE = basoapikale Exkursion des Trikuspidalklappenannulus. e/e' = Verhältnis der frühen trikuspidalen Einstromgeschwindigkeit zur frühdiastolischen Gewebeschwindigkeit des Trikuspidalklappenringes. RIMP = Rechtsventrikulärer myokardialer Performance Index. LVEI = Linksventrikulärer Exzentrizitätsindex. LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion. E/A = Verhältnis von frühdiastolischem zu spätdiastolischem transmitralen Einstrom. Dezelerationszeit = Abfall der Kurve des frühen transmitralen Einstromprofils. E' = frühdiastolischer Peak der Gewebeschwindigkeit des Mitralklappenringes. E/E' = frühdiastolischer transmitraler Einstrom bezogen auf den frühdiastolischen Peak der Gewebeschwindigkeit des Mitralklappenringes. MW = Mittelwert. STABW = Standardabweichung

Echokardiographie-Daten der Sarkoidose-Patienten in Abhängigkeit des RVSP				
Parameter	RVSP	n	MW ± STABW	p-Wert
Trikuspidalklappen- insuffizienz [n]	< 35 mmHg	17	-	-
	≥ 35 mmHg	7	-	
TRVmax [cm/s]	< 35 mmHg	10	210 ± 56	< 0,001
	≥ 35 mmHg	3	413 ± 47	
RVSP [mmHg]	< 35 mmHg	17	23 ± 6	< 0,001
	≥ 35 mmHg	7	50 ± 18	
RA-Fläche [cm²]	< 35 mmHg	4	17,3 ± 4,9	0,02
	≥ 35 mmHg	3	29,2 ± 4,0	
AT ROVT [msec]	< 35 mmHg	34	120 ± 23	< 0,01
	≥ 35 mmHg	4	78 ± 34	
AT/ET [Index]	< 35 mmHg	1	0,34	-
	≥ 35 mmHg	2	0,35 ± 0,12	
TAPSE [cm]	< 35 mmHg	20	2,4 ± 0,3	0,09 (n.s.)
	≥ 35 mmHg	3	2,0 ± 0,5	
e/e' [Index]	< 35 mmHg	5	5,8 ± 1,2	0,54 (n.s.)
	≥ 35 mmHg	4	7,8 ± 3,4	
RIMP [Index]	< 35 mmHg	7	0,31 ± 0,20	0,24 (n.s.)
	≥ 35 mmHg	3	0,51 ± 0,28	
LVEI [Index]	< 35 mmHg	3	0,8 ± 0,0	0,08 (n.s.)
	≥ 35 mmHg	2	1,1 ± 0,2	
LVEF (Simpson) [%]	< 35 mmHg	14	57 ± 12	-
	≥ 35 mmHg	1	62	
LVEF (Teichholz) [%]	< 35 mmHg	34	63 ± 10	0,89 (n.s.)
	≥ 35 mmHg	4	64 ± 6	
E/A [Index]	< 35 mmHg	7	1,1 ± 0,4	0,68 (n.s.)
	≥ 35 mmHg	3	1,0 ± 0,4	
Dezelerationszeit [msec]	< 35 mmHg	6	213 ± 72	0,90 (n.s.)
	≥ 35 mmHg	3	206 ± 60	
E' [cm/s]	< 35 mmHg	36	10,5 ± 3,7	0,59 (n.s.)
	≥ 35 mmHg	3	9,3 ± 1,5	
E/E' [Index]	< 35 mmHg	47	8,2 ± 3,8	0,54 (n.s.)
	≥ 35 mmHg	2	6,5 ± 1,4	
Perikarderguss [n]	< 35 mmHg	2	-	0,16 (n.s.)
	≥ 35 mmHg	1	-	

Tab. 16: Echokardiographie-Daten der Sarkoidose-Patienten in Abhängigkeit des RVSP

Echokardiographie-Daten der LHZG-Patienten in Abhängigkeit des RVSP				
Parameter	RVSP	n	MW ± STABW	p-Wert
Trikuspidalklappen- insuffizienz [n]	< 35 mmHg	0	-	-
	≥ 35 mmHg	3	-	
TRVmax [cm/s]	< 35 mmHg	0	-	-
	≥ 35 mmHg	0	-	
RVSP [mmHg]	< 35 mmHg	0	-	-
	≥ 35 mmHg	3	58 ± 19	
RA-Fläche [cm²]	< 35 mmHg	0	-	-
	≥ 35 mmHg	1	17,2	
AT ROVT [msec]	< 35 mmHg	0	-	-
	≥ 35 mmHg	2	92 ± 25	
AT/ET [Index]	< 35 mmHg	0	-	-
	≥ 35 mmHg	0	-	
TAPSE [cm]	< 35 mmHg	0	-	-
	≥ 35 mmHg	2	1,6 ± 0,2	
e/e' [Index]	< 35 mmHg	0	-	-
	≥ 35 mmHg	1	17,0	
RIMP [Index]	< 35 mmHg	0	-	-
	≥ 35 mmHg	2	0,59 ± 0,17	
LVEI [Index]	< 35 mmHg	0	-	-
	≥ 35 mmHg	0	-	
LVEF (Simpson) [%]	< 35 mmHg	0	-	-
	≥ 35 mmHg	0	-	
LVEF (Teichholz) [%]	< 35 mmHg	0	-	-
	≥ 35 mmHg	1	39	
E/A [Index]	< 35 mmHg	0	-	-
	≥ 35 mmHg	0	-	
Dezelerationszeit [msec]	< 35 mmHg	0	-	-
	≥ 35 mmHg	0	-	
E' [cm/s]	< 35 mmHg	0	-	-
	≥ 35 mmHg	0	-	
E/E' [Index]	< 35 mmHg	0	-	-
	≥ 35 mmHg	1	10,0	
Perikarderguss [n]	< 35 mmHg	0	-	-
	≥ 35 mmHg	0	-	

Tab. 17: Echokardiographie-Daten der LHZG-Patienten in Abhängigkeit des RVSP

3.6.1 Trikuspidalklappeninsuffizienz

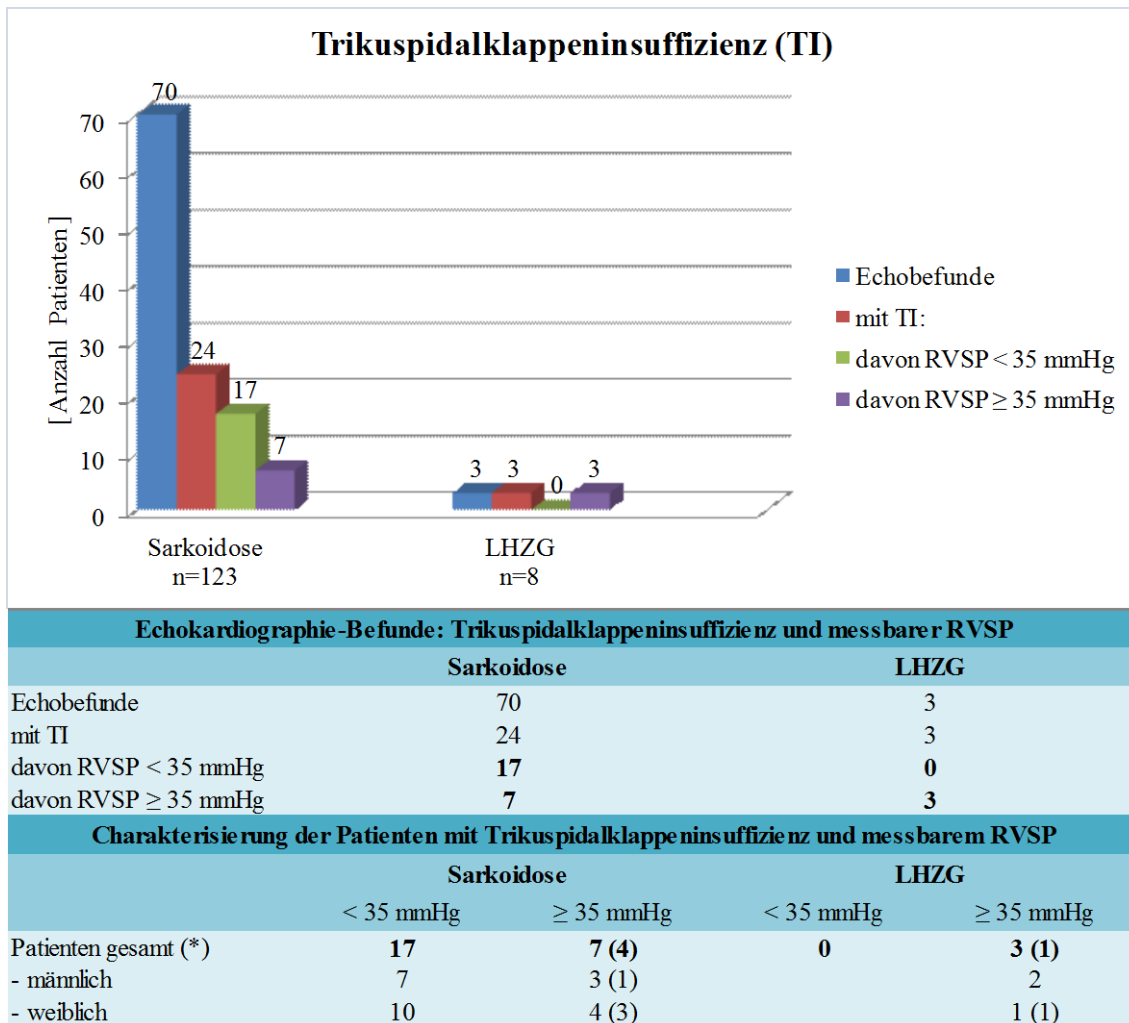


Abb. 34: Charakterisierung der Patienten mit Trikuspidalklappeninsuffizienz und messbarem RVSP

TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. (*) = mPAP ≥ 25 mmHg

Von den insgesamt 123 Sarkoidose-Patienten lagen zu 70 Patienten Echokardiographie-Befunde vor. Bei 24 Patienten konnte eine Trikuspidalklappeninsuffizienz mit messbarem RVSP festgestellt werden. Bei 17 Patienten fand sich ein RVSP < 35 mmHg, bei sieben Patienten ein RVSP ≥ 35 mmHg.

Von den insgesamt acht LHZG-Patienten lagen von drei Patienten Echokardiographie-Befunde mit einer beschriebenen Trikuspidalklappeninsuffizienz und einem messbaren RVSP ≥ 35 mmHg vor.

3.6.2 Maximale Refluxgeschwindigkeit einer Trikuspidalklappeninsuffizienz (TRV_{max})

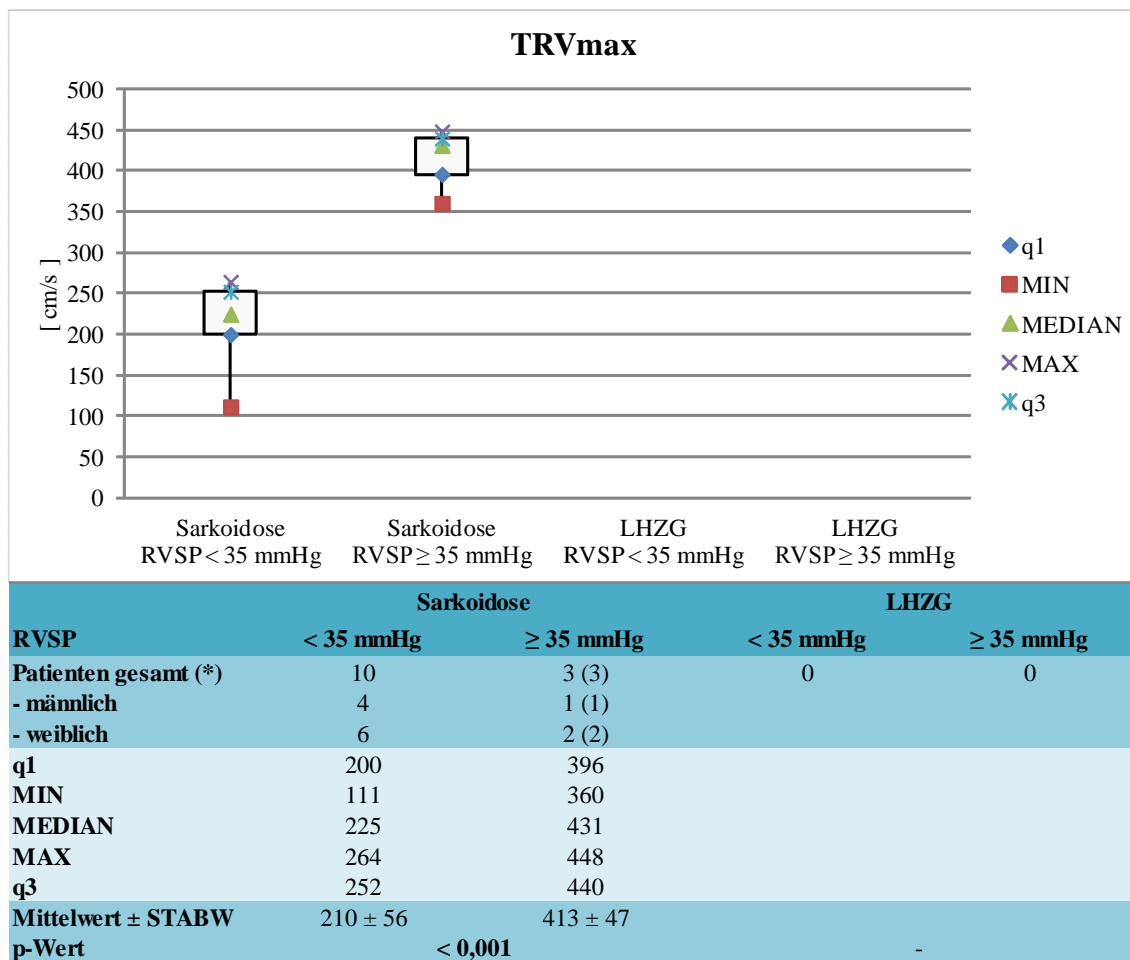


Abb. 35: Echokardiographie – TRV_{max} (cm/s)

TRV_{max} = maximale Refluxgeschwindigkeit einer Trikuspidalklappeninsuffizienz.
LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung. (*) = mPAP \geq 25 mmHg

Die TRV_{max} wurde von 13 Sarkoidose-Patienten erfasst und betrug bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 10) durchschnittlich 210 ± 56 cm/s, bei den Patienten mit einem RVSP \geq 35 mmHg (n = 3) im Mittel 413 ± 47 cm/s. Die TRV_{max} , aus der sich der RVSP berechnet, unterschied sich wie der RVSP statistisch signifikant ($p < 0,001$) zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten.

In den Echokardiographie-Befunden der LHZG-Patienten fanden sich bei drei Patienten Angaben bezüglich des RVSP. Die zugrundeliegenden Werte der TRV_{max} waren jedoch nicht dokumentiert.

3.6.3 Rechtsventrikulärer systolischer Druck (RVSP)

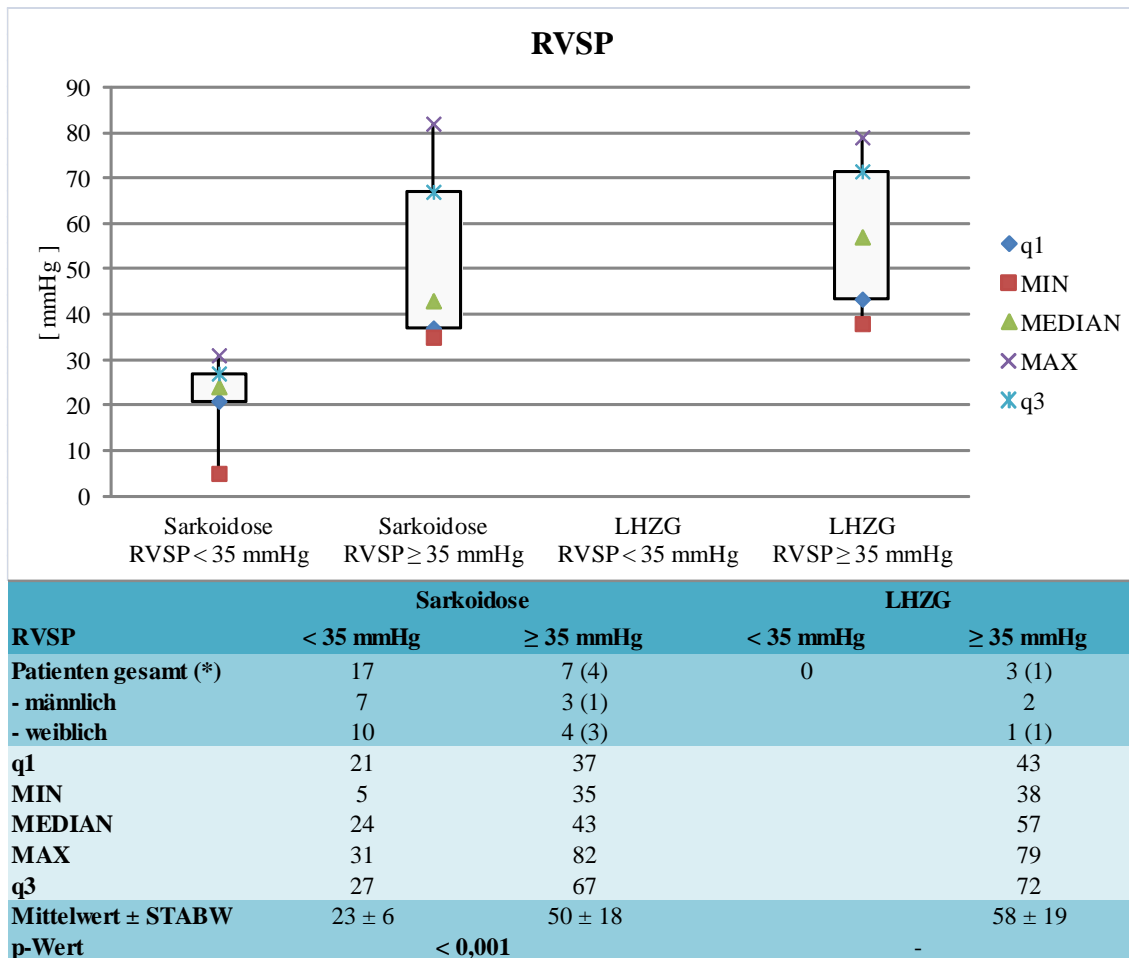


Abb. 36: Echokardiographie – RVSP (mmHg)

RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. STABW = Standardabweichung. (*) = mPAP ≥ 25 mmHg

Der rechtsventrikuläre systolische Druck (RVSP) wurde von 24 Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 17) lag dieser durchschnittlich bei 23 ± 6 mmHg, bei den Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg (n = 7) bei 50 ± 18 mmHg. Beide Gruppen von Sarkoidose-Patienten unterschieden sich hinsichtlich der Werte des RVSP signifikant ($p < 0,001$).

Bei den LHZG-Patienten konnte bei keinem Patienten ein RVSP < 35 mmHg festgestellt werden. Die drei Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg wiesen einen Mittelwert von 58 ± 19 mmHg auf.

3.6.4 Rechtsatriale (RA) - Fläche

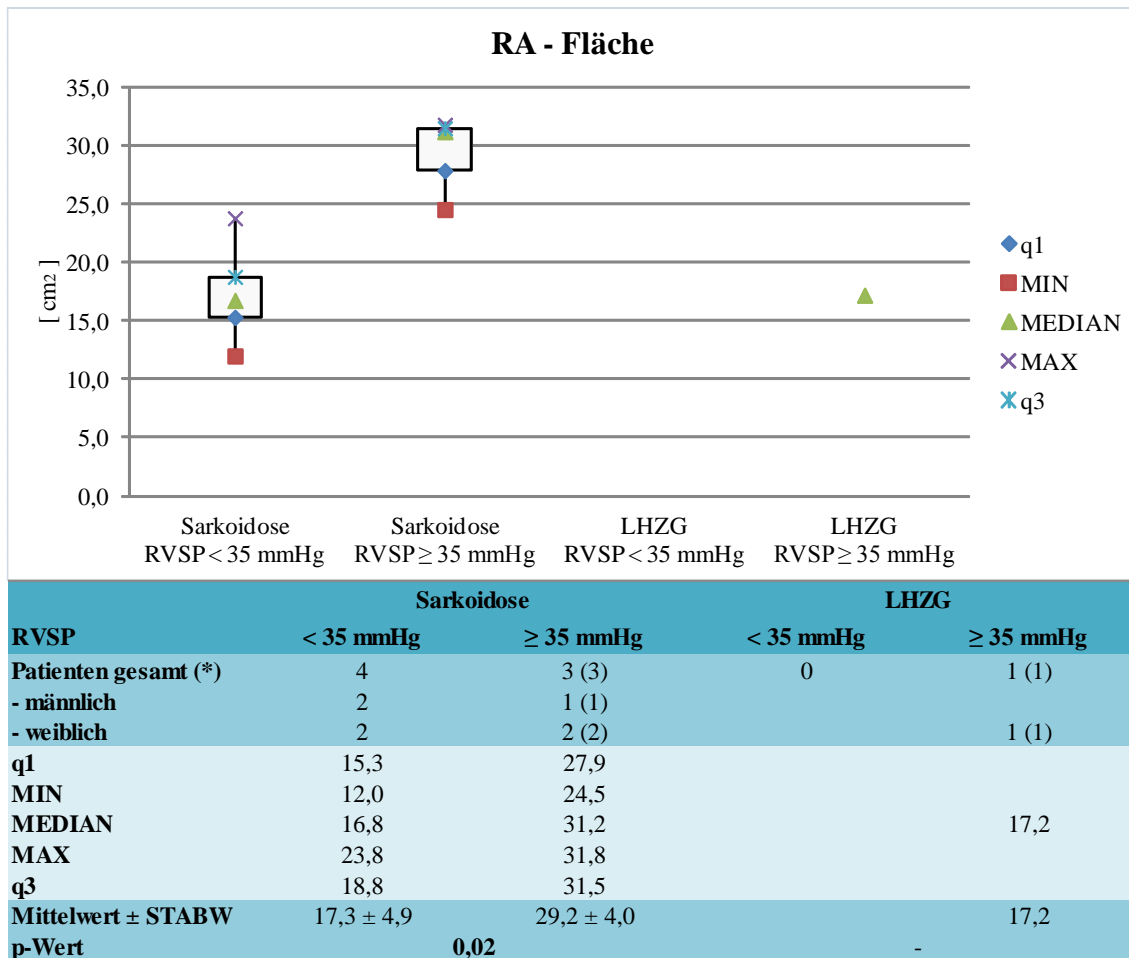


Abb. 37: Echokardiographie – RA-Fläche (cm²) in Abhängigkeit des RVSP
 RA-Fläche = Rechtsatriale Fläche. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung.
 (*) = mPAP ≥ 25 mmHg

Die rechtsatriale (RA)-Fläche wurde von sieben Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 4) ergab sich ein Mittelwert von 17,3 ± 4,9 cm², bei den Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg (n = 3) von 29,2 ± 4,0 cm². In Abhängigkeit des RVSP zeigte sich bei der RA-Fläche ein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,02) zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten.

Bei den LHZG-Patienten wurde bei einer Patientin mit einem RVSP ≥ 35 mmHg die RA-Fläche mit einem Wert von 17,2 cm² gemessen.

3.6.5 Akzelerationszeit im rechtsventrikulären Ausflusstrakt (AT RVOT)

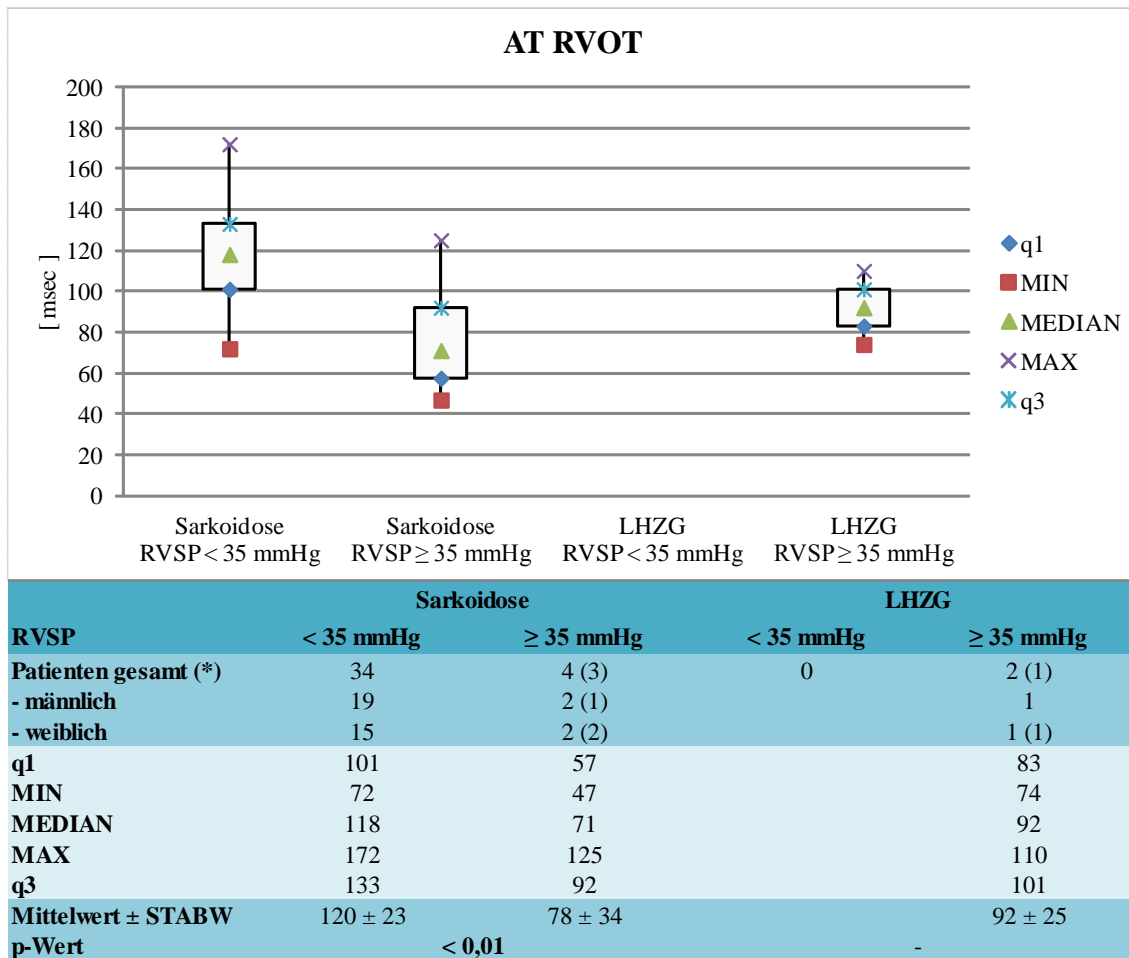


Abb. 38: Echokardiographie – AT RVOT (ms) in Abhängigkeit des RVSP

AT RVOT=Akzelerationszeit im rechtsventrikulären Ausflusstrakt. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung. (*) = mPAP ≥ 25 mmHg

Die Akzelerationszeit im rechtsventrikulären Ausflusstrakt (AT RVOT) wurde von 38 Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 4) ergab sich ein Mittelwert von 120 ± 23 ms, bei den Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg (n = 4) von 78 ± 34 ms. In Abhängigkeit des RVSP zeigte sich bei der AT RVOT ein statistisch signifikanter Unterschied (p < 0,01) zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten.

Bei den LHZG-Patienten wurde von zwei Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg die AT RVOT mit einem Wert von 74 bzw. 110 ms (92 ± 25 ms) gemessen.

3.6.6 Verhältnis der Akzelerationszeit zur Ejektionszeit (AT/ET)

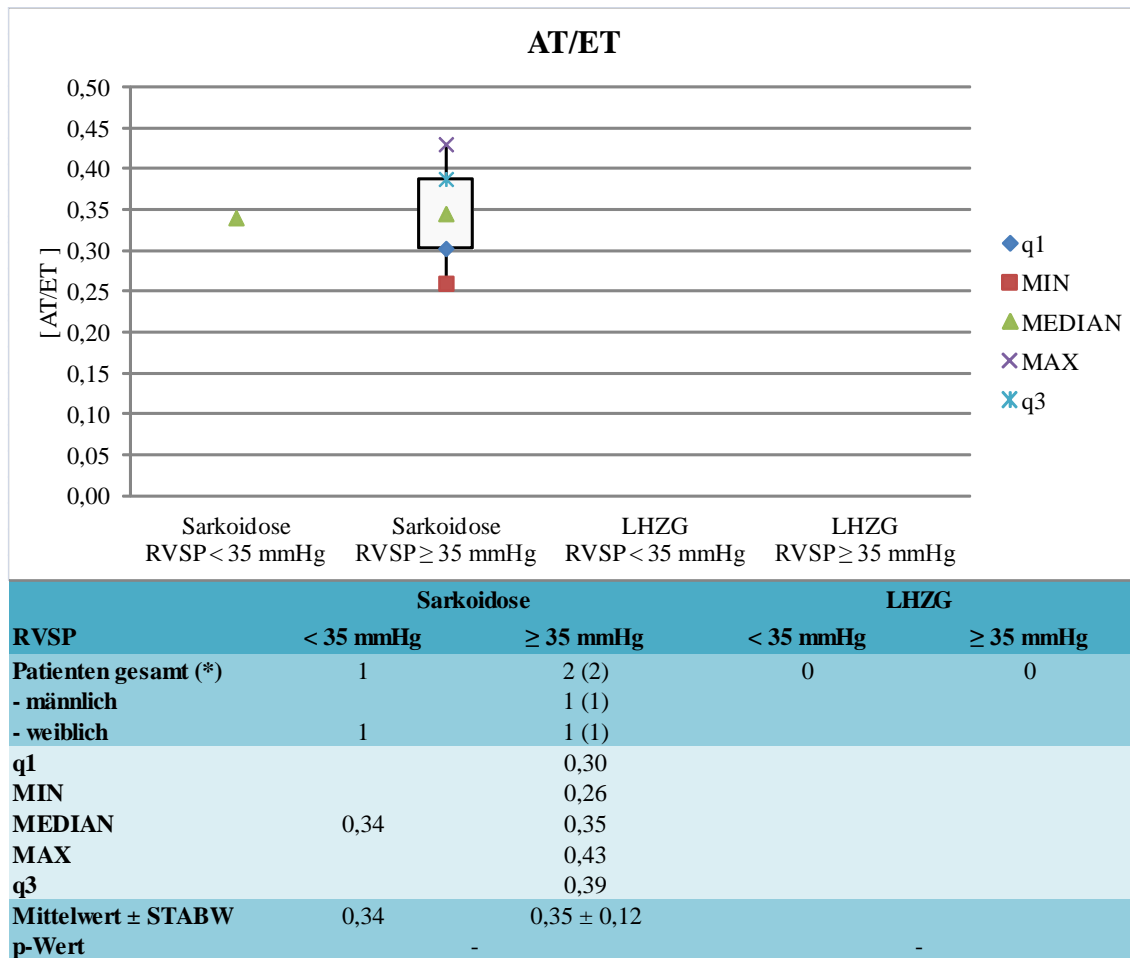


Abb. 39: Echokardiographie – AT/ET in Abhängigkeit des RVSP

AT/ET = Verhältnis der Akzelerationszeit zur Ejektionszeit. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung. (*) = mPAP ≥ 25 mmHg

Das Verhältnis der Akzelerationszeit zur Ejektionszeit (AT/ET) wurde von drei Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei einer Patientin mit einem RVSP < 35 mmHg ergab sich ein Wert von 0,34, bei den beiden Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg von 0,26 bzw. 0,43 (0,35 ± 0,12).

Bei den LHZG-Patienten wurde das Verhältnis von AT/ET bei keinem Patienten bestimmt.

3.6.7 Basoapikale Auslenkung des Trikuspidalklappenanulus (TAPSE)

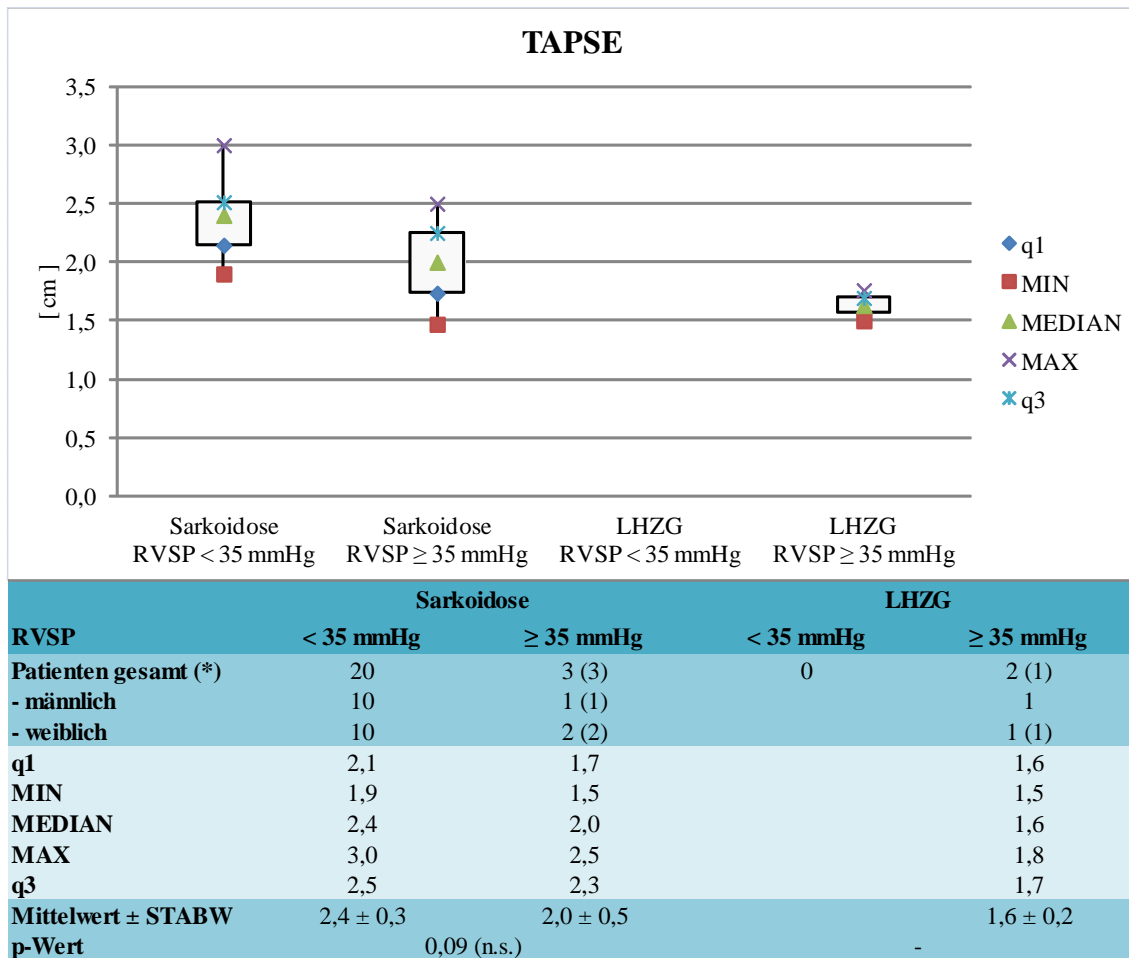


Abb. 40: Echokardiographie – TAPSE (cm) in Abhängigkeit des RVSP

TAPSE = basoapikale Auslenkung des Trikuspidalklappenanulus. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung. (*) = mPAP ≥ 25 mmHg

Die basoapikale Auslenkung des Trikuspidalklappenanulus (TAPSE) wurde von 23 Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 20) lag der Mittelwert bei $2,4 \pm 0,3$ cm, bei den Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg (n = 3) bei $2,0 \pm 0,5$ cm. In Abhängigkeit des RVSP zeigte sich bei der TAPSE kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,09$) zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten.

Bei den LHZG-Patienten wurde von zwei Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg ein Wert von jeweils 1,5 bzw. 1,8 cm ($1,6 \pm 0,2$ cm) gemessen.

3.6.8 Verhältnis e/e'

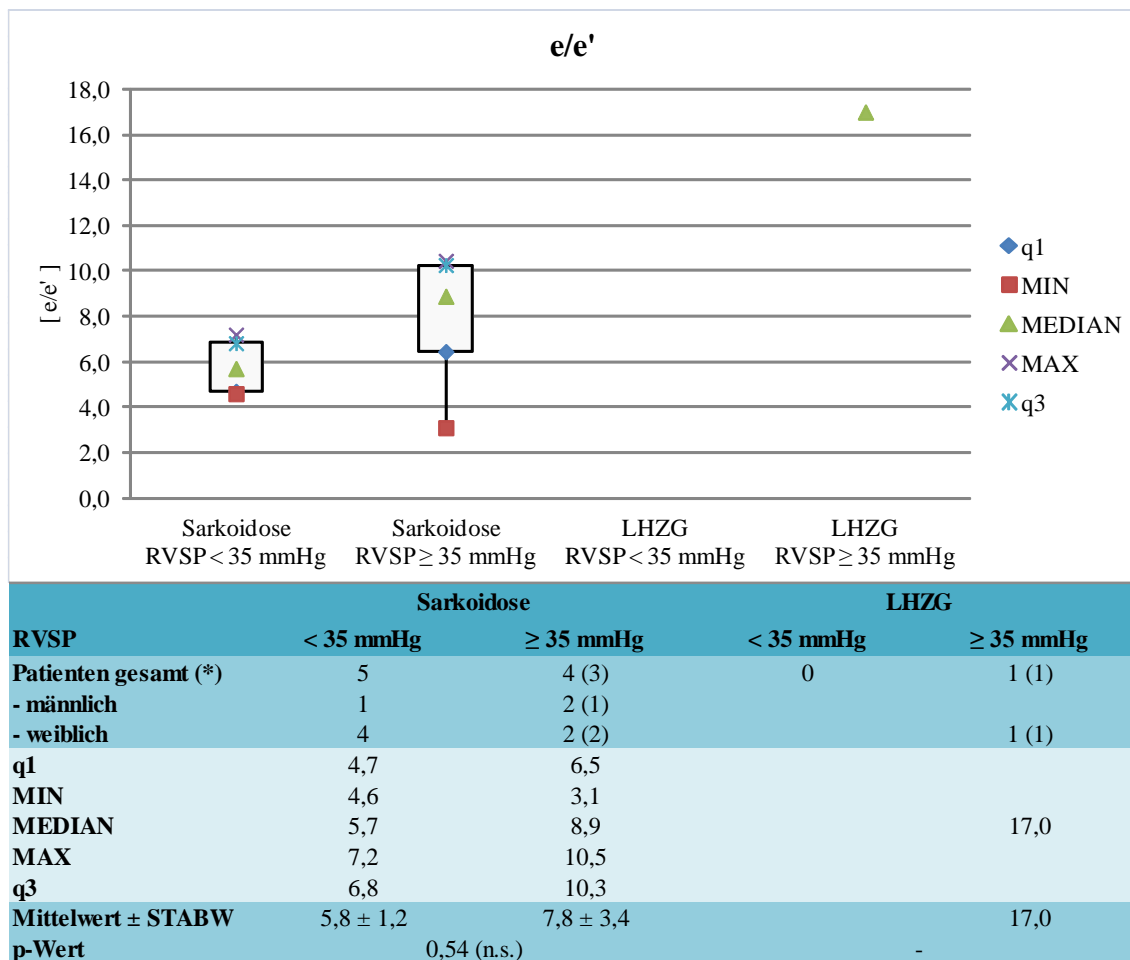


Abb. 41: Echokardiographie – e/e' in Abhängigkeit des RVSP

e/e' = Verhältnis der frühen trikuspidalen Einstromgeschwindigkeit zur frühdiastolischen Gewebeschwindigkeit des Trikuspidalklappenringes. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung. (*) = mPAP \geq 25 mmHg

Das Verhältnis der frühen trikuspidalen Einstromgeschwindigkeit zur frühdiastolischen Gewebeschwindigkeit des Trikuspidalklappenringes (e/e') wurde von neun Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP $<$ 35 mmHg ($n = 5$) lag der Mittelwert bei $5,8 \pm 1,2$ bei den Patienten mit einem RVSP \geq 35 mmHg ($n = 4$) bei $7,8 \pm 3,4$. In Abhängigkeit des RVSP zeigte sich für das Verhältnis von e/e' kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,54$) zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten. Bei den LHZG-Patienten wurde von einer Patientin mit einem RVSP \geq 35 mmHg das Verhältnis von e/e' mit einem Wert von 17,0 bestimmt.

3.6.9 Rechtsventrikulärer myokardialer Performance Index (RIMP)

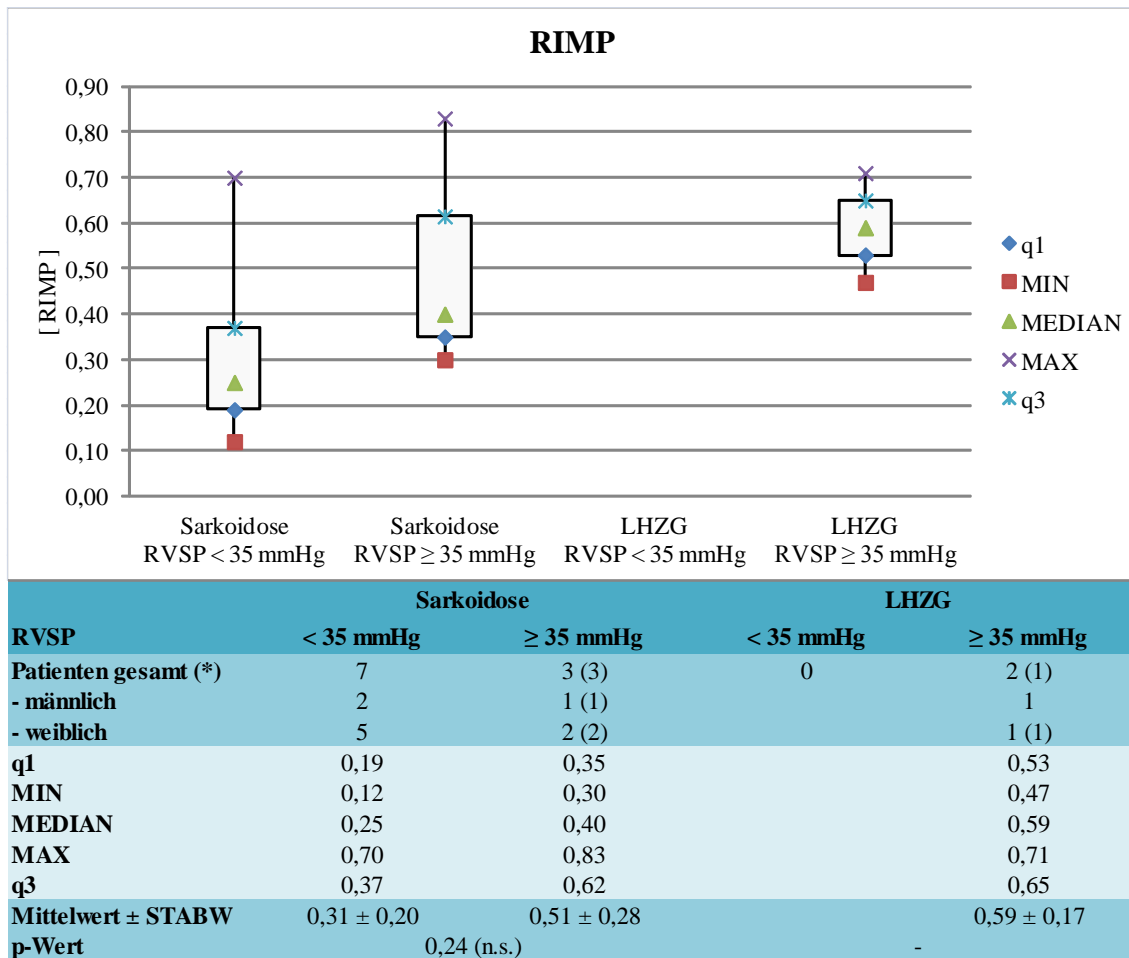


Abb. 42: Echokardiographie – RIMP in Abhängigkeit des RVSP

RIMP = Rechtsventrikulärer myokardialer Performance-Index. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung. (*) = mPAP ≥ 25 mmHg

Der rechtsventrikuläre myokardiale Performance Index (RIMP) wurde von 10 Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 7) lag der Mittelwert bei $0,31 \pm 0,20$, bei den Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg (n = 3) bei $0,51 \pm 0,28$. In Abhängigkeit des RVSP zeigte sich für den RIMP kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,24) zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten. Bei den LHZG-Patienten wurde von zwei Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg der RIMP mit einem Wert von 0,47 bzw. 0,71 ($0,59 \pm 0,17$) bestimmt.

3.6.10 Linksventrikulärer Exzentrizitätsindex (LVEI)

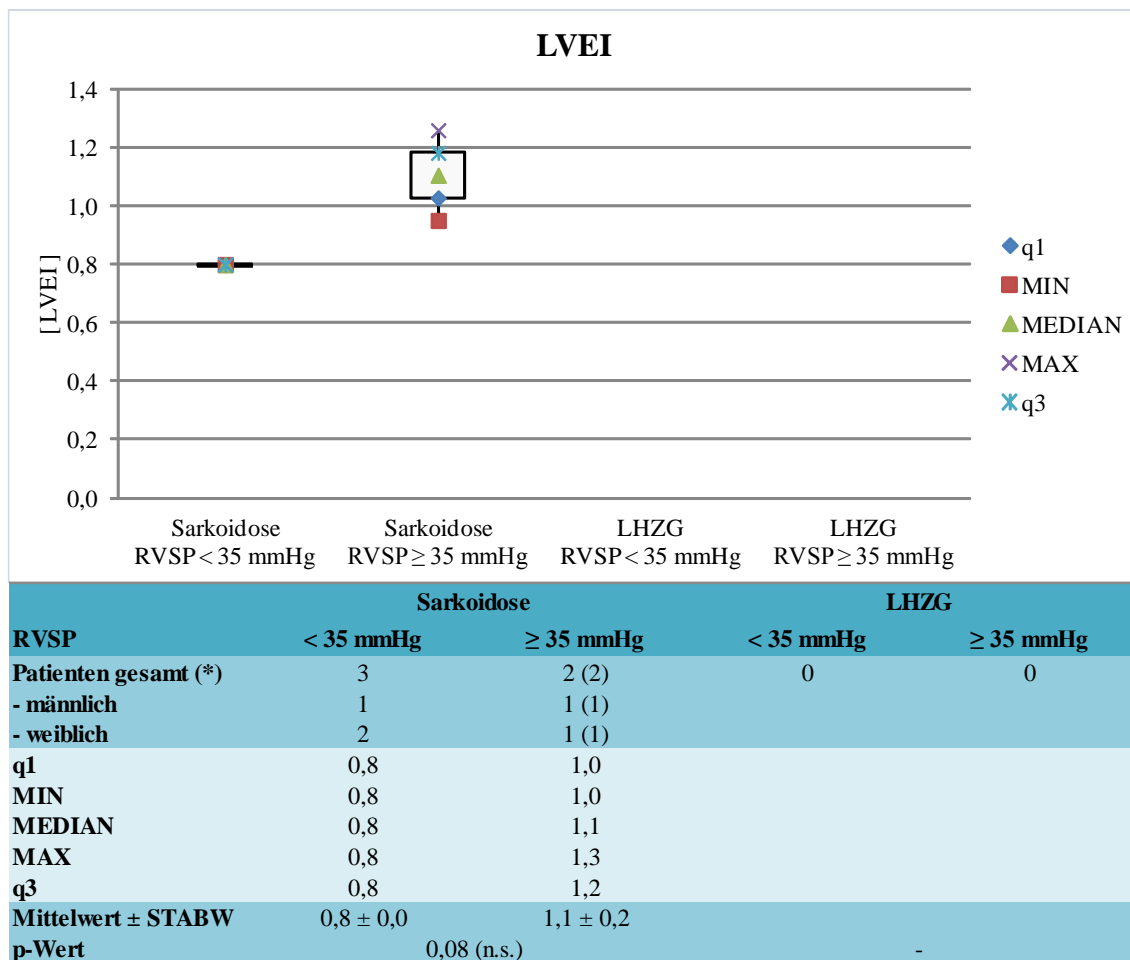


Abb. 43: Echokardiographie – LVEI in Abhängigkeit des RVSP

LVEI = Linksventrikulärer Exzentrizitätsindex. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung. (*) = mPAP \geq 25 mmHg.

Der linksventrikuläre Exzentrizitätsindex (LVEI) wurde von fünf Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP $<$ 35 mmHg ($n = 3$) lag der Mittelwert bei $0,8 \pm 0,0$ bei den beiden Patienten mit einem RVSP \geq 35 mmHg wurde ein Wert von 1,0 bzw. 1,3 ($1,1 \pm 0,2$) gemessen. In Abhängigkeit des RVSP zeigte sich bei diesem Parameter kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,08$) zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten.

Bei den LHZG-Patienten lagen von keinem Patienten Daten bezüglich des LVEI vor.

3.6.11 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)

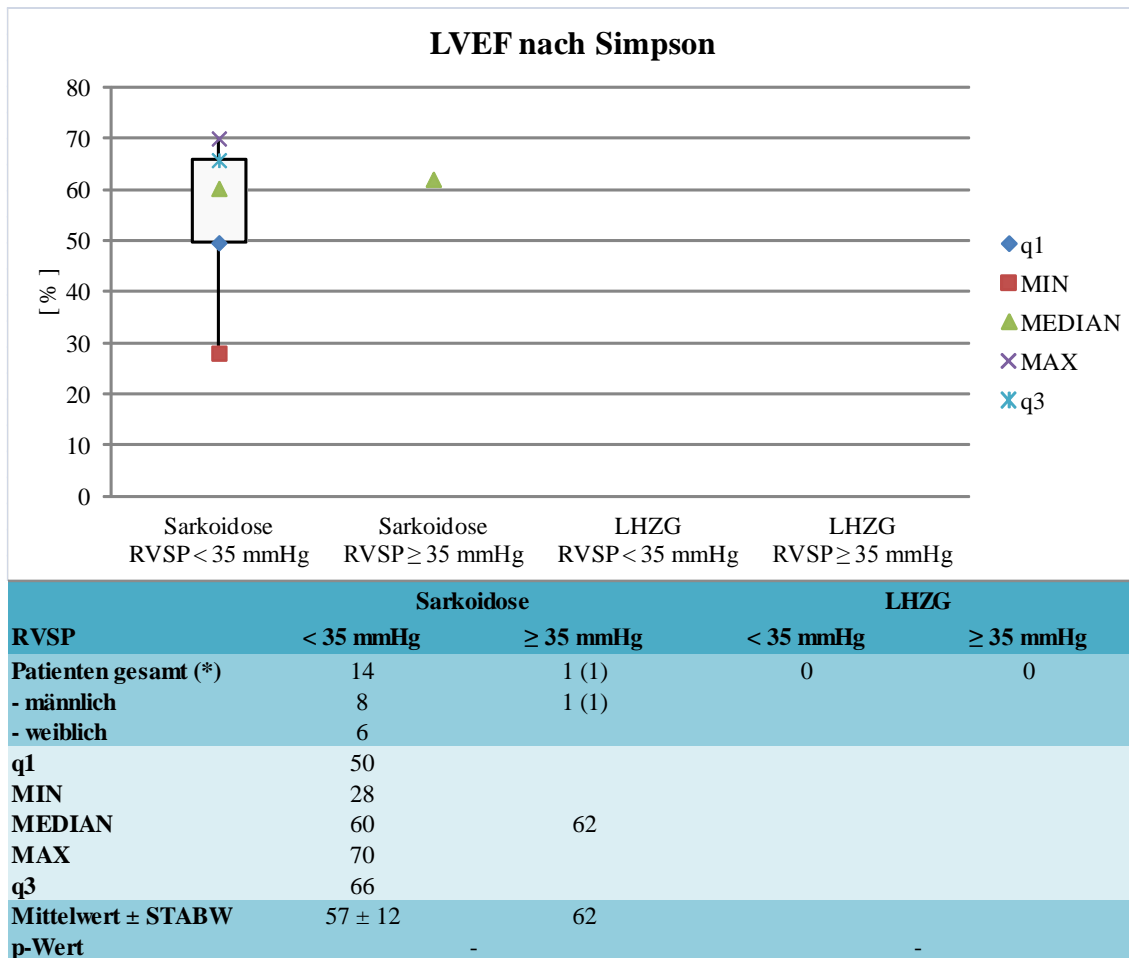


Abb. 44: Echokardiographie – LVEF nach Simpson (%) in Abhängigkeit des RVSP

LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung. (*) = mPAP \geq 25 mmHg

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach der Methode von Simpson war mit Angabe eines Wertes retrospektiv bei 15 Sarkoidose-Patienten nachvollziehbar. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 14) ergab sich ein Mittelwert von 57 ± 12 %, bei einem Patienten mit einem RVSP \geq 35 mmHg wurde ein Wert von 62 % gemessen. Bei den LHZG-Patienten lagen zu keinem Patienten Daten bezüglich der LVEF (nach Simpson) vor.

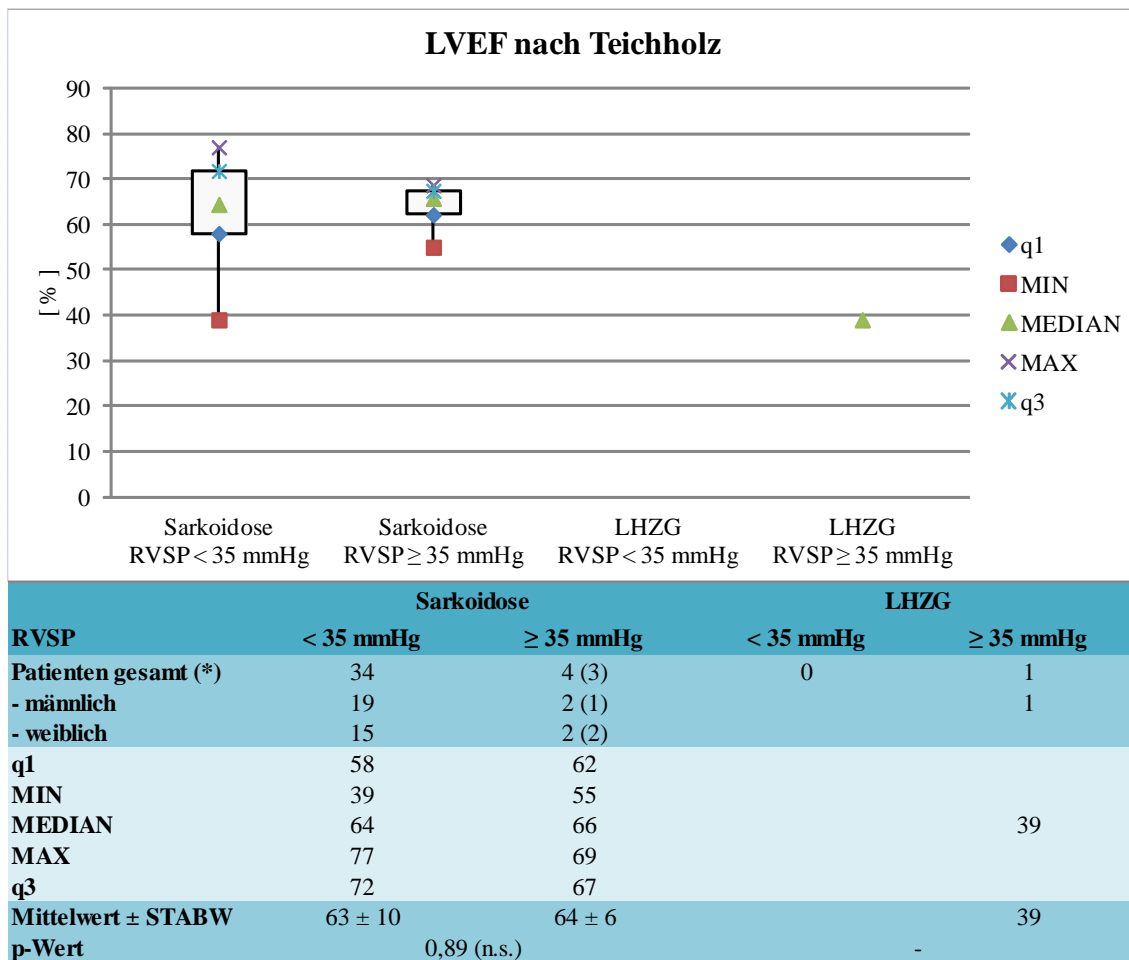


Abb. 45: Echokardiographie – LVEF nach Teichholz (%) in Abhängigkeit des RVSP

LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung. (*) = mPAP \geq 25 mmHg

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde nach der Methode nach Teichholz von 38 Sarkoidose-Patienten bestimmt. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 34) lag der Mittelwert bei 63 ± 10 %, bei den Patienten mit einem RVSP \geq 35 mmHg (n = 4) bei 64 ± 6 %. In Abhängigkeit des RVSP zeigte sich bei der LVEF (nach Teichholz) kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,89) zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten.

Bei den LHZG-Patienten wurde bei einem Patienten mit einem RVSP \geq 35 mmHg die LVEF (nach Teichholz) mit einem Wert von 39 % gemessen.

3.6.12 Verhältnis von frühdiastolischem zu spät-diastolischem transmitralen Einstrom (E/A)

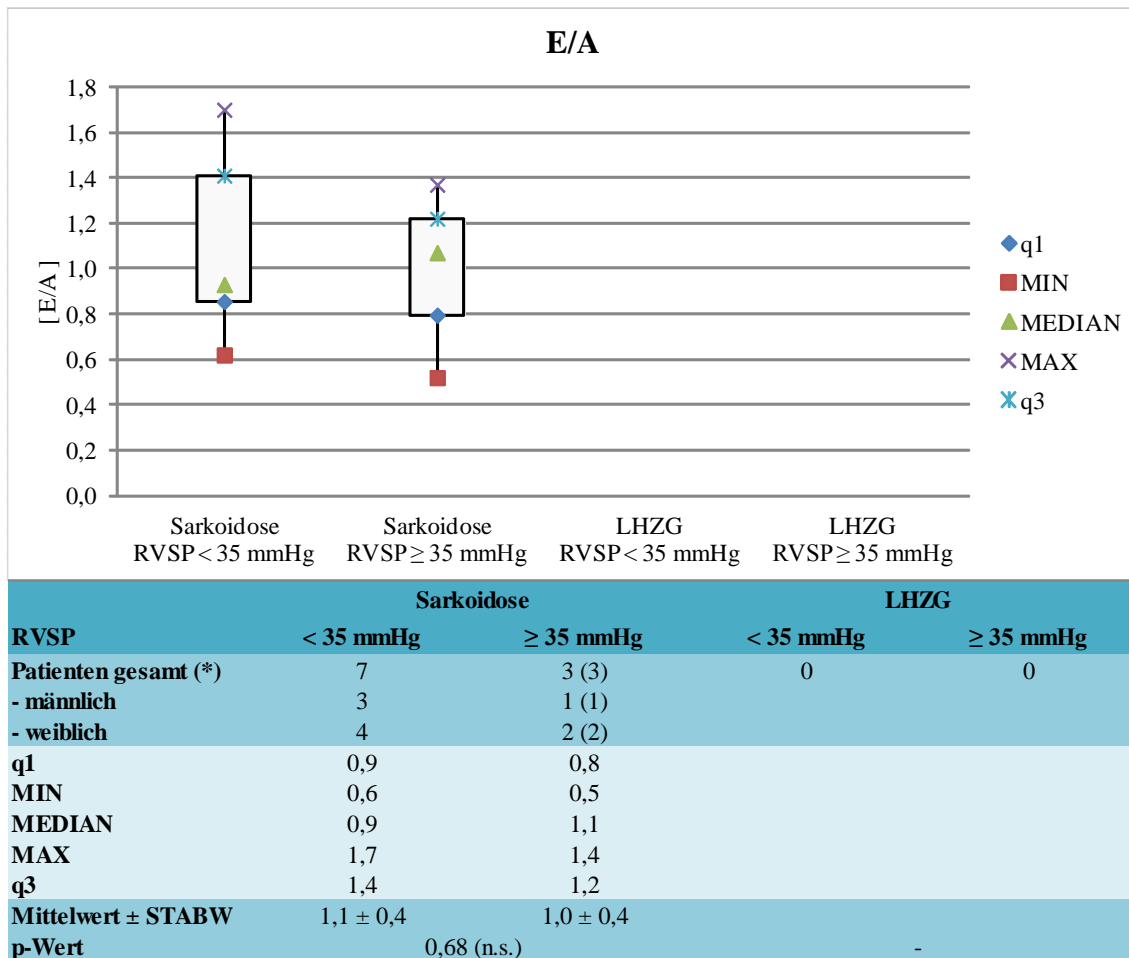


Abb. 46: Echokardiographie – E/A in Abhängigkeit des RVSP

E/A = Verhältnis von frühdiastolischem zu spät-diastolischem transmitralen Einstrom. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung. (*) = mPAP \geq 25 mmHg

Das Verhältnis von frühdiastolischem zu spät-diastolischem transmitralen Einstrom (E/A) wurde von 10 Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 7) ergab sich ein Mittelwert von $1,1 \pm 0,4$ bei den Patienten (n = 3) mit einem RVSP \geq 35 mmHg von $1,0 \pm 0,4$. In Abhängigkeit des RVSP zeigte sich für Verhältnis von E/A kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,68) zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten.

Bei den LHZG-Patienten lagen von keinem Patienten Daten bezüglich des Verhältnisses von E/A vor.

3.6.13 Dezelerationszeit der frühdiastolischen Flusskomponente des transmitralen Einstroms

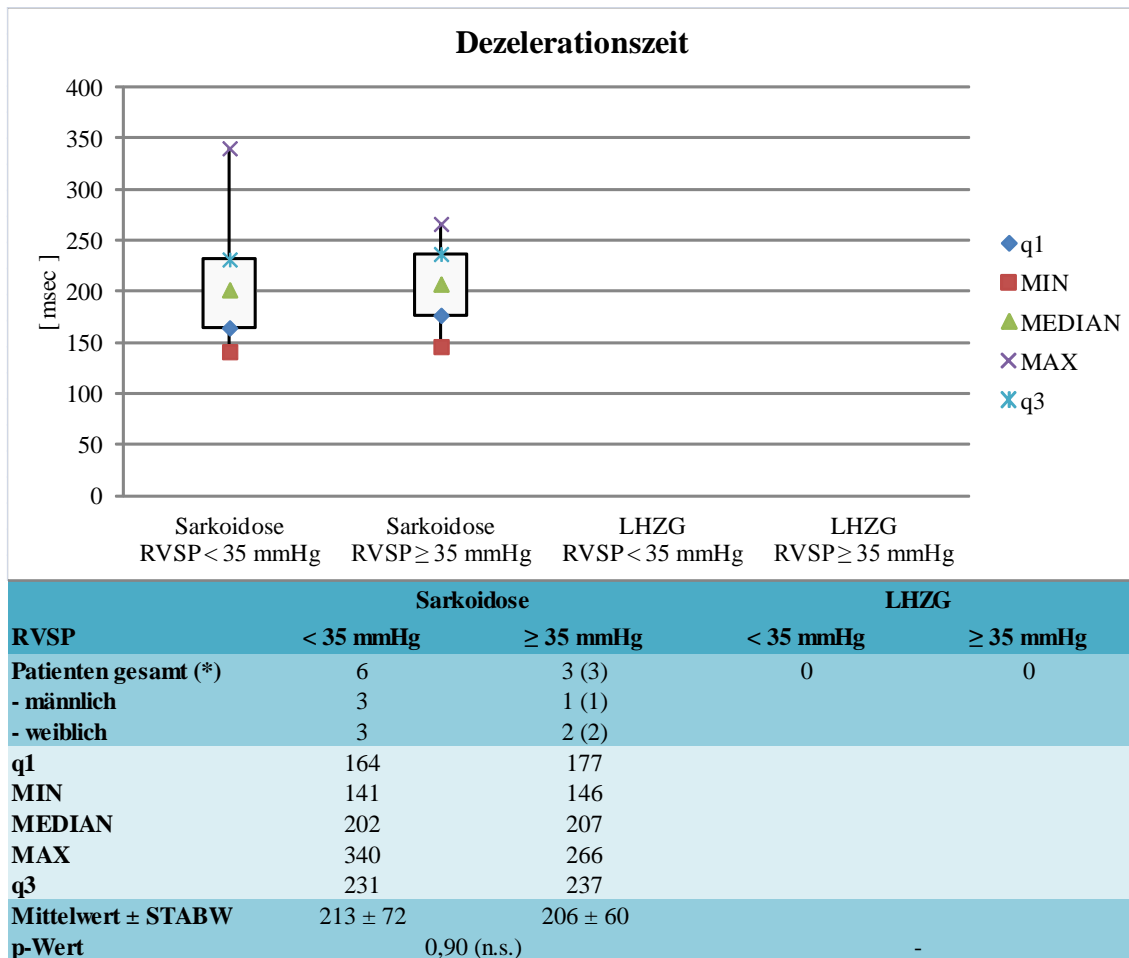


Abb. 47: Echokardiographie – Dezelerationszeit (ms) in Abhängigkeit des RVSP
 Dezelerationszeit = Abfall der Kurve des frühen transmitralen Einstromprofils. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung. (*) = mPAP ≥ 25 mmHg

Die Dezelerationszeit der frühdiastolischen Flusskomponente des transmitralen Einstroms wurde von neun Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 6) lag der Mittelwert bei 213 ± 72 ms, bei den Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg (n = 3) bei 206 ± 60 ms. In Abhängigkeit des RVSP zeigte sich bei der Dezelerationszeit kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,90) zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten.

Bei den LHZG-Patienten lagen von keinem Patienten Daten bezüglich der Dezelerationszeit vor.

3.6.14 Frühdiastolischer Peak der Gewebegeschwindigkeit des Mitralklappenringes (E')

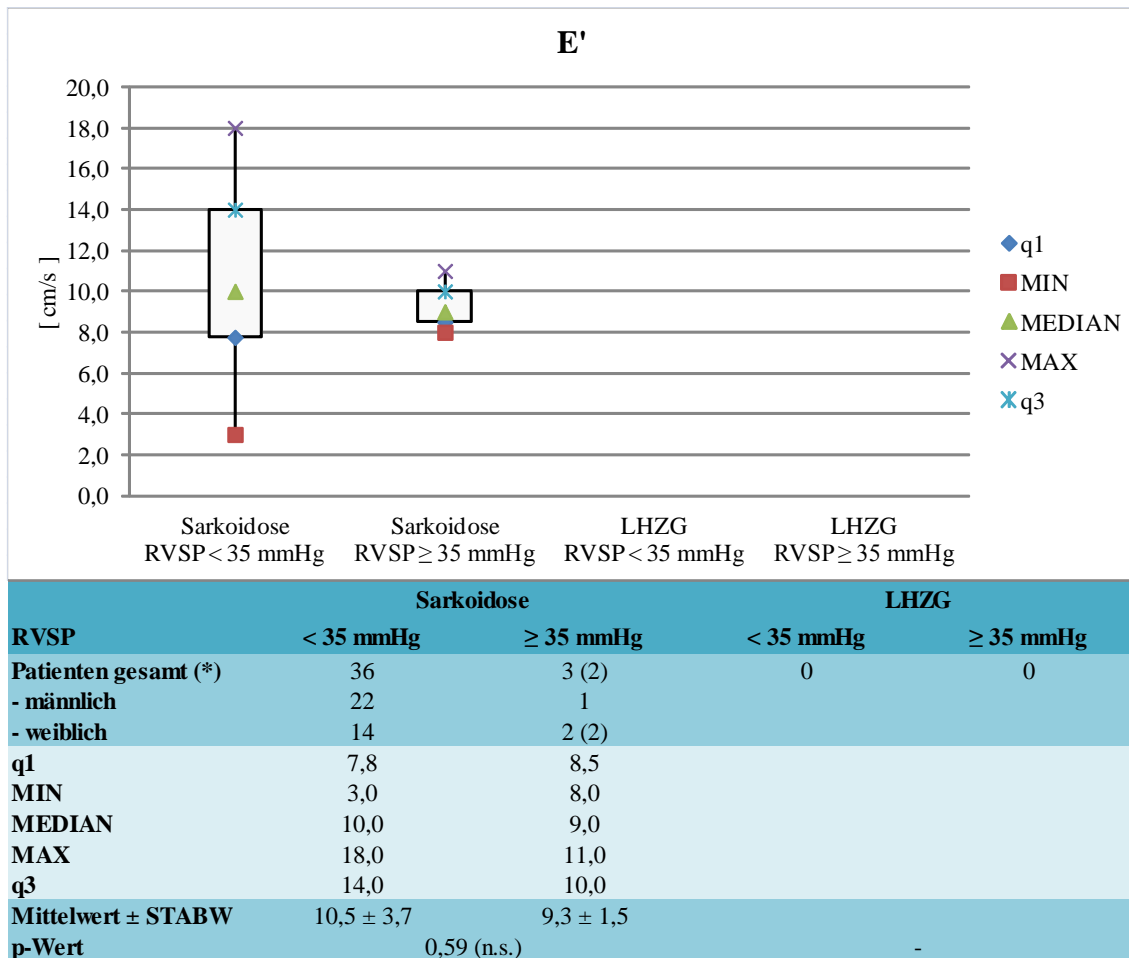


Abb. 48: Echokardiographie – E' (cm/s) in Abhängigkeit des RVSP

E' = Frühdiastolischer Peak der Gewebegeschwindigkeit des Mitralklappenringes. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung. (*) = mPAP ≥ 25 mmHg

Der frühdiastolische Peak der Gewebegeschwindigkeit des Mitralklappenringes (E') wurde von 39 Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 36) lag der Mittelwert bei 10,5 ± 3,7 cm/s, bei den Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg (n = 3) bei 9,3 ± 1,5 cm/s. In Abhängigkeit des RVSP zeigte sich für E' kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,59) zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten.

Bei den LHZG-Patienten lagen von keinem Patienten Daten bezüglich des Parameters E' vor.

3.6.15 Verhältnis E/E'

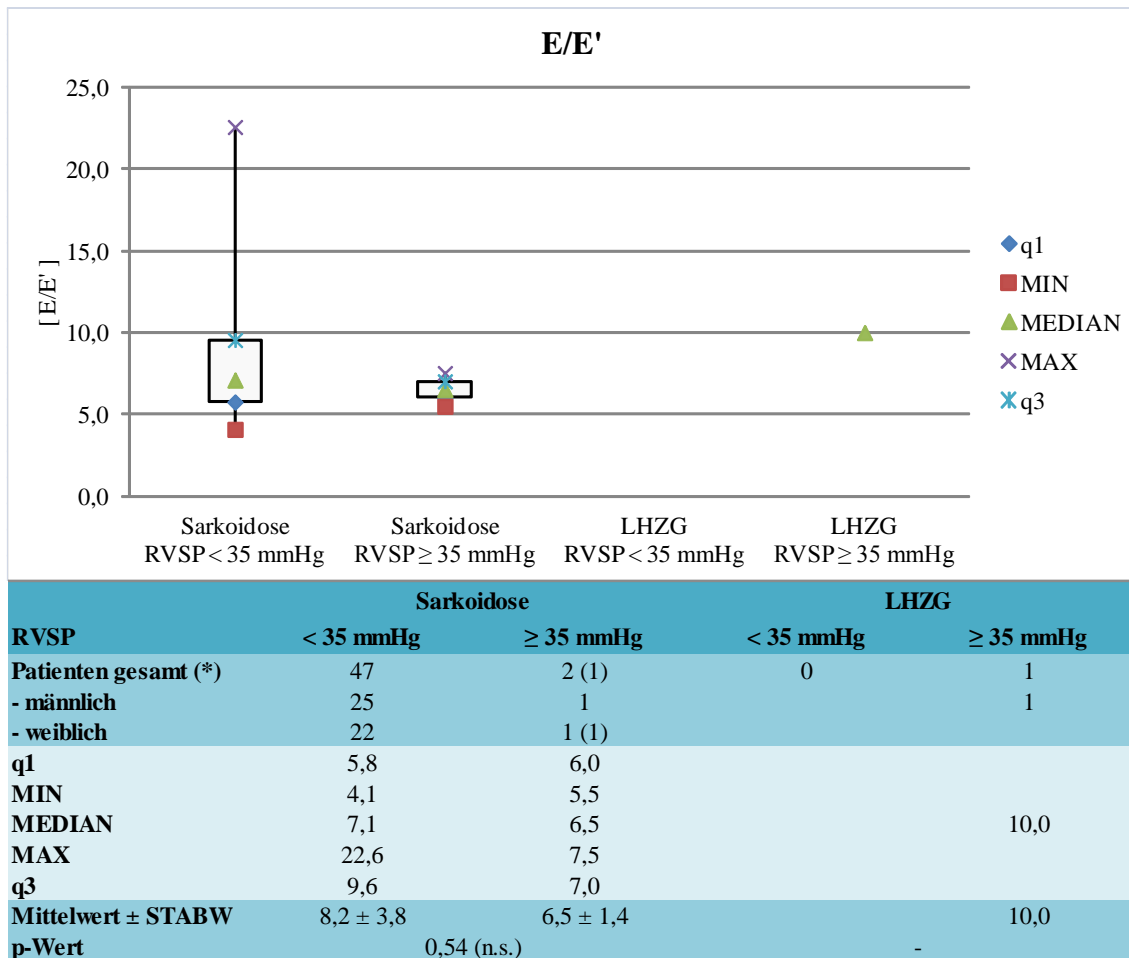


Abb. 49: Echokardiographie – E/E' in Abhängigkeit des RVSP

E/E' = Verhältnis des frühdiastolischen transmitralen Einstromes bezogen auf den frühdiastolischen Peak der Gewebegeschwindigkeit des Mitralklappenringes. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung. (*) = mPAP ≥ 25 mmHg

Das Verhältnis von E/E' wurde von 49 Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 47) ergab sich ein Mittelwert von 8,2 ± 3,8, bei den beiden Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg wurde ein Wert von jeweils 5,5 bzw. 7,5 (6,5 ± 1,4) gemessen. In Abhängigkeit des RVSP zeigte sich für das Verhältnis von E/E' kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,54) zwischen beiden Gruppen von Sarkoidose-Patienten.

Bei den LHZG-Patienten wurde von einem Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg das Verhältnis von E/E' mit einem Wert von 10,0 bestimmt.

3.6.16 Perikarderguss

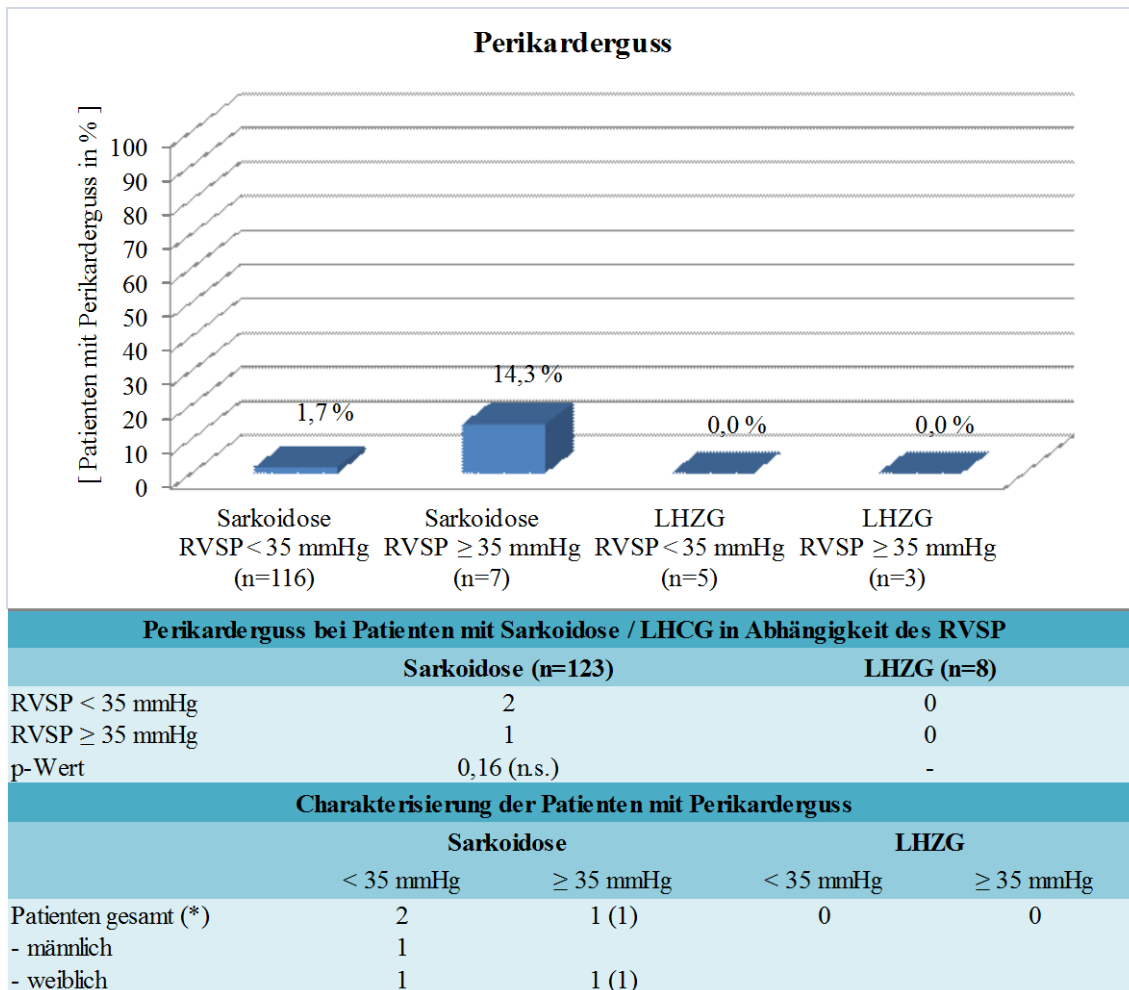


Abb. 50: Charakterisierung der Patienten mit Perikarderguss in Abhängigkeit des RVSP

LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. (*) = mPAP ≥ 25 mmHg

In der Gruppe der Sarkoidose-Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg (n = 116) konnte bei zwei Patienten (1,7%) ein Perikarderguss festgestellt werden. Bei den sieben Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg lag bei einem Patienten (14,3%) ein Perikarderguss vor. Ein gehäuftes Auftreten eines Perikardergusses in einer der beiden Gruppen konnte nicht beobachtet werden (p = 0,16).

Bei den acht LHZG-Patienten war bei keinem Patienten ein Perikarderguss dokumentiert.

3.7 Rechtsherzkatheter-Untersuchung

Bei sieben Sarkoidose-Patienten wurde im Anschluss an die Echokardiographie eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung durchgeführt. Sechs dieser Patienten wiesen echokardiographisch einen RVSP ≥ 35 mmHg auf. Bei vier von diesen Patienten konnte in der RHK ein mPAP > 25 mmHg festgestellt werden. Ein Patient wies mit einem mPAP von 23 mmHg eine sogenannte Borderline-PH auf. Bei einer Patientin bestätigte sich bei einem mPAP von 16 mmHg die echokardiographisch vermutete PH nicht (mPAP unter Belastung: 18 mmHg). Bei einer Patientin mit einem RVSP < 35 mmHg (24 mmHg) wurde ebenfalls eine RHK-Untersuchung durchgeführt. Hier wurde ein mPAP von 20 mmHg in Ruhe und 27 mmHg unter Belastung gemessen. Ein Vasoreagibilitätstest wurde bei vier Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg durchgeführt. Die Responder-Kriterien im Sinne einer akuten Abnahme des mPAP ≥ 10 mm Hg mit Erreichen eines mPAP ≤ 40 mm Hg ohne Abnahme des Herzzeitvolumens erfüllte keiner der vier Patienten (siehe Abb.59). Der pulmonal-kapilläre Verschlussdruck (PCWP) wurde bei sechs Patienten mit Sarkoidose und einem RVSP ≥ 35 mmHg bestimmt und betrug durchschnittlich 13 ± 3 mmHg. Desweiteren wurden bei diesen sechs Patienten der pulmonal-vaskuläre Gefäßwiderstand PVR (396 ± 235 dyn·s·cm⁻⁵), das Herzzeitvolumen (HZV; $4,6 \pm 1,1$ l/min), der Herzindex (HI; $2,4 \pm 0,4$ l/min/KÖF) und der zentrale Venendruck (ZVD; 12 ± 3 mmHg) erfasst. Bei der Patientin mit einem RVSP < 35 mmHg wurde ein zentraler Venendruck von 6 mmHg gemessen.

RHK-Untersuchung der Sarkoidose-Patienten in Abhängigkeit des RVSP			
Parameter	RVSP	n	MW ± STABW
mPAP [mmHg]	< 35 mmHg	1	20
	≥ 35 mmHg	6	37 ± 16
mPAP nach Vasoreagibilitätstest [mmHg]	< 35 mmHg	0	-
	≥ 35 mmHg	4	42 ± 12
PCWP [mmHg]	< 35 mmHg	0	-
	≥ 35 mmHg	6	13 ± 3
PVR [dyn×s×cm⁵-]	< 35 mmHg	0	-
	≥ 35 mmHg	6	396 ± 235
HZV [l/min]	< 35 mmHg	0	-
	≥ 35 mmHg	6	4,6 ± 1,1
HI [l/min/KÖF]	< 35 mmHg	0	-
	≥ 35 mmHg	6	2,4 ± 0,4
ZVD [mmHg]	< 35 mmHg	1	6
	≥ 35 mmHg	6	12 ± 3

Tab. 18: Daten der Rechtsherzkatheter-Untersuchung in Abhängigkeit des RVSP bei Sarkoidose

RHK-Untersuchung = Rechtsherzkatheter-Untersuchung. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck. PCWP = Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck. PVR = Pulmonal-vaskulärer Gefäßwiderstand. HZV = Herzzeitvolumen. HI = Herzindex. ZVD = Zentraler Venendruck. MW = Mittelwert. STABW = Standardabweichung

Bei den LHZG-Patienten wurde bei einer Patientin mit einem RVSP von 79 mmHg eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung durchgeführt. Die gemessenen Werte dieser Patientin sind in nachstehender Tabelle aufgeführt.

RHK-Untersuchung der LHZG-Patienten in Abhängigkeit des RVSP			
Parameter	RVSP	n	MW ± STABW
mPAP [mmHg]	< 35 mmHg	0	-
	≥ 35 mmHg	1	56
mPAP nach Vasoreagibilitätstest [mmHg]	< 35 mmHg	0	-
	≥ 35 mmHg	1	49
PCWP [mmHg]	< 35 mmHg	0	-
	≥ 35 mmHg	1	15
PVR [dyn×s×cm ⁵ -]	< 35 mmHg	0	-
	≥ 35 mmHg	1	1035
HZV [l/min]	< 35 mmHg	0	-
	≥ 35 mmHg	1	3,4
HI [l/min/KÖF]	< 35 mmHg	0	-
	≥ 35 mmHg	1	2,0
ZVD [mmHg]	< 35 mmHg	0	-
	≥ 35 mmHg	1	5

Tab. 19: Daten der Rechtsherzkatheter-Untersuchung in Abhängigkeit des RVSP bei LHZG

LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RHK-Untersuchung = Rechtsherzkatheter-Untersuchung. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck. PCWP = Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck. PVR = Pulmonal-vaskulärer Gefäßwiderstand. HZV = Herzzeitvolumen. HI = Herzindex. ZVD = Zentraler Venendruck. STABW = Standardabweichung

RHK-Untersuchung – Einzelbefunde der Sarkoidose und LHZG-Patienten								
	Sarkoidose							LHZG
Patient	1	2	3	4	5	6	7	1
Geschlecht	m	m	w	w	w	w	w	w
Echo: RVSP [mmHg]	62	37	82	74	35	37	24	79
mPAP [mmHg]	40	23	58	52	30	16	20	56
- unter Belastung	-	-	-	-	-	18	27	-
- nach Vasoreagibilitätstest	39	-	45	55	27	-	-	49
PCWP [mmHg]	14	17	15	10	11	8	-	15
PVR [dyn\timess\timescm⁻⁵]	358	123	690	589	485	133	-	1035
HZV [l/min]	5,8	3,9	3,6	5,6	3,3	5,4	-	3,4
HI [l/min/KÖF]	2,9	1,9	2,4	-	2,1	2,7	-	2,0
ZVD [mmHg]	15	12	10	17	11	8	6	5

Tab. 20: Einzelbefunde der Rechtsherzkatheter-Untersuchung

LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RHK-Untersuchung = Rechtsherzkatheter-Untersuchung. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck. PCWP = Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck. PVR = Pulmonal-vaskulärer Gefäßwiderstand. HZV = Herzzeitvolumen. HI = Herzindex.

ZVD = Zentraler Venendruck

3.7.1 Mittlerer pulmonaler arterieller Druck (mPAP)

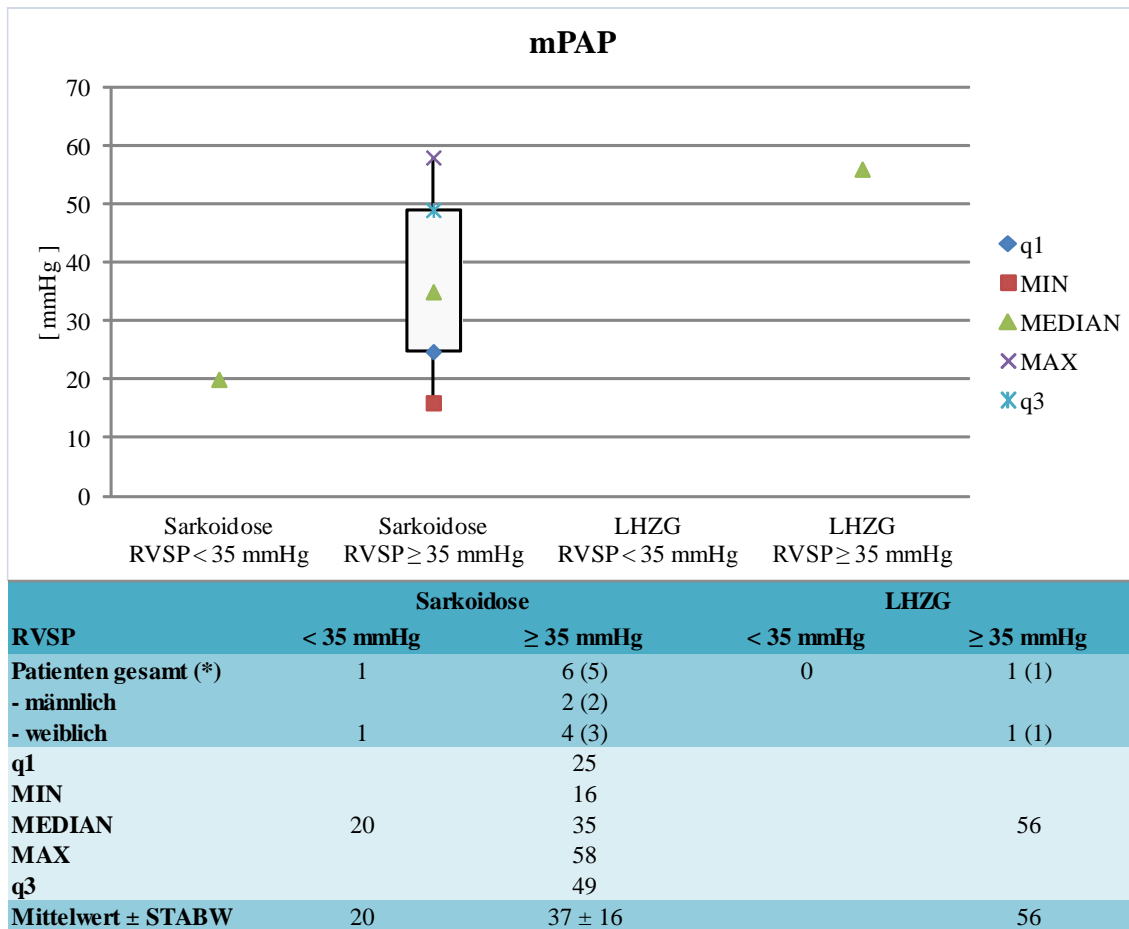


Abb. 51: Rechtsherzkatheter – Mittlerer pulmonaler arterieller Druck (mmHg)
 mPAP = mittlerer pulmonaler arterieller Druck. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose.
 RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung.
 (*) = mPAP \geq 25 mmHg

Der mittlere pulmonaler arterielle Druck (mPAP) wurde von sieben Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei einer Patientin mit einem RVSP < 35 mmHg wurde ein mPAP von 20 mmHg (unter Belastung von 27 mmHg) gemessen. Die Patienten (n = 6) mit einem RVSP \geq 35 mmHg wiesen einen durchschnittlichen mPAP von 37 ± 16 mmHg auf, wovon bei vier Patienten ein mPAP \geq 25 mmHg vorlag. Bei einem Patient wurde mit einem mPAP von 23 mmHg eine Borderline-PH festgestellt, bei einem weiteren Patienten bestätigte sich der echokardiographisch vermutete PH-Verdacht mit einem mPAP von 16 mmHg (unter Belastung von 18 mmHg) nicht.

Bei den LHZG-Patienten wurde bei einer Patientin mit einem RVSP \geq 35 mmHg ein mPAP von 56 mmHg gemessen.

3.7.2 Mittlerer pulmonaler arterieller Druck (mPAP) nach Vasoreagibilitätstest

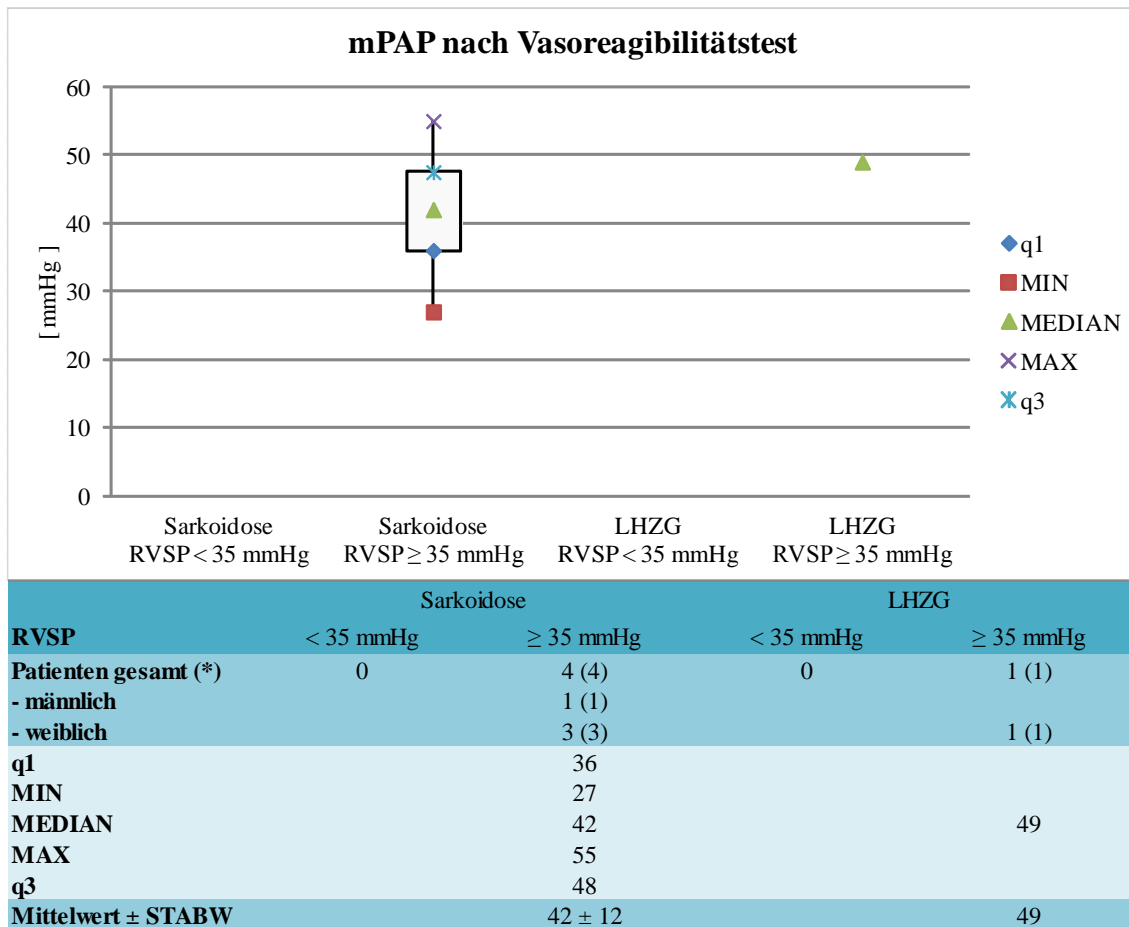


Abb. 52: Rechtsherzkatheter – Mittlerer pulmonaler arterieller Druck nach Vasoreagibilitätstest (mmHg)

mPAP = mittlerer pulmonaler arterieller Druck. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung (*) = mPAP \geq 25 mmHg

Bei vier Patienten mit einem RVSP \geq 35 mmHg wurde ein Vasoreagibilitätstest durchgeführt (Responder-Kriterien gemäß ESC-Leitlinien: Abfall des mittleren Pulmonalarteriendruckes um 10 mmHg oder mehr vom Ausgangswert auf \leq 40 mmHg). Weder die vier Patient mit Sarkoidose noch die eine Patientin mit LHZG erfüllten diese Kriterien. In Tab. 22 sind die Ergebnisse des Vasoreagibilitätstests patientenbezogen dargestellt.

3.7.3 Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (PCWP)

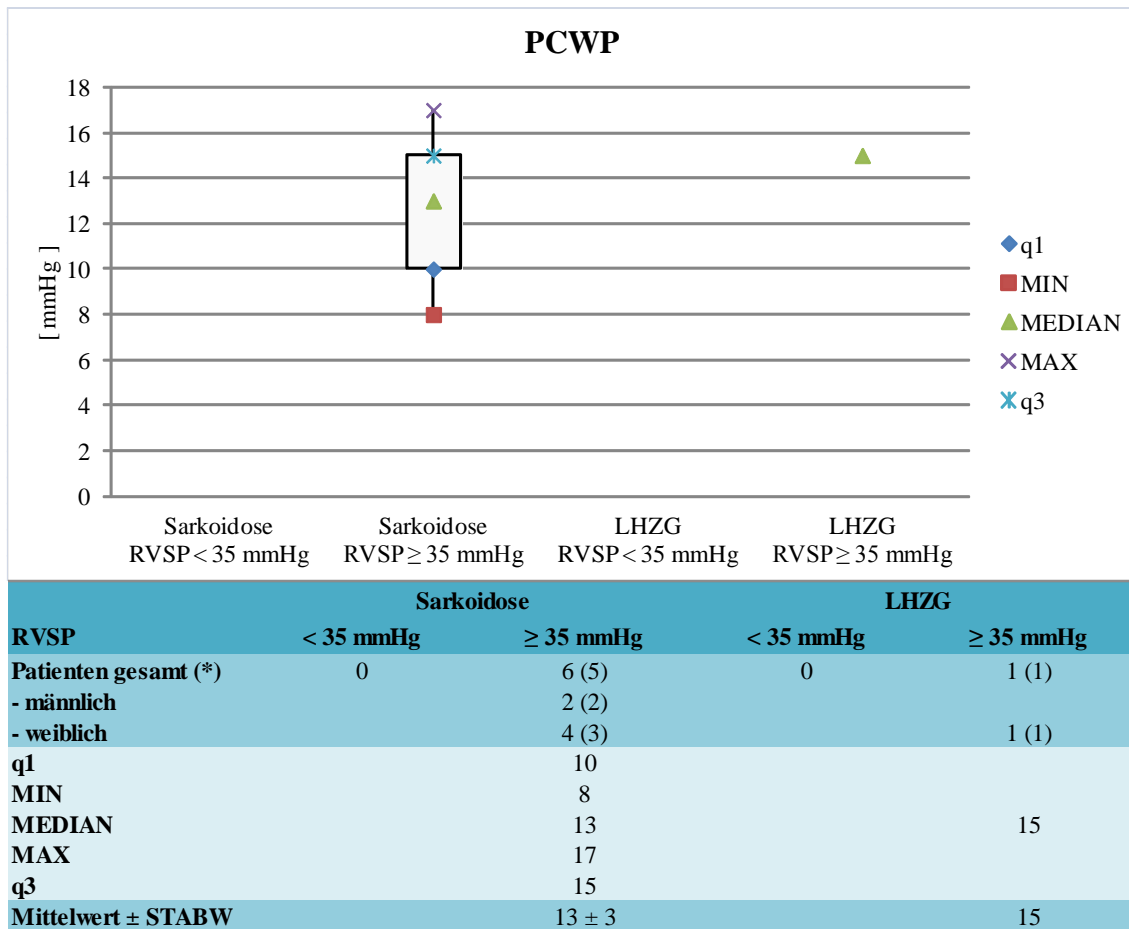


Abb. 53: Rechtsherzkatheter – Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (mmHg)
 PCWP = Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung. (*) = mPAP \geq 25 mmHg

Der pulmonal-kapilläre Verschlussdruck (PCWP) wurde bei sechs Sarkoidose-Patienten mit einem RVSP \geq 35 mmHg bestimmt und betrug durchschnittlich 13 ± 3 mmHg. Bei den LHZG-Patienten wurde bei einer Patientin mit einem RVSP \geq 35 mmHg ein PCWP von 15 mmHg gemessen.

3.7.4 Pulmonal-vaskulärer Gefäßwiderstand (PVR)

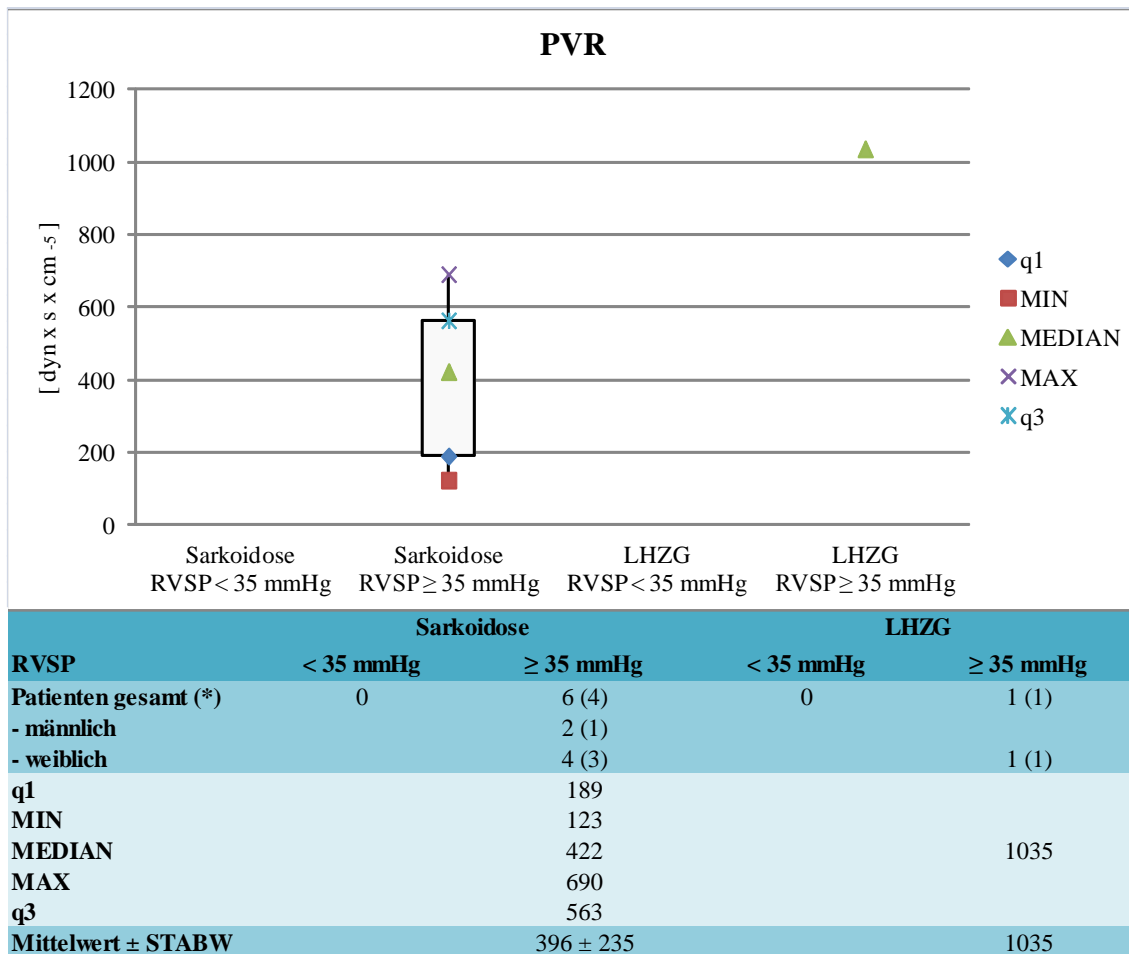


Abb. 54: Rechtsherzkatheter – Pulmonal-vaskulärer Gefäßwiderstand ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$)
PVR = Pulmonal-vaskulärer Gefäßwiderstand. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung. (*) = mPAP \geq 25 mmHg

Der pulmonal-vaskuläre Gefäßwiderstand (PVR) wurde von sechs Sarkoidose-Patienten mit einem RVSP \geq 35 mmHg erfasst und betrug durchschnittlich $396 \pm 235 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$. Bei den LHZG-Patienten wurde bei einer Patientin mit einem RVSP \geq 35 mmHg ein PVR von $1035 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ gemessen.

3.7.5 Herzzeitvolumen (HZV)

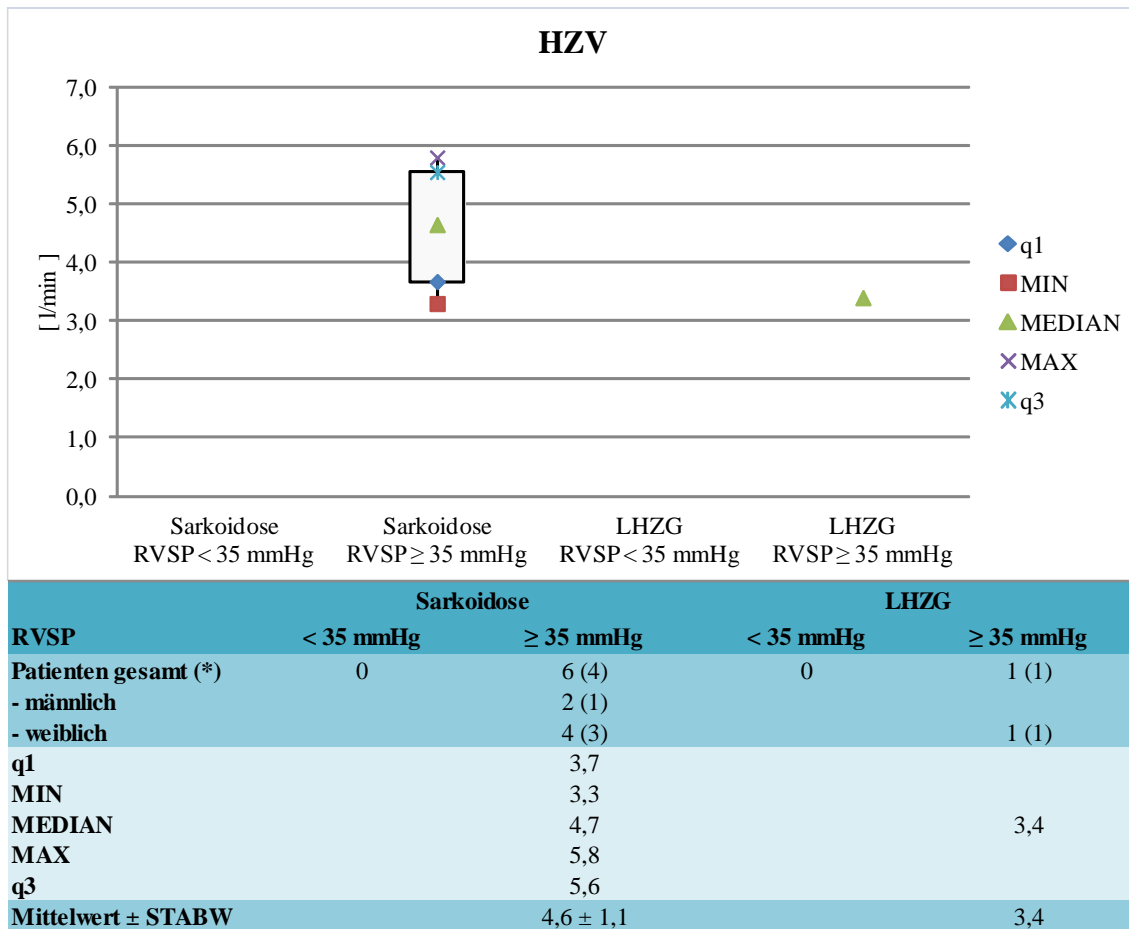


Abb. 55: Rechtsherzkatheter – Herzzeitvolumen (l/min)

HZV = Herzzeitvolumen. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung.

(*) = mPAP \geq 25 mmHg

Das Herzzeitvolumen (HZV) wurde von sechs Sarkoidose-Patienten mit einem RVSP \geq 35 mmHg erfasst und betrug durchschnittlich $4,6 \pm 1,1$ l/min.

Bei den LHZG-Patienten wurde bei einer Patientin mit einem RVSP \geq 35 mmHg ein HZV von 3,4 l/min gemessen.

3.7.6 Herzindex (HI)

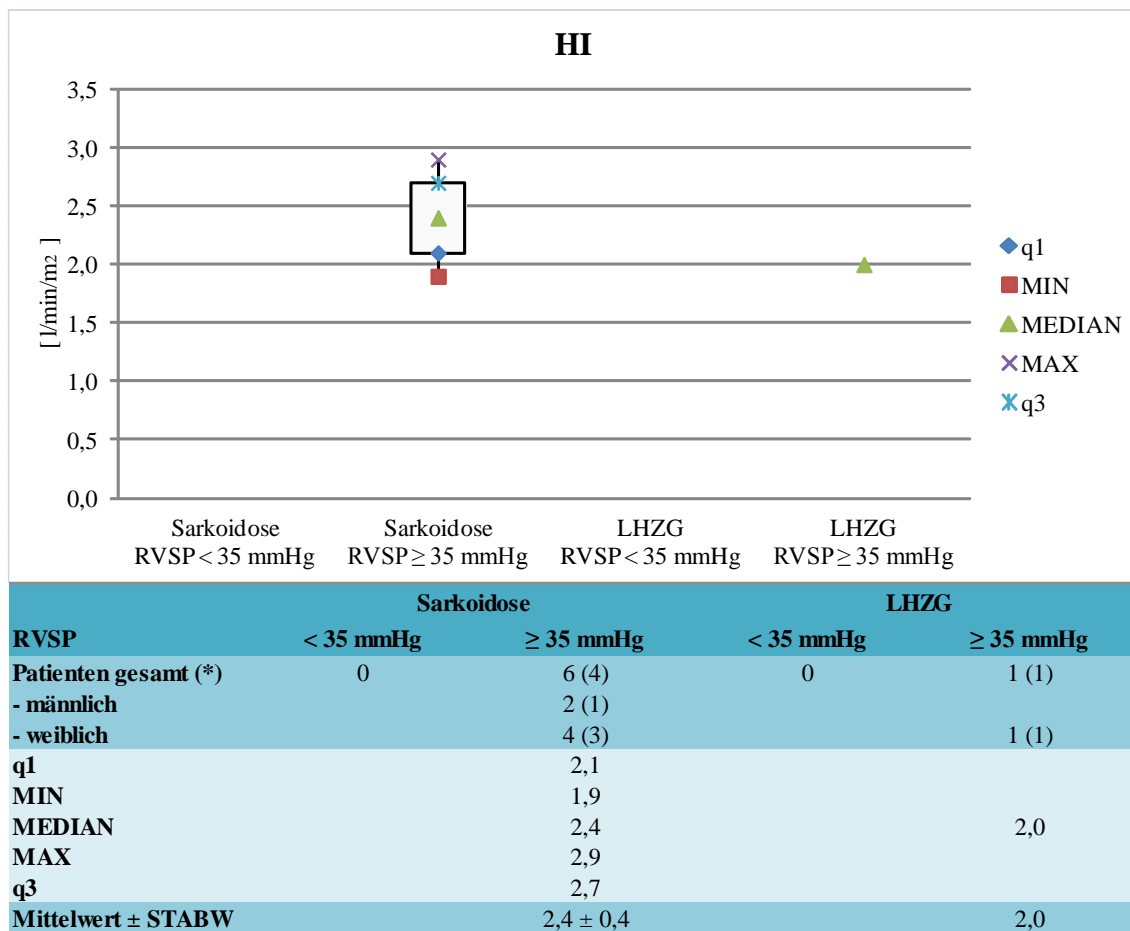


Abb. 56: Rechtsherzkatheter – Herzindex (l/min/m²)

HI = Herzindex. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung. (*) = mPAP ≥ 25 mmHg

Der Herzindex wurde von sechs Sarkoidose-Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg erfasst und betrug durchschnittlich $2,4 \pm 0,4$ l/min/m².

Bei den LHZG-Patienten wurde bei einer Patientin mit einem RVSP ≥ 35 mmHg ein Herzindex von 2,0 l/min/m² ermittelt.

3.7.7 Zentraler Venendruck (ZVD)

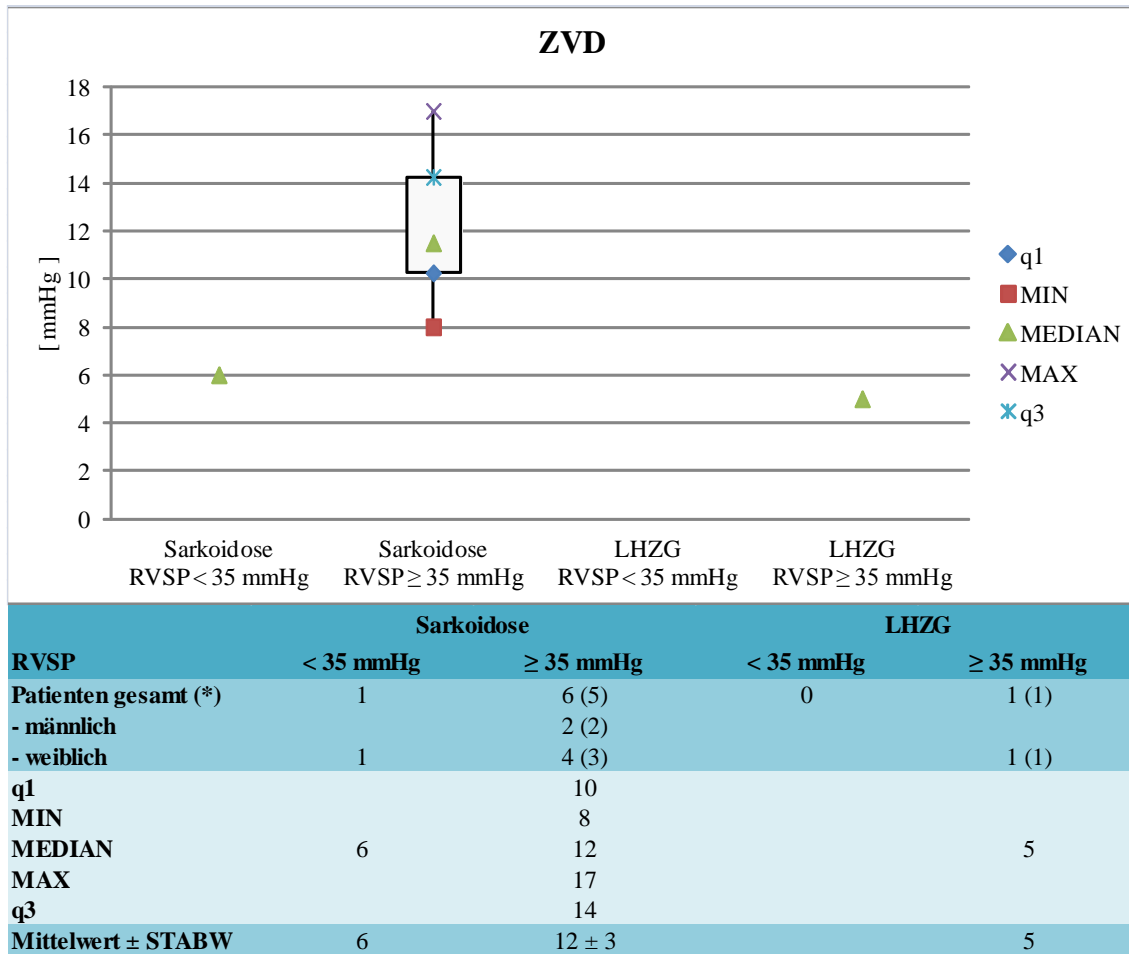


Abb. 57: Rechtsherzkatheter – Zentraler Venendruck (mmHg)

ZVD = Zentraler Venendruck. LHZG = Langerhanszell-Granulomatose. RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck. STABW = Standardabweichung.

(*) = mPAP ≥ 25 mmHg

Der zentrale Venendruck (ZVD) wurde von sieben Sarkoidose-Patienten erfasst. Bei einer Patientin mit einem RVSP < 35 mmHg ergab sich ein Wert von 6 mmHg, bei den Patienten (n=6) mit einem RVSP ≥ 35 mmHg von durchschnittlich 12 ± 3 mmHg. Bei den LHZG-Patienten wurde bei einer Patientin mit einem RVSP ≥ 35 mmHg ein ZVD von 5 mmHg gemessen.

3.8 Medikamentöse Therapie

3.8.1 Azathioprin-Therapie

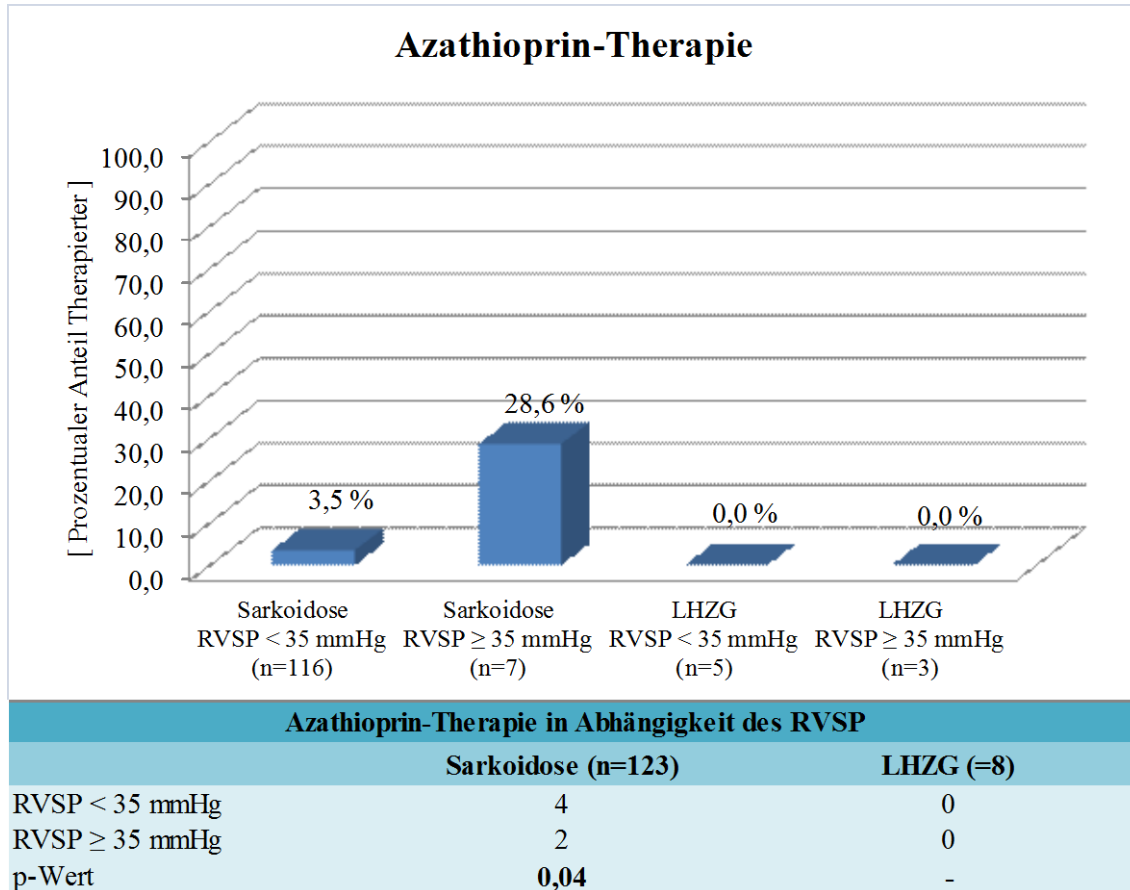


Abb. 58: Darstellung der Azathioprin-Therapie bei Sarkoidose-Patienten in Abhängigkeit des RVSP

LHZG=Langerhanszell-Granulomatose. RVSP=Rechtsventrikulärer systolischer Druck.

Von den insgesamt 123 Sarkoidose-Patienten wurden sechs Patienten (4,9%) mit Azathioprin behandelt. Von den 116 Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg erhielten vier Patienten (3,5%) Steroide, bei den sieben Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg waren es zwei Patienten (28,6%). In der Gruppe der Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg erhielten signifikant ($p = 0,04$) mehr Patienten Azathioprin als in der Gruppe der Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg.

Bei den acht LHZG-Patienten fanden sich zu keinem Patienten Angaben bezüglich einer Therapie mit Azathioprin.

3.8.2 Steroid-Therapie

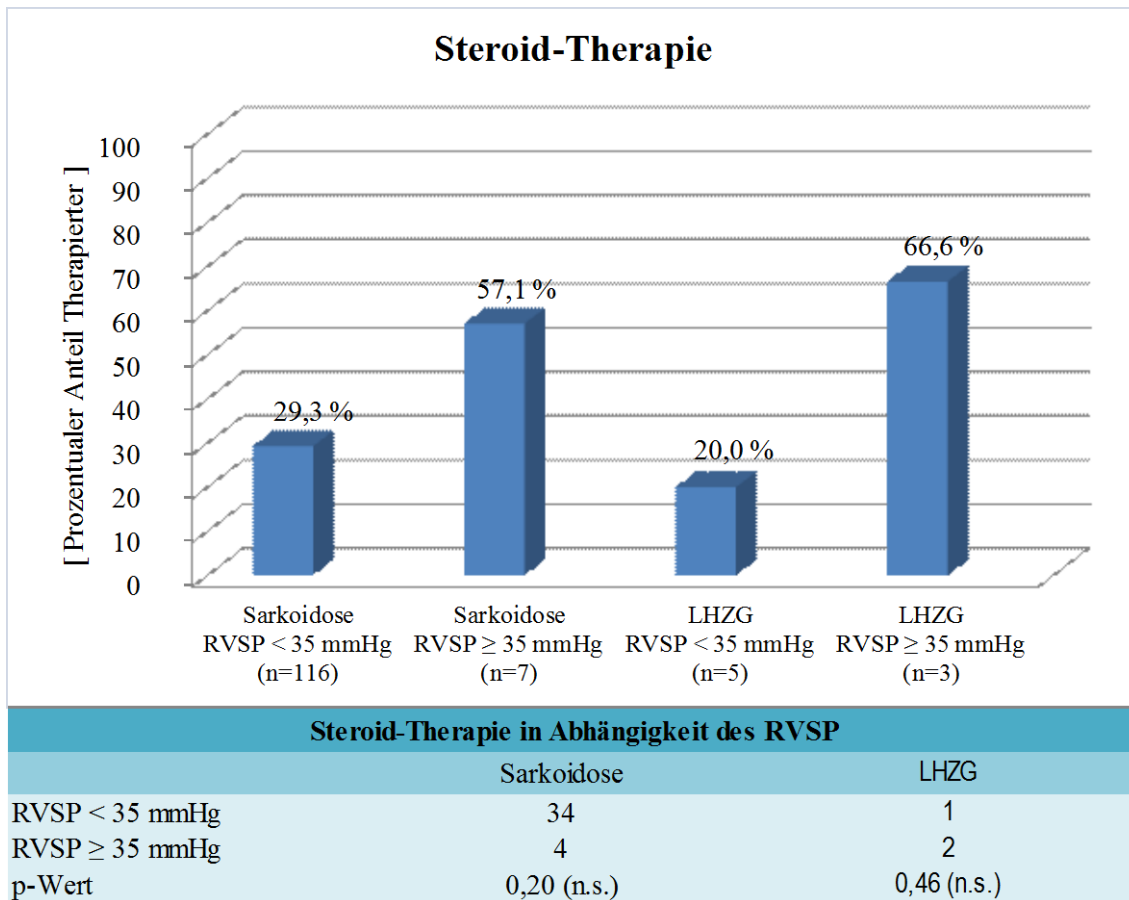


Abb. 59: Darstellung der Steroid-Therapie bei Sarkoidose-Patienten in Abhängigkeit des RVSP

LHZG=Langerhanszell-Granulomatose. RVSP=Rechtsventrikulärer systolischer Druck.

Von den insgesamt 123 Sarkoidose-Patienten wurden 38 Patienten (30,9%) mit Steroiden behandelt. Von den 116 Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg erhielten 34 Patienten (29,3%) Steroide, von den sieben Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg vier Patienten (57,1%). Signifikant unterschieden sich beide Gruppen hinsichtlich der Anzahl Therapiertes nicht ($p = 0,20$). Sechs Sarkoidose-Patienten erhielten zusätzlich Azathioprin, zwei von diesen wiesen einen RVSP ≥ 35 mmHg auf.

Von den insgesamt acht LHZG-Patienten erhielten drei Patienten (37,5%) Steroide. Von den fünf Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg erhielt ein Patient (20%) Steroide, von den drei Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg zwei Patienten (66,6%). Signifikant unterschieden sich beide Gruppen hinsichtlich der Anzahl Therapiertes nicht ($p = 0,46$).

4 Diskussion

4.1 Pulmonale Hypertonie bei Sarkoidose

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist eine bekannte Komplikation der Sarkoidose, die in 1-75% der Erkrankungsfälle auftreten kann und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist [1, 2, 11-16, 46, 50, 53]. Verschiedene Faktoren, wie z.B. die Definition des PH-Kriteriums, also des echokardiographisch nachgewiesenen systolischen rechtsventrikulären Drucks (RVSP) oder des pulmonal-arteriellen Mitteldrucks (mPAP) mittels Rechtsherzkatheter (RHK), das Stadium der Sarkoidose-Erkrankung, ethnische und geographische Unterschiede sowie unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen tragen zur breiten Varianz der Prävalenzdaten bei [1, 2, 11-16, 46, 50, 53]. Während in unselektierten Sarkoidose-Kollektiven die PH-Prävalenz mit 1-28% angegeben wird [12, 47], kann sie in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien bis zu 75% betragen, so z.B. bei Patienten, die bereits für eine Lungentransplantation vorgesehen sind [1, 2, 12, 13, 15, 46-48, 53]. Ein vermehrtes Auftreten der PH konnte bei afroamerikanischen Sarkoidose-Patienten beobachtet werden [13], wohingegen die Prävalenz in mitteleuropäischen Kollektiven noch weitgehend unklar war.

In der vorliegenden monozentrischen Untersuchung wurden die Daten von 123 Sarkoidose-Patienten, die sich im Zeitraum von Januar 2002 bis März 2011 in der Missionsärztlichen Klinik Würzburg vorgestellt hatten, retrospektiv auf das Vorliegen einer PH überprüft. „Die Echokardiographie besitzt von allen nichtinvasiven Methoden die höchste Sensitivität und Spezifität und ist die wichtigste Screening-Methode (A, I).“ [49]. Bei klinischem PH-Verdacht wird sie als erstes diagnostisches Verfahren empfohlen [19]. Als PH-Kriterium galt in vorliegender Arbeit der echokardiographische Nachweis eines $RVSP \geq 35$ mmHg. „Die dopplersonographische Messung des Trikuspidalreflux-Jets mit Schätzung des systolischen Druckes in der Pulmonalarterie ist für die Formulierung der Diagnose einer pulmonalen Hypertonie von überragender Bedeutung (Normal: $< 2,8$ m/s, leichte PHT: $2,8 - 3,4$ m/s, mittelgradige PHT: $> 3,4$ m/s).“ [49]. Von den insgesamt 70 Sarkoidose-Patienten mit Echokardiographie-Befund war der RVSP bei 24 Patienten abschätzbar. In den übrigen Fällen war dies aufgrund einer

fehlenden Trikuspidalklappeninsuffizienz nicht möglich. In diesen Fällen ist davon auszugehen, dass der Druck wahrscheinlich normal war, allerdings wurde eine Fehldetektion der pulmonalen Hypertonie anhand der Echokardiographie in 10% der Fälle beschrieben [29]. Morphologische Zeichen einer Rechtsherzbelastung können ein beschleunigter Trikuspidalreflux-Jet, eine verkürzte rechtsventrikuläre Akzelerationszeit, vergrößerte rechte Herzhöhlen, eine abnorme Form und paradoxe Bewegung des interventrikulären Septums, eine vergrößerte Wandstärke des rechten Ventrikels sowie eine dilatierte Pulmonalarterie sein und sollten zu einer weiteren invasiven Abklärung veranlassen [19, 29].

In vorliegender Arbeit konnte bei sieben Patienten ein $RVSP \geq 35$ mmHg festgestellt werden. Bezogen auf das Gesamtkollektiv der Sarkoidose-Patienten entspricht dies einer PH-Prävalenz von 5,7%. Da jedoch nicht alle Patienten echokardiographiert wurden, könnte die PH-Prävalenz unterschätzt worden sein. Vermutlich bestand bei diesen Patienten klinisch kein Verdacht auf das Vorliegen einer PH. Bei echokardiographisch vermuteter PH sollte sich eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung anschließen [19, 29]. Bei sechs von sieben Patienten mit echokardiographisch vermuteter PH wurde in vorliegender Arbeit eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung durchgeführt. Bei vier Patienten bestätigte sich hierbei der PH-Verdacht ($mPAP \geq 25$ mmHg). Ein weiterer Patient wies mit einem $mPAP$ von 23 mmHg eine sogenannte Borderline-PH auf. Bei einer Patientin mit einem $RVSP < 35$ mmHg, aber vermutlich klinischem PH-Verdacht, wurde ebenfalls eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung durchgeführt, bei der sich die PH hingegen nicht bestätigte ($mPAP = 20$ mmHg). Nach RHK-Kriterien lässt sich somit eine PH-Prävalenz von 3,3% feststellen.

Zur Beurteilung der tatsächlichen PH-Prävalenz ist dieses Ergebnis jedoch unsicher, da sich aufgrund eines vermutlich fehlenden klinischen Verdachts, nicht in allen Fällen eines echokardiographisch abschätzbaren $RVSP$ eine RHK-Untersuchung angeschlossen hat.

Nach echokardiographischen Kriterien konnte in vorliegender Arbeit eine vergleichbare PH-Häufigkeit wie in einem publizierten japanischen Kollektiv [12] beobachtet werden, jedoch eine geringere als in afroamerikanischen [13, 15, 18] und arabischen [14] Kollektiven. In dem von Handa et al. [12] untersuchten japanischen Kollektiv ($n = 212$) betrug die PH-Prävalenz 5,7% und in dem von Alhamad et al. [14] ebenfalls prospektiv

untersuchten arabischen Kollektiv ($n = 96$) 20,8%, wobei als PH-Kriterium jeweils ein $RVSP \geq 40$ mmHg vorausgesetzt wurde. Bei Sulica et al. [18] wurde bei retrospektivem Design eine PH-Prävalenz von 50,9% (PH-Kriterium: $RVSP \geq 40$ mmHg) bei afroamerikanischen Patienten festgestellt. Nachdem die PH-Prävalenz in unselektierten Kollektiven verschiedener Populationen teils deutlich variiert, scheint der ethnische Hintergrund in der Ätiologie der pulmonalen Hypertonie bei Sarkoidose von Bedeutung zu sein. In einer im Jahr 2013 publizierten Arbeit von Pabst et al. [17] wurde erstmals die PH-Prävalenz bei Sarkoidose-Patienten ($n=111$) einer deutschen Klinik untersucht. Die im Vergleich zur vorliegenden Arbeit höhere PH-Häufigkeit von 21% könnte möglicherweise durch das prospektive Design als auch das niedriger angesetzte PH-Kriterium ($RVSP \geq 30$ mmHg) bedingt sein. Interessanterweise entsprach die PH-Prävalenz nach RHK-Kriterien mit 3,6% der in vorliegender Arbeit, allerdings unter Berücksichtigung, dass bei Pabst et al. nur 43,8% der Patienten mit echokardiographisch vermuteter PH einer RHK-Untersuchung zugeführt wurden. Hinsichtlich einer geschlechtsspezifischen Häufung der Sarkoidose-assoziierten PH scheint es geographische Unterschiede zu geben. In den USA [13, 15, 18] und den arabischen Ländern [14] wurde ein vermehrtes Auftreten der PH beim weiblichen Geschlecht festgestellt, in Japan [12] hingegen ein ausgeglichenes Verhältnis mit nur geringfügig mehr männlichen Betroffenen. In der vorliegenden Arbeit waren sowohl von der Sarkoidose als auch von einer echokardiographisch vermuteten PH beide Geschlechter gleichermaßen betroffen. Auch in dem von Pabst et al. [17] untersuchten deutschen Kollektiv zeigte sich keine Häufung von PH-Fällen bei einem bestimmten Geschlecht. Neben der ethnischen Abstammung scheinen somit auch genetische Faktoren in der Ätiologie der pulmonalen Hypertonie bei Sarkoidose eine Rolle zu spielen.

Das Auftreten einer PH wird bei Sarkoidose-Patienten überwiegend zwischen dem 40.-60. Lebensjahr beobachtet [50]. In vorliegender Arbeit erkrankten die Patienten mit durchschnittlich $61,6 \pm 13,5$ Jahren verhältnismäßig spät. Geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich des Erkrankungsalters zeigten sich nicht. Beim Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose der Sarkoidose fiel jedoch auf, dass männliche Patienten, die später eine PH entwickelten, bei Primärdiagnose der Sarkoidose bereits signifikant älter ($66,8 \pm 11,5$ Jahre) waren, als männliche ($47,1 \pm 13,8$ Jahre) und weibliche ($45,4 \pm 13,3$ Jahre) Patienten, bei denen im Verlauf keine PH auftrat.

Ein höheres Erkrankungsalter an Sarkoidose könnte somit möglicherweise bei männlichen Betroffenen mit einem erhöhten PH-Risiko assoziiert sein. Auch das Intervall zwischen Primärdiagnose der Sarkoidose und Feststellung der echokardiographisch vermuteten PH war bei den männlichen Patienten deutlich kürzer (1,0 Jahr) als bei den weiblichen Patienten (11,5 Jahre), so dass sich die PH bei männlichen Sarkoidose-Patienten möglicherweise auch in einer kürzeren Zeit entwickelt. Vergleichbare Beobachtungen in anderen Studien konnten dahingehend nicht gefunden werden.

Das in vorliegender Arbeit vergleichsweise höhere Patientenalter bei Feststellung des PH-Verdachts ($61,6 \pm 13,5$ Jahre) könnte an eine altersassoziierte linksventrikuläre Dysfunktion als Ursache der pulmonalen Hypertonie denken lassen. Die Patienten mit und ohne pulmonale Hypertonie hatten allerdings weder signifikant unterschiedliche transmittale Flussprofile, keine unterschiedlichen Gewebe-Doppler-Befunde und auch keine unterschiedlichen Ejektionsfraktionen. Dies macht eine Erklärung der PH durch eine diastolische oder systolische Dysfunktion unwahrscheinlich.

Wesentlicher Bestandteil in der echokardiographischen Diagnostik der PH ist die Beurteilung der rechtsventrikulären Morphologie und Funktion [19, 2]. „Die rechtsventrikuläre Adaption ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren bei pulmonaler Hypertonie. Je ausgeprägter sie ist, desto höher kann der pulmonale Druck werden und desto besser ist die Prognose.“ [49]. Eine Trikuspidalklappeninsuffizienz mit abschätzbarem RVSP lag bei 24 Patienten vor, wovon sieben Patienten einen $\text{RVSP} \geq 35$ mmHg aufwiesen. Die Tatsache, dass von 24 Patienten der RVSP ermittelt wurde, jedoch nur von 13 Patienten Angaben bezüglich der maximalen Refluxgeschwindigkeit der Trikuspidalklappeninsuffizienz (TRV_{max}) vorlagen, ist der retrospektiven Datenerfassung geschuldet. Die Akzelerationszeit im rechtsventrikulären Ausflusstrakt (AT RVOT) war bei den Patienten mit einem $\text{RVSP} \geq 35$ mmHg als Ausdruck eines beschleunigten Druckanstiegs signifikant verkürzt ($p < 0,01$), der rechte Vorhof mit einer Fläche von 29 cm^2 signifikant ($p = 0,02$) vergrößert. Die basoapicale Auslenkung des Trikuspidalklappenannulus (TAPSE) ließ mit durchschnittlich 2,0 cm jedoch noch keine ausgeprägte Funktionseinschränkung des rechten Ventrikels erkennen. Desweiteren waren bei den Patienten mit einem $\text{RVSP} \geq 35$ mmHg die Parameter der Akzelerationszeit bezogen auf die Ejektionszeit (AT/ET), das Verhältnis der frühen trikuspidalen Einstromgeschwindigkeit zur frühdiastolischen Gewebegeschwindigkeit des Trikuspidalklappen-

ringes (e/e') und der rechtventrikuläre myokardiale Performance Index (RIMP) nicht ausgeprägt verändert. Der linksventrikuläre Exzentrizitätsindex (LVEI), welcher in Folge einer zunehmenden Volumen- und Druckbelastung des rechten Ventrikels auf eine veränderte Geometrie des linken Ventrikels hinweisen kann (Quotient der Diameter des linken Ventrikels), ließ hingegen bei den Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg bei einem Wert von 1,1 (> 1 in vorliegender Arbeit pathologisch) eine Rechtsherzbelastung vermuten. Als stärkster unabhängiger Prognosefaktor bei pulmonaler Hypertonie gilt hingegen das Vorhandensein eines Perikardergusses [49]. In vorliegender Arbeit wurde bei einem Patienten mit einem mPAP von 58 mmHg und echokardiographischen Zeichen der Rechtsherzbelastung ein Perikarderguss diagnostiziert.

Zusammenfassend ließen die Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg in der Echokardiographie morphologische und funktionelle Veränderungen im Sinne einer Rechtsherzbelastung erkennen. Eine linksventrikuläre Dysfunktion als Ursache der pulmonalen Druckerhöhung ist unwahrscheinlich. In vier Fällen, bei denen sich die echokardiographisch vermutete PH mittels Rechtsherzkatheter bestätigte, konnte durch Messung des pulmonal-kapillären Verschlussdrucks (PCWP) schließlich eine präkapilläre pulmonale Hypertonie (PCWP < 15 mmHg) festgestellt werden. Herzzeitvolumen (HZV) und Herzindex (HI) waren mit 4,6 l/min bzw. 2,4 l/min/m² nicht erhöht (vgl. ESC-Guidelines [19]).

Im Rahmen der RHK-Untersuchung wurde bei zwei Patienten mit initialen mPAP < 25 mmHg der pulmonal-arterielle Mitteldruck unter Belastung bestimmt. Bei einem Patienten (RVSP ≥ 35 mmHg) erhöhte sich der mPAP unter Belastung von 16 auf 18 mmHg, bei dem anderen Patienten (RVSP < 35 mmHg) von 20 auf 27 mmHg. Belastungswerte über 30 mmHg erfüllten bislang ebenfalls die PH-Kriterien. Mittlerweile hat man hiervon jedoch Abstand genommen, da die Werte unter Belastung nicht ausreichend validiert sind. Sie haben in den ESC-Guidelines [19] keinen diagnostischen Stellenwert. Neben dem pulmonalen Mitteldruck stellt auch der zentrale Venendruck (ZVD) einen wichtigen prognostischen Parameter bei der pulmonalen Hypertonie dar. Bei einem ZVD über 20 mmHg kann es innerhalb weniger Wochen bis Monate zu einem rechtsventrikulären Versagen kommen [49]. In vorliegender Arbeit war der ZVD der Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg jedoch mit durchschnittlich 12 mmHg nur geringfügig erhöht. In den ESC-Guidelines wird bei pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) die

Durchführung eines Vasoreagibilitätstests empfohlen [19]. Unter der Gabe „kurzwirksamer Vasodilantien“ wird das „pulmonale Druck- und Widerstandsverhalten“ beurteilt [49]. „Sie hilft [innerhalb der Gruppe von Patienten mit idiopathischer pulmonaler arterieller Hypertonie], Patienten zu identifizieren, die von einer hochdosierten Therapie mit Calciumantagonisten profitieren („Responder“) [...]. Als Responderkriterien wurden von der ESC-Taskforce die akute Abnahme des PAP ≥ 10 mm Hg mit Erreichen eines PAP ≤ 40 mm Hg ohne Abnahme des Herzzeitvolumens definiert.“ [49] Die Studienlage bezüglich des Ansprechens kurzwirksamer Vasodilantien bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie und Sarkoidose ist uneinheitlich [11, 28]. In der vorliegenden Arbeit erfüllte keiner der vier Patienten mit pulmonaler Hypertonie (mPAP ≥ 25) die Responderkriterien gemäß der ESC-Guidelines.

Eine Lungenfunktionseinschränkung kann bei Patienten mit pulmonaler Sarkoidose in bis zu 80% der Fälle festgestellt werden [51]. Neben einer restriktiven Ventilationsstörung mit reduzierter Vitalkapazität (VC) und totaler Lungenkapazität (TLC) [50, 51, 52], kann auch eine obstruktive Komponente mit eingeschränkter Einsekundenkapazität (FEV_1) und vermindertem Tiffeneau-Index (VC/FEV_1) bestehen [51, 52]. Der Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid (TLCO/VA) ist meist ebenfalls reduziert [50, 51], wobei Werte unter 60% v. Soll mit einem bis zu siebenfach erhöhten PH-Risiko assoziiert sind [46]. Bei Sarkoidose-Patienten mit pulmonaler Hypertonie wurden entsprechende Einschränkungen der Lungenfunktion mit einer gegenüber den Patienten ohne PH signifikant verminderten VC [11-15, 18, 53], FEV_1 [11-15, 18] und TLC [12-14] sowie einem ebenfalls signifikant reduzierten TLCO/VA [11, 13, 18] beschrieben. In der vorliegenden Arbeit wiesen die Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg bei der VC ($p < 0,001$) und FEV_1 ($p < 0,001$) sowie beim TLCO/VA ($p < 0,01$) ebenfalls signifikant reduzierte Werte auf. Darüber hinaus war auch der Tiffeneau-Index der Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg signifikant ($p = 0,01$) reduziert. Das intrathorakale Gasvolumen und die totale Lungenkapazität waren hingegen nur im Trend, nicht aber signifikant vermindert.

Beim Vergleich der Bodyplethysmographie-Parameter der Patienten mit und ohne Lungenparenchyhbeteiligung zeigten sich hingegen mit Ausnahme des Tiffeneau-Index keine Unterschiede zwischen den Patienten mit einem RVSP $\geq / < 35$ mmHg. Auch die Höhe des RVSP unterschied sich nicht signifikant zwischen Patienten mit und ohne

Lungenparenchyembefall (26 ± 9 mmHg vs. 35 ± 21 mmHg). Interessanterweise war jedoch der RVSP der Patienten mit einem $\text{RVSP} \geq 35$ mmHg in der Gruppe der Patienten ohne Befall des Lungenparenchyms ($\text{RVSP} = 65 \pm 19$ mmHg) signifikant höher ($p = 0,03$) als in der Gruppe der Patienten mit Lungenparenchyembefall ($\text{RVSP} = 38 \pm 1$ mmHg). Die pulmonale Hypertonie bei Sarkoidose scheint somit unabhängig von einer Beteiligung des Lungenparenchyms zu sein. Die gemessenen Lungenfunktionsparameter, insbesondere die signifikant reduzierte Vitalkapazität und Einsekundenkapazität, beide Kraft-abhängig, spiegeln somit nicht unbedingt den strukturellen Befall der Lunge wider, sondern könnten bei den Patienten mit einem $\text{RVSP} \geq 35$ mmHg bei einer nur geringfügig verminderten totalen Lungkapazität möglicherweise Ausdruck einer eingeschränkten muskulären Kraft der Atempumpe sein. Eine aussagekräftige Beurteilung der Funktion der Atempumpe war jedoch anhand der zur Verfügung stehenden Daten nicht möglich, so dass dies in weiteren prospektiven Studien fokussiert werden sollte. Nachdem der Schweregrad der Ventilationseinschränkung einerseits nicht mit dem Vorliegen eines Lungenparenchyembefalls assoziiert war, andererseits aber signifikant mit der Höhe des RVSP korrelierte, könnte möglicherweise eine pulmonale Vaskulopathie als Ursache der rechtsventrikulären Druckerhöhung in Frage kommen.

Zur differenzierteren Beurteilung der Leistungskapazität der Patienten wurden die Befunde des 6-Minuten-Gehtests (Gehstrecke und Blutgasanalyse) ausgewertet. Die Patienten mit einem $\text{RVSP} \geq 35$ mmHg wiesen eine tendenziell kürze Gehstrecke in sechs Minuten auf. Aufgrund der wahrscheinlich zu geringen Anzahl von Patienten unterschied sich diese jedoch nicht signifikant von der, der Patienten mit einem $\text{RVSP} < 35$ mmHg. Bei zwei Patienten mit einem $\text{RVSP} \geq 35$ mmHg betrug die Gehstrecke weniger als 300 m, was mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist [13, 54]. Auch in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien konnte in anderen Studien keine signifikante Reduktion der Gehstrecke bei Sarkoidose-Patienten mit PH festgestellt werden, was jedoch möglicherweise, wie in vorliegender Arbeit, auf das retrospektive Design dieser Untersuchungen zurückzuführen ist [14, 15]. In prospektiven Untersuchungen, in denen bei allen Patienten ein 6-MGT durchgeführt worden war, wiesen die PH-Patienten hingegen eine signifikant kürzere Gehstrecke auf [13, 54]. Eine Korrelation der Gehstrecke mit dem pulmonal-arteriellem Druck konnte in bisherigen Studien nicht festgestellt werden [13, 50, 54]. In vorliegender Arbeit erbrachte die Korrelationsanalyse von Gehstrecke

und RVSP ebenfalls kein signifikantes Ergebnis. Möglicherweise spielt hierbei die Vielzahl weiterer Faktoren, welche die Gehstrecke beeinflussen können, eine Rolle. In unselektierten Sarkoidose-Kollektiven konnte unabhängig vom Vorliegen einer PH eine signifikant kürzere Gehstrecke bei weiblichen Patienten [54, 55], Kaukasiern [54] und Arabern [55] beobachtet werden. Neben Geschlecht und ethnischer Abstammung beeinflussen auch das Alter, die Lungen- und Herzfunktion, die Muskelkraft, verschiedene Begleiterkrankungen, eine Therapie mit Steroiden sowie letztendlich die Motivation des Patienten das Ergebnis [7, 13, 50, 54-56].

Im Rahmen des 6-Minuten-Gehtests wurde desweiteren jeweils eine Blutgasanalyse in Ruhe und unter Belastung durchgeführt. Die Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg wiesen bei der Sauerstoffsättigung und beim Sauerstoffpartialdruck in Ruhe und unter Belastung signifikant niedrigere Werte als die Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg auf. Eine Korrelation von pulmonaler Hämodynamik und Blutgasen wurde bislang nur für die Sauerstoffsättigung unter Belastung beschrieben, wobei ein belastungsinduzierter Sättigungsabfall unter 90% mit einem zwölfmal erhöhten PH-Risiko sowie einer erhöhten Mortalität assoziiert war [13, 46]. In der vorliegenden Arbeit betrug die Sauerstoffsättigung unter Belastung bei allen Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg weniger als 90%, hingegen bei keinem Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg. Sowohl die Sauerstoffsättigung ($R = -0,91$, $p < 0,001$) als auch der Sauerstoffpartialdruck ($R = -0,69$, $p = 0,04$) unter Belastungsbedingungen korrelierten zudem signifikant mit der Höhe des RVSP. Unter Ruhebedingungen zeigte sich hingegen keine signifikante Korrelation, was darauf hinweisen könnte, dass die Bestimmung der Parameter unter Belastung möglicherweise sensitiver hinsichtlich der Detektion einer Hypoxämie ist. Eine in anderen Studien beschriebene Korrelation der Sauerstoffsättigung unter Belastung mit dem TLCO/VA [13, 52] konnte bei den Patienten dieser Arbeit ebenfalls festgestellt werden ($R = 0,78$, $p < 0,0001$).

Nachdem somit der Schweregrad der Hypoxämie und Gasaustauschstörung mit der Höhe des RVSP korrelierte, jedoch unabhängig vom Vorliegen eines Lungenparenchyembefalls war und auch der RVSP selbst sich nicht zwischen Patienten mit und ohne Lungenparenchyembefall signifikant unterschied, könnten Hypoxämie und Gasaustauschstörung möglicherweise Folge einer Kapillardestruktion im Sinne einer pulmona-

len Vaskulopathie sein und somit auch Folge bzw. Ausdruck der Schwere der Erkrankung und eben auch der pulmonalen Hypertonie.

Die analysierten Laborwerte (Serum-Spiegel des nt-proBNP, ACE, löslichen Interleukin-2-Rezeptors, Kreatinin und TSH) zeigten vermutlich aufgrund der überwiegend geringen Befund-Fall-Zahl keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit einem RVSP $<$ und \geq 35 mmHg. Das nt-proBNP hat einen zentralen Stellenwert in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der Herzinsuffizienz [57]. Als Reaktion auf eine vermehrte Dehnung von Myokardgewebe wird es von Herzmuskelzellen gebildet und sezerniert und trägt zum Screening und Nachweis einer Rechtsherzinsuffizienz bei [49]. Bei pulmonaler Hypertonie ist es infolge der Rechtsherzbelastung in erhöhter Konzentration im Plasma nachweisbar [46]. In der vorliegenden Arbeit betrug das nt-proBNP von fünf Patienten mit einem RVSP \geq 35 mmHg durchschnittlich 1210 pg/ml. Werte über 1200 pg/ml sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [46, 58]. Eine beschriebene signifikante Korrelation des nt-proBNP mit dem RVSP [59] konnte in vorliegender Arbeit aufgrund der vermutlich zu geringen Patientenzahl nicht festgestellt werden ($R = 0,77$, $p = 0,13$). Als Parameter der granulomatösen Gesamtlast finden sich mit einer Sensitivität von 57% bei 40% - 90% der Sarkoidose-Patienten erhöhte ACE-Werte [52, 53, 60, 61]. Das ACE-Gen unterliegt dem Einfluss genetischer Polymorphismen, so dass die Höhe des Serumspiegels abhängig von der ethnischen Abstammung des untersuchten Kollektivs variieren kann [53]. Signifikant erhöhte Serumspiegel des ACE bei Patienten mit Sarkoidose und pulmonaler Hypertonie konnten jedoch weder in vorliegender Arbeit, noch in anderen Untersuchungen [12, 17] festgestellt werden. Eine größere Bedeutung hinsichtlich der entzündlichen Aktivitätsbeurteilung scheint aufgrund seiner höheren Sensitivität dem löslichen Interleukin-2-Rezeptor zuzukommen [61]. Erhöhte Serumspiegel bei Sarkoidose-Patienten mit pulmonaler Hypertonie wurden beschrieben [17]. In vorliegender Arbeit waren die Serumspiegel des löslichen Interleukin-2-Rezeptor sowohl bei den Patienten mit einem RVSP $<$ als auch \geq 35 mmHg erhöht, ohne sich jedoch signifikant zwischen beiden Gruppen zu unterscheiden ($p = 0,4$) bzw. mit der Höhe des RVSP signifikant zu korrelieren ($R = 0,10$, $p = 0,80$). Bei 10% der Sarkoidose-Patienten wurde das Auftreten einer Hyperkalzämie beschrieben, welche infolge einer Dysregulation der Produktion von Calcitriol, bedingt durch aktivierte Alveolarmakrophagen im Rahmen der granulomatösen Entzündung, entstehen

kann [62]. Bei ca. 30% der Sarkoidose-Patienten kommt es zu einer Hyperkalzurie, infolge dessen es zur Bildung von Nierensteinen, einer Nephrokalzinose und einem Nierenversagen kommen kann [62]. Erhöhte Serumspiegel des Calciums konnten in vorliegender Arbeit hingegen nicht festgestellt werden. Auch die Höhe des Kreatinin-Spiegels ließ keine Einschränkung der Nierenfunktion erkennen. Von einer Mitbeteiligung der Schilddrüse war bei ansonsten unauffälligen TSH-Werten ebenfalls nicht auszugehen. In Studien wurden im Rahmen von Schilddrüsenbiopsien in bis zu vier Prozent der Fälle epitheloidzellige Granulome nachgewiesen. Die pathophysiologischen Zusammenhänge, die hierbei zur Entwicklung einer Hypo- bzw. Hyperthyreose führen können, sind jedoch noch nicht hinreichend geklärt [63].

In der vorliegenden Arbeit wurden 38 Patienten (30,9%) im Rahmen der Sarkoidose-Erkrankung mit Steroiden behandelt. Von den insgesamt sieben Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg erhielten vier Patienten (57,1%) Steroide, wobei die Therapie bereits vor Feststellung des PH-Verdachts begonnen worden waren. Verglichen mit der Anzahl der Patienten ohne PH-Verdacht und Steroidtherapie (29,3%) lässt sich statistisch keine signifikant häufigere Steroidgabe bei den Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg feststellen. In anderen Studien wurden Steroide bei Sarkoidose-Patienten mit PH hingegen signifikant häufiger eingesetzt als bei Patienten ohne PH [14]. Inwieweit eine beschriebene Kortikosteroidresponsivität [10] auch in vorliegender Arbeit die Entwicklung bzw. das hämodynamische Ausmaß der pulmonalen Hypertonie beeinflusst haben könnte, kann aufgrund des retrospektiven Designs nicht hinreichend beurteilt werden. In einigen Studien konnte unter Steroidtherapie eine Abnahme des mPAP [64] bzw. des RVSP [11] beobachtet werden, wobei es in Einzelfällen nach Beendigung der Therapie wieder zu einem Anstieg der Werte kam [11].

Zusätzlich zur Steroidtherapie wurden in vorliegender Arbeit sechs Patienten mit Azathioprin behandelt. Zwei dieser Patienten wiesen einen RVSP ≥ 35 mmHg auf. Im Verhältnis erhielten in der Gruppe der Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg signifikant mehr Patienten ($p = 0,04$) Azathioprin als in der Gruppe der Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg. Alle Patienten mit Azathioprin-Therapie wiesen eine bereits deutlich eingeschränkte Lungenfunktion sowie Leistungskapazität beim 6-MGT auf, so dass die Gabe von Azathioprin vermutlich aufgrund der fortgeschrittenen Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit erfolgte. Bei den Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg wurde

die Therapie mit Azathioprin jeweils erst nach Feststellung des PH-Verdachts begonnen, so dass ein pathophysiologischer Zusammenhang zwischen immunsuppressiver Therapie und dem Auftreten einer PH unwahrscheinlich ist. Auch die Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg zeigten echokardiographisch keine funktionellen oder morphologischen Veränderungen, die auf die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie unter Azathioprin-Therapie hingewiesen hätten.

Während bei milder pulmonaler Hypertonie die Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund steht, gibt es Fallserien, in denen bei Patienten mit vornehmlich schwerer pulmonaler Hypertonie über den positiven Einsatz vasoaktiver PAH-Therapeutika berichtet wird. Eine Verbesserung der hämodynamischen Situation wurde unter der Therapie mit dem Phosphodiesterase-5-Hemmer Sildenafil [21, 24, 25], den Prostazyklin-Analoga Iloprost [21, 22] und Epoprostenol [21, 23, 28] und den Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Bosentan [21, 27] und Ambrisentan [26] beschrieben sowie für die Applikation von inhalativem Stickstoffmonoxid (NO) [25, 28] und der Gabe von Calciumantagonisten [28]. Die Datenlage zur Anwendung dieser Substanzen in der Therapie der Sarkoidose-assoziierten PH ist jedoch noch uneinheitlich und nicht genügend validiert. Insbesondere für Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie, deren Ausmaß nicht in Relation zur Einschränkung von Ventilation und Oxygenierung steht, stellt diese Therapie jedoch einen interessanten Ansatz dar, der in weiteren prospektiven Studien untersucht werden sollte.

4.2 Pulmonale Hypertonie bei Langerhanszell-Granulomatose

In vorliegender Arbeit wurden die Daten von acht Langerhanszell-Granulomatose-Patienten erfasst, die sich im Zeitraum von Januar 2002 bis März 2011 in der Missionsärztlichen Klinik Würzburg in Behandlung befanden. Aufgrund der geringen Fallzahl war in vielen Fällen eine statistisch belastbare Analyse nicht möglich. Hier bedarf es sicherlich weiterer prospektiver Untersuchungen größerer Kollektive, was sich in Anbetracht der niedrigen Prävalenz der Erkrankung jedoch schwierig gestalten wird.

Die Angaben bezüglich der PH-Prävalenz bei Patienten mit LHZG variieren stark. In fortgeschrittenen Erkrankungsstadien, so z.B. bei Patienten, die bereits für eine Lungentransplantation vorgesehen sind, ist in bis zu 100% der Fälle das Auftreten einer PH beschrieben und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [36, 38]. Dies verdeutlicht nochmals die Notwendigkeit, trotz geringer Fallzahlen weitere Untersuchungen anzustreben. In der vorliegenden Arbeit standen von drei LHZG-Patienten Echokardiographie-Befunde zur Verfügung. Der abgeschätzte RVSP war bei allen Patienten ≥ 35 mmHg (58 ± 19 mmHg), so dass nach Echokriterien eine PH-Prävalenz von 37,5% festgestellt werden konnte. Bei einer Patientin wurde zusätzlich eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung durchgeführt, bei der sich die echokardiographisch vermutete PH bestätigte (mPAP = 56 mmHg). Bei den LHZG-Patienten, bei denen keine Echokardiographie und/oder Rechtsherzkatheter-Untersuchung durchgeführt wurde, bestand vermutlich klinisch kein Anhalt für das Vorliegen einer PH. Da nicht bei allen Patienten mit Langerhanszell-Granulomatose diese Untersuchungen durchgeführt wurden, könnte die PH-Prävalenz in vorliegender Arbeit möglicherweise unterschätzt worden sein. In einer retrospektiven Studie an einer amerikanischen Klinik betrug die PH-Prävalenz (Kriterium: RVSP > 35 mmHg; durchschnittlicher RVSP: 67 mmHg) der Patienten mit histologisch gesicherter pulmonaler LHZG (n=123) 10,6%. Die Anzahl der Patienten mit Echokardiographie-Befund war jedoch auch hier, bezogen auf das Gesamtkollektiv, verhältnismäßig gering (n=17), so dass die PH-Prävalenz ebenfalls unterschätzt worden sein könnte [39]. Bei LHZG-Patienten, die bereits für eine Lungentransplantation

vorgesehen waren, konnte hingegen in einer französischen Studie [36] bei allen Patienten mittels Rechtsherzkatheter eine schwere präkapilläre PH festgestellt werden.

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Feststellung eines RVSP ≥ 35 mmHg lag in vorliegender Arbeit bei durchschnittlich $54,6 \pm 11,5$ Jahren. In der amerikanischen Studie waren die LHZG-Patienten mit durchschnittlich 48 Jahren vergleichsweise jünger [39]. Bei den zur Transplantation anstehenden Patienten trat die PH bereits mit durchschnittlich 39 Jahren auf [36]. Dies lässt jedoch keine Aussage hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen Schwere der PH und dem Manifestationsalter zu. Möglicherweise liegt hier auch eine Selection Bias vor. Zwischen Diagnose der LHZG und Feststellung eines RVSP ≥ 35 mmHg lagen in vorliegender Arbeit durchschnittlich sieben Jahre, im amerikanischen Kollektiv [39] in etwa vier Jahre. Interessant wäre in diesem Zusammenhang die Frage, ob sich eine schwere Form der PH möglicherweise auch in einer kürzeren Zeit entwickelt. Beim Kollektiv der zur Transplantation anstehenden Patienten [36] mit schwerer präkapillärer pulmonaler Hypertonie, fanden sich bezüglich der Erkrankungsdauer bis zum Auftreten der PH jedoch keine Angaben.

Geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der PH-Prävalenz konnten nicht festgestellt werden. Ein echokardiographischer PH-Verdacht bestand in vorliegender Arbeit bei zwei Männern und einer Frau. In der amerikanischen Studien [39] waren 44% der PH-Patienten weiblich, im Kollektiv der zur Transplantation anstehenden Patienten [36] hingegen nur 11%. Da von der LHZG per se häufiger das männliche Geschlecht betroffen ist, kann man vermuten, dass sich dieser Umstand hier möglicherweise auch bei der PH-Prävalenz widerspiegelt.

Hinsichtlich der Lungenfunktion lässt sich bei LHZG-Patienten bereits in frühen Erkrankungsstadien eine obstruktive Ventilationsstörung feststellen, meist in Verbindung mit einer Raucheranamnese [35]. Im Verlauf der Erkrankung kann bei meist fortschreitender Fibrosierung der Lunge eine restriktive Ventilationsstörung hinzutreten [35]. Bei LHZG-Patienten mit pulmonaler Hypertonie konnten ebenfalls restriktive [39] und obstruktive [36, 65] Ventilationsstörungen festgestellt werden.

In der vorliegenden Arbeit wiesen die Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg bei allen Parametern der Bodyplethysmographie tendenziell niedrigere Werte auf als die Patienten mit einem RVSP < 35 mmHg, ein statistischer Vergleich der Werte beider Gruppen

war aufgrund der geringen Patientenzahl jedoch nicht möglich. Das Vorliegen eines Lungenparenchyembefalls scheint bei der Langerhanszell-Granulomatose nicht mit dem Auftreten einer PH assoziiert zu sein, so dass daher auch bei dieser Erkrankung die PH durch andere Mechanismen wie eine eigenständige Vaskulopathie bedingt sein könnte. Hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen Lungenfunktionseinschränkung und Ausmaß der pulmonalen Druckerhöhung ist wurde in diesem Kontext einzig für die Vitalkapazität eine signifikante Korrelation mit dem RVSP beschrieben [39].

Bei 60-90% der LHZG-Patienten lassen sich zudem reduzierte Werte des Transferfaktors der Lunge für Kohlenmonoxid (TLCO/VA) feststellen [31, 35]. Dies ist meist schon im frühen Krankheitsverlauf mit einer Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit verbunden, ohne dass zu diesem Zeitpunkt jedoch weitere Einschränkungen der Lungenfunktion festzustellen sind [36]. Auch bei LHZG-Patienten mit pulmonaler Hypertonie ist der TLCO/VA häufig reduziert [36, 39] und für den Patienten mit einer schlechten Prognose verbunden [36]. In der vorliegenden Arbeit lag nur von zwei LHZG-Patienten ein TLCO/VA-Wert vor. Beide Patienten mit echokardiographisch vermuteter PH wiesen deutlich reduzierte Werte von 23 bzw. 40 % v. Soll auf. Eine Korrelationsanalyse von TLCO/VA und RVSP zur Beurteilung des Schweregrades der Gasaustauschstörung in Abhängigkeit von der Höhe des rechtsventrikulären Drucks war aufgrund der geringen Patientenzahl nicht möglich. Der vorliegende 6-Minuten-Gehtest eines Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg ließ bei einer deutlich reduzierte Gehstrecke von 370 Metern eine Hypoxämie bereits in Ruhe ($sO_2 = 91,7\%$) und insbesondere unter Belastungsbedingungen ($sO_2 = 83,5\%$) erkennen. Inwiefern Gasaustauschstörung und Hypoxämie möglicherweise Folge einer pulmonalen Vaskulopathie sind oder umgekehrt eine Rarefizierung der Gefäße zu einer PH führt, kann aufgrund der zur Verfügung stehenden Daten nicht hinreichend beurteilt werden.

Im Routinelabor von unselektierten LHZG-Kollektiven konnten in bisherigen Studien keine Auffälligkeiten festgestellt werden [1]. Auch in vorliegender Arbeit zeigten die Laborparameter der Patienten mit einem RVSP \geq bzw. < 35 mmHg keine nennenswerten Abweichungen vom Normbereich. Das nt-pro-BNP eines Patienten mit schwerer PH (RVSP: 79 mmHg; mPAP: 56 mmHg) sowie echokardiographischen Zeichen der Rechtsherzbelastung war lediglich geringfügig erhöht (301 pg/ml).

Bei der LHZG kommt es häufig zu Spontanremissionen, insbesondere in Verbindung mit einer Aufgabe des Rauchens und dem Einsatz von Steroiden [36]. In 20-30% der Fälle entwickelt sich jedoch eine chronische respiratorische Insuffizienz [42]. Bei fortgeschrittener pulmonaler LHZG kann in bis zu 100% der Fälle eine präkapilläre pulmonale Hypertonie auftreten [36]. Für eine positive Beeinflussung der hämodynamischen Situation durch den Einsatz von Immunsuppressiva und Chemotherapeutika gibt es bislang, mit Ausnahme weniger Einzelfallberichte, keine gesicherten Hinweise [42]. Im Endstadium der Erkrankung ist bei ausgeprägter respiratorischer Insuffizienz die Lungentransplantation die Therapie der Wahl [42]. In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg und ein Patient mit einem RVSP < 35 mmHg im Rahmen der LHZG mit Steroiden behandelt. Inwieweit diese Therapie jedoch die hämodynamische Situation der Patienten beeinflusst hat, konnte retrospektiv nicht beurteilt werden. In einem Einzelfallbericht wird von einer Verbesserung der rechtsventrikulären Druckbelastung unter der Therapie mit Steroiden berichtet, ohne dass dabei jedoch die Lungenfunktionseinschränkung positiv beeinflusst worden wäre [42]. Möglicherweise stand in diesem Fall eine überwiegend pulmonale Vaskulopathie im Vordergrund und die Lungenfunktionseinschränkung könnte Folge einer eingeschränkten muskulären Kraft der Atempumpe gewesen sein. Für eine pulmonale Vaskulopathie in der Genese der LHZG-assoziierten PH spricht auch die Beobachtung, dass die Leistungseinschränkung bei fortgeschrittener PH eher mit der Einschränkung der pulmonalen Perfusion als mit dem Ausmaß der Ventilationseinschränkung korreliert [33, 40]. Spezifische pulmonale Vasodilatoren könnten somit eine interessante Therapieoption darstellen [33, 40]. Es wird in diesem Zusammenhang über den positiven Einsatz von Sildenafil [37, 41] und Bosentan [37, 42] berichtet. Diese, zur Behandlung der PAH zugelassenen Medikamente, können in der Therapie der pulmonalen Hypertonie bei LHZG jedoch zu Komplikationen führen. Bei einer überwiegend venösen Vaskulopathie kann es infolge einer erhöhten pulmonalen Perfusion zur Entwicklung eines Lungenödems kommen [40], was den Einsatz dieser Substanzen möglicherweise limitiert. Es bedarf in diesem Zusammenhang sicherlich noch weiterer prospektiver Untersuchungen.

5 Zusammenfassung

Nach echokardiographischen Kriterien konnte in vorliegender Arbeit bei Sarkoidose-Patienten eine vergleichbare PH-Häufigkeit wie in einem publizierten japanischen Kollektiv beobachtet werden, jedoch eine geringere als in afroamerikanischen und arabischen Kollektiven. Die PH trat verglichen mit anderen Kollektiven verhältnismäßig spät auf. Geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich PH-Häufigkeit und Erkrankungsalter konnten nicht festgestellt werden. Beim Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose der Sarkoidose fiel jedoch auf, dass männliche Patienten, die später eine PH entwickelten, bei Primärdiagnose der Sarkoidose bereits signifikant älter waren, als männliche und weibliche Patienten, bei denen im Verlauf keine PH auftrat.

Bei den LHZG-Patienten ergab sich trotz der verhältnismäßig kleinen Kollektivgröße bei drei von insgesamt acht Patienten (37,5%) nach echokardiographischen Kriterien ein PH-Verdacht. Die PH war häufiger als bei afroamerikanischen Patienten, das Alter bei Feststellung des PH-Verdachts vergleichsweise höher. Geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich PH-Häufigkeit und Erkrankungsalter zeigten sich nicht.

Während bei milder pulmonaler Hypertonie die Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund steht, gibt es Fallserien, in denen bei Patienten mit vornehmlich schwerer pulmonaler Hypertonie über den positiven Einsatz vasoaktiver PAH-Therapeutika (spezifische pulmonale Vasodilatoren wie beispielsweise Sildenafil und Bosentan) berichtet wird. Die Anwendbarkeit dieser Substanzen setzt allerdings voraus, dass die PH bei granulomatösen Erkrankungen wie der Sarkoidose und der Langerhanszell-Granulomatose nicht durch eine Ventilationsstörung und Hypoxämie bedingt ist, sondern eine Vaskulopathie der pulmonalen Gefäße im Vordergrund steht.

Aufgrund der zur Verfügung stehenden Daten fokussierten die weiteren statistischen Untersuchungen dieser Arbeit vornehmlich das Kollektiv der Sarkoidose-Patienten. Hierbei wiesen die Sarkoidose-Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg eine signifikant reduzierte Vitalkapazität und Einsekundenkapazität bei einer jedoch nur geringfügig verminderten totalen Lungkapazität auf, was möglicherweise Ausdruck einer eingeschränkten muskulären Kraft der Atempumpe ist. Vitalkapazität und Einsekundenkapazität korrelierten zudem signifikant mit dem RVSP, die totale Lungkapazität hingegen

nicht. Die Funktion der Atempumpe sollte dahingehend in weiteren Studien prospektiv untersucht werden. Der Schweregrad von Ventilationseinschränkung und Hypoxämie war zudem nicht mit dem Vorliegen eines Lungenparenchyembefalls assoziiert, korrelierte jedoch signifikant mit der Höhe des RVSP. Eine pulmonale Vaskulopathie könnte daher möglicherweise als Ursache der rechtsventrikulären Druckerhöhung in Frage kommen.

Bei den LHZG-Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg zeigten sich in der Bodyplethysmographie Ventilationseinschränkungen sowie eine Gasaustauschstörung, deren Schweregrad ausgeprägter war als bei den Patienten ohne PH-Verdacht. Der 6-MGT eines Patienten mit einem RVSP ≥ 35 mmHg ließ zudem eine Hypoxämie, insbesondere unter Belastungsbedingungen erkennen. Korrelationsanalysen der Parameter von Bodyplethysmographie und 6-Minuten-Gehtest mit der Höhe des RVSP konnten aufgrund der geringen Patientenzahl nicht durchgeführt werden. Inwiefern auch bei diesen Patienten eine mögliche Einschränkung der muskulären Kraft der Atempumpe als Ursache der Ventilationseinschränkung in Frage kommt, sollte in weiteren prospektiven Studien untersucht werden. Ebenso, ob sich die Höhe des RVSP sowie das Ausmaß der Lungenfunktionseinschränkung und Hypoxämie abhängig vom Vorliegen eines Lungenparenchyembefalls zwischen Patienten mit und ohne PH unterscheiden.

Angesichts der ermittelten PH-Häufigkeit bei Sarkoidose und Langerhanszell-Granulomatose in dem hier untersuchten deutschen Kollektiv, sollte in Anbetracht der schon bekannten prognostischen Daten nach einer pulmonalen Hypertonie gesucht werden.

Ergebnisse dieser Arbeit wurden im März 2012 auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) in Nürnberg als Posterbeitrag vorgestellt und im September 2013 in der Zeitschrift für Pneumologie und Beatmungsmedizin (Pneumologie 2013; 67: 502-508) veröffentlicht [5].

6 Literaturverzeichnis

- [1] *Baughman RP*. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis. *Arthritis Research & Therapie* 2007; 9(Suppl 2): S8
- [2] *Nathan SD*. Sarcoidosis and Pulmonary Hypertension. *Medscape Pulmonary Medicine* 2008; Available from: <http://www.medscape.org/viewarticle/569983>
- [3] *Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA* et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004; 170: 1324-1330
- [4] *Scharkoff T*. Epidemiology of Sarcoidosis. *Pneumologie* 1993; 47: 588-592
- [5] *Held M, Jonas-Klemm D, Jany B*. Bedeutung der Lungenfunktion für die pulmonale Hypertonie bei Sarkoidose. *Pneumologie* 2013; 67: 502-508
- [6] *Chen ES, Moller DR*. Sarcoidosis-scientific progress and clinical challenges. *Nature Reviews Rheumatology* 2011; 7: 457-467
- [7] *Alhamad EH, Shaik SA, Idrees MM* et al. Outcome measures of the 6 minute walk test: relationship with physiologic and computed tomography findings in patients with sarcoidosis. *BMC Pulmonary Medicine* 2010; 10: 42
- [8] ATS Statement: Statement on Sarcoidosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999; 160: 736-755
- [9] *Heresi GA, Dweik RA*. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: one size does not fit all. *Chest* 2009; 135: 1410-1412
- [10] *Gluskowski J, Hawrylkiewicz I, Zych D* et al. Effects of corticosteroid treatment on pulmonary haemodynamics in patients with sarcoidosis. *European Respiratory Journal* 1990; 3: 403-407

- [11] *Nunes H, Humbert M, Capron F et al.* Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax* 2006; 61: 68-74
- [12] *Handa T, Nagai S, Miki S et al.* Incidence of pulmonary hypertension and its clinical prevalence in patients with sarcoidosis. *Chest* 2006; 129: 1246-1252
- [13] *Bourbonnais JM, Samavati L.* Clinical predictors of pulmonary hypertension in sarcoidosis. *European Respiratory Journal* 2008; 32: 296-302
- [14] *Alhamad EH, Idress MM, Alanezi MO et al.* Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: Clinical features and outcomes in Arab patients. *Annals of Thoracic Medicine* 2010; 5(2): 86-91
- [15] *Shorr AF, Helman DL, Davies DB et al.* Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *European Respiratory Journal* 2005; 25: 783-788
- [16] *Baughman RP, Engel PJ, Taylor L et al.* Survival in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: the importance of hemodynamic evaluation. *Chest* 2010; 138: 1078-1085
- [17] *Pabst S, Hammerstingl C, Grau N et al.* Pulmonary arterial hypertension in patients with sarcoidosis: the Pulsar single center experience. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2013; 755: 299-305
- [18] *Sulica R, Teirstein AS, Kakarla S et al.* Distinctive clinical, radiographic, and functional characteristics of patients with sarcoidosis-related pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 1483-1489

- [19] *Gallie N, Hoepper MM, Humbert M et al.* The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension,“ *European Respiratory Journal* 2009; 34: 1219-1263
- [20] *Hoepper MM, Andreas S, Bastian A et al.* Pulmonary hypertension due to chronic lung disease: Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *International Journal of Cardiology* 2011; 154 (Suppl. 01): 45-53
- [21] *Barnett CF, Bonura EJ, Nathan SD et al.* Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. A two-center experience. *Chest* 2009; 135: 1455-1461
- [22] *Baughman RP, Judson MA, Lower EE et al.* Inhaled Iloprost for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases* 2009; 26: 110-120
- [23] *Fisher KA, Serlin DM, Wilson KC et al.* Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: outcome with long-term epoprostenol treatment. *Chest* 2006; 130: 1481-1488
- [24] *Milman N, Burton CM, Iversen M et al.* Pulmonary hypertension in end-stage pulmonary sarcoidosis: therapeutic effect of sildenafil. *Heart and Lung Transplant* 2008; 27: 329-334
- [25] *Milman N, Svendsen CB, Iversen M et al.* Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: acute vasoresponsiveness to inhaled nitric oxide and the relation to long-term effect of sildenafil. *Clinical Respiratory Journal* 2009; 3: 207-213
- [26] *Judson MA, Highland KB, Kwon S et al.* Ambrisentan for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Das liebe Derndili. Sarcoidosis Vasculitis And Diffuse Lung Disease* 2011; 28: 139-145

- [27] *Pitsiou GG, Spyrtos D, Kioumis I et al.* Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a role for endothelin receptor antagonists? *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2009; 3: 99-101
- [28] *Preston IR, Klinger JR, Landzberg MJ et al.* Vasoresponsiveness of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120(3): 866-872
- [29] *Held M, Linke M, Jany B.* Echokardiographie und Rechtsherzkatheterisierung bei pulmonaler Hypertonie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2014; 139: 1511-1517
- [30] *Vassallo R, Ryu JH.* Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Clinics in Chest Medicine* 2004; 25: 561-571
- [31] *Harari S, Caminati A.* Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *European Respiratory Monograph* 2009; 46: 155-175
- [32] *Fichter J, Doberauer C, Seegenschmiedt H.* Langerhans-Zellhistiozytose des Erwachsenen—eine interdisziplinäre Herausforderung. Emma kommt bald, wir freuen uns schon riesig auf Dich! *Deutsches Ärzteblatt* 2007; 104: 34-35
- [33] *Crausman RS, Jennings CA, Tuder RM et al.* Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1996; 153: 426-435
- [34] *Suri HS, Yi ES, Nowakowski GS et al.* Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012; 7: 16
- [35] *Vassallo R, Ryu JH, Colby TV et al.* Pulmonary Langerhans'-Cell Histiocytosis. *The New England Journal of Medicine* 2000; 342: 1969-1978
- [36] *Fartoukh M, Humbert M, Capron F et al.* Severe Pulmonary Hypertension in Histiocytosis X. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000; 161: 216-223

- [37] *LePavec J, Lorillon G, Jais X et al.* Pulmonary Langerhans cell histiocytosis-associated pulmonary hypertension: clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Chest* 2012; 142(5): 1150-1157
- [38] *Ryu JH, Krowka MJ, Swanson KL et al.* Pulmonary hypertension in patients with interstitial lung diseases. *Mayo Clinic Proceedings* 2007; 82: 342-350
- [39] *Chaowalit N, Pellikka A, Decker PA et al. , M. C. Aubry, M. J. Krowka, J. H. Ryu und R. Vasallo,* „Echocardiographic and clinical characteristics of pulmonary hypertension complicating pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Mayo Clinic Proceedings* 2004; 79(10): 1269-1275
- [40] *Keogh BA, Lakatos E, Price D et al.* Importance of the lower respiratory tract in oxygen transfer. Exercise testing in patients with interstitial and destructive lung disease. *The American Review of Respiratory Disease* 1984; 129: 76-80
- [41] *Held M, Schnabel PH, Warth A et al.* Pulmonary hypertension in Pulmonary Langerhans' Cell Granulomatosis. *Case Reports in Medicine* 2012; Article ID 378467, 5 pages, 2012
- [42] *Kiakouama L, Cottin V, Etienne-Mastroianni B et al.* Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X: long-term improvement with Bosentan. *European Respiratory Journal* 2010; 36: 202–211
- [43] ERS Statement: Standardized Lung Function Testing. Official Statement of the European Respiratory Society. *The European Respiratory Journal* 1993; 6 (Suppl 16)
- [44] ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002; 166: 111-117
- [45] *Hunt N.* Boxplots in Excel. Available from:
<http://staff.unak.is/andy/StatisticsTFV0708/Resources/BoxplotsInExcel.pdf>

- [46] *Corte TJ, Wells AU, Nicholson AG et al.* Pulmonary hypertension in sarcoidosis: A review. *Respirology* 2011; 16(1): 69-77
- [47] *Palmero V, Factor P, Sulica R.* Sarcoidosis Associated Pulmonary Hypertension, Pulmonary Hypertension - From Bench Research to Clinical Challenges, Dr. Roxana Sulica (Ed.), ISBN: 978-953-307-835-9, InTech 2011; DOI: 10.5772/28515; Available from: <http://www.intechopen.com/books/pulmonary-hypertension-from-bench-research-to-clinical-challenges/sarcoidosis-associated-pulmonary-hypertension>
- [48] *Shorr AF, Davies DB, Nathan SD.* Outcomes for patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest* 2002; 122: 233-238
- [49] *Olschewski H, Hoeper MM, Borst MM et al.* Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. *Pneumologie* 2006; 60: 749-771
- [50] *Diaz-Guzman E, Farver C, Parambil J et al.* Pulmonary hypertension caused by sarcoidosis. *Clinics in Chest Medicine* 2008; 29: 549-563
- [51] *Lynch JP, Ma LY, Koss MN et al.* Pulmonary Sarcoidosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2007; 28: 53-74
- [52] *Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS.* Sarcoidosis. *The New England Journal of Medicine* 2007; 357: 2153-2165
- [53] *Baughman RP, Engel PJ, Meyer CA et al.* Pulmonary Hypertension in Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases* 2006; 23: 108-116
- [54] *Baughman RP, Lower EE.* Six-minute walk test in managing and monitoring sarcoidosis patients. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2007; 13: 439-444
- [55] *Alhamad EH.* The six-minute walk test in patients with pulmonary sarcoidosis. *Annals of Thoracic Medicine* 2009; 4: 60-64

- [56] *Baughman RP, Sparkman BK, Lower EE.* Six-minute walk test and health status assesment in sarcoidosis. *Chest* 2007; 132: 207-213
- [57] *Luchner A, Holmer S, Schunkert H et al.* Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik. *Deutsches Ärzteblatt* 2003; 50: 3314-3321
- [58] *Vachieri JL, Yerly P, Huez S.* How to detect disease progression in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Review* 2012; 21: 40-47
- [59] *Blyth KG, Groenning PB, Martin TN et al.* NT-proBNP can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2007; 29: 737-744
- [60] *Baughman RP, Culver DA, Judson MA.* A concise review of pulmonary sarcoidosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011; 183: 573-581
- [61] *Petkovic TR, Pejcić T, Borovac DN et al.* Disease Activity Markers in Sarcoidosis. *Scientific Journal of the Faculty of Medicine in Nis* 2011; 28: 155-159
- [62] *Sharma OP.* Vitamin D, Calcium, and Sarcoidosis. *Chest* 1996; 109: 535-539
- [63] *Porter N, Beynon HL, Randeve HS.* Endocrine and reproductive manifestations of sarcoidosis. *QJM: An International Journal of Medicine* 2003; 96: 553-561
- [64] *Rodman DM, Lindenfeld J.* Successful treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension with corticosteroids. *Chest* 1990; 97: 500-502
- [65] *Harari S, Brenot F, Barberis M et al.* Advanced pulmonary histiocytosis X is associated with severe pulmonary hypertension. *Chest* 1997; 111: 1142-1144
- [66] *Tazi A, Soler P, Hance AJ.* Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Thorax* 2000; 55: 405-416

Danksagung

Zum Gelingen meiner Doktorarbeit haben einige Menschen entscheidend beigetragen. Diesen möchte ich an dieser Stelle von Herzen danken:

Mein Dank gilt Prof. Jany für die Möglichkeit, meine Dissertation in seiner Abteilung anfertigen zu dürfen. Danke für die letzten Verbesserungsvorschläge, die abschließende Begutachtung und ihre freundlichen Worte über das Fachliche hinaus.

Ebenso danken möchte ich Herrn Prof. Hebestreit für die Übernahme der Korreferates.

Vielen Dank an Dr. Matthias Held, der das Thema dieser Arbeit initiierte, mich gefordert und damit gefördert hat. Vom ersten Entwurf bis zum nun vorliegenden Schriftstück war mir seine detaillierte Kritik eine unentbehrliche Hilfe.

Großer Dank gilt meinen Eltern, die sich fortdauernd für meine Arbeit interessiert haben, die eine oder andere Laune von mir ertragen mussten und mich dennoch unermüdlich unterstützt und vorangetrieben haben. Danke dafür, sowie für die vielen Gespräche und unverzichtbaren Tipps, insbesondere zur Bewältigung der Datenverarbeitung!

Für all die liebevollen Worte und das stete Motivieren, insbesondere auf der Zielgeraden der Arbeit, möchte ich meiner wunderbaren Frau Monika von Herzen danken.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Daniel Holger Jonas-Klemm
Anschrift Am Wieszipfl 17, 94379 Sankt Englmar
Geburtsdatum, -ort 14.07.1982, Würzburg

Staatsangehörigkeit deutsch
Familienstand verheiratet

Schulausbildung

09/1992 - 06/2001 Riemenschneider-Gymnasium Würzburg, Abschluss: Abitur

Beruflicher Werdegang

09/2001 - 12/2008 Zivildienst mit anschließender hauptamtlicher Beschäftigung als Rettungssanitäter im Rettungsdienst der Johanniter-Unfall-Hilfe in Würzburg

10/2006 - 10/2012 Studium der Humanmedizin an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg (1.-10. Semester) und der Technischen Universität München mit Absolvierung des Praktischen Jahres am Klinikum St.- Elisabeth in Straubing

01/2013 - 06/2014 Assistenzarzt in der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Kreiskrankenhauses Viechtach

07/2014 - 12/2014 Weiterbildungsassistent der Allgemeinmedizin in der Abteilung für Innere Medizin des Kreiskrankenhauses Viechtach

01/2015 - 06/2015 Weiterbildungsassistent der Allgemeinmedizin in der Abteilung für Innere Medizin des Kreiskrankenhauses Viechtach sowie in der Allgemeinarztpraxis Dr. med. Buczowsky, Sankt Englmar

07/2015 - 12/2015 Selbstständige Tätigkeit als Notarzt

seit 01/2016 Assistenzarzt in der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Arberlandklinik Viechtach

Sankt Englmar, den 28.11.2016