

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Georg Ertl

**„Symptome und Befund der pulmonalen Sarkoidose. Eine retrospektive
Verlaufsbeobachtung.“**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Jacqueline Scholtka

aus Mömlingen

Würzburg, Oktober 2011

Referent: Prof. Dr. Michael Schmidt

Koreferent : Prof. Dr. Johannes Liese

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

08.06.2012

Die Promovendin ist Ärztin

Inhalt

I.	Einleitung	1
II.	Fragestellung.....	2
III.	Methodenteil	3
	1. Datenerfassung.....	3
	2. Diagnosestatus.....	3
	3. Bewegungsprofil	4
	4. Geschlechterverteilung.....	4
	5. Altersstruktur	4
	6. Beobachtungszeitraum	4
	7. Patienten mit akuter Sarkoidose	4
	7.1. Krankheitsmanifestation.....	4
	7.2. Zeitlicher Abstand zur Erstdiagnose.....	5
	7.3. Visiten	5
	8. Patienten mit chronischer Sarkoidose	5
	8.1. Krankheitsmanifestation.....	5
	8.2. Zeitlicher Abstand zur Erstdiagnose.....	5
	8.3. Vortherapie	6
	8.4. Visiten	6
	8.5. Therapie	10
	8.6. Verlauf.....	10
	8.7. Verlauf und Therapie	12
IV.	Ergebnisteil	12
	1. Patientenzahl/Datenumfang.....	12
	2. Diagnosestatus.....	12
	3. Bewegungsprofil/Patientenbetreuung	13
	4. Geschlechterverhältnis	13
	5. Altersstruktur	13
	6. Beobachtungszeitraum	14
	7. Patienten mit akuter Sarkoidose	14
	7.1. Krankheitsmanifestation.....	14
	7.2. Zeitlicher Abstand zur Erstdiagnose.....	14
	7.3. Visiten	14

7.4.	Therapie	19
7.5.	Verlauf.....	19
8.	Patienten mit chronischer Sarkoidose	20
8.1.	Krankheitsmanifestation.....	20
8.2.	Zeitlicher Abstand zur Erstdiagnose.....	20
8.3.	Vorthherapie	21
8.4.	Visiten	21
8.5.	Therapie	28
8.6.	Verlauf.....	30
8.7.	Verlauf und Therapie	30
V.	Diskussion	31
1.	Patientenzahl/Datenumfang.....	31
2.	Diagnosestatus.....	31
3.	Bewegungsprofil/Patientenbetreuung	31
4.	Geschlechterverhältnis	32
5.	Altersstruktur der Patienten mit chronischer Sarkoidose	32
6.	Beobachtungszeitraum	32
7.	Patienten mit akuter Sarkoidose	32
8.	Patienten mit chronischer Sarkoidose	33
8.1.	Krankheitsmanifestation.....	33
8.2.	Zeitlicher Abstand zur Erstdiagnose.....	34
8.3.	Vorthherapie	34
8.4.	Visiten	34
8.5.	Therapie	42
8.6.	Verlauf.....	43
VI.	Zusammenfassung	45
VII.	Literaturverzeichnis	48
VIII.	Anhang.....	50
1.	Tabellen.....	50
2.	Abbildungen	62
3.	Nebendiagnosen der Patienten mit chronischer Sarkoidose	65
4.	Daten zur Verlaufsbeurteilung.....	67

I. Einleitung

„La sarcoidose est passionnement intéressant (Pautrier 1940)“ [5]. Auch nach über 140 Jahren Krankheitsgeschichte bleibt die definitive Ursache unbekannt [28]. Aktuelle Theorien gehen von einer konstitutionellen Veranlagung als Voraussetzung für die Entstehung der Erkrankung aus [24]. Außerdem werden verschiedene Umweltfaktoren für die Auslösung des Krankheitsbildes verantwortlich gemacht [26]. Die Sarkoidose ist eine immunologische Erkrankung, die durch eine gesteigerte zelluläre Immunantwort gekennzeichnet ist. Dabei formen T-Helfer-Zellen vom TH1-Typ und Makrophagen bzw. Epitheloid- und Riesenzellen, entzündliche Granulome. Dies geschieht unter der Wirkung immunologischer Mediatoren. Warum und durch welchen Mechanismus es in manchen Fällen zur Entwicklung einer Fibrose kommt bleibt unklar [14].

Der Verlauf der Erkrankung kann in seiner Ausprägung und zeitlichen Ausdehnung sehr verschieden sein [21]. Dabei stehen sich die Extremfälle eines im Allgemeinen benigne verlaufenden, akuten Löfgren-Syndroms und bspw. eine fortschreitende Vernarbung im Rahmen einer chronisch pulmonalen Sarkoidose oder andere gravierende Organbeteiligungen gegenüber. Ein chronischer Verlauf tritt bei etwa einem Fünftel der Patienten auf [23].

Die Sarkoidose kann sich im gesamten menschlichen Körper manifestieren. Klinisch häufig sind Beteiligungen von Lunge, Haut und Augen [23]. Die Lunge ist in einer Mehrzahl von über 90 Prozent der Fälle mitbetroffen. Die sich daraus möglicherweise entwickelnde Lungenfibrose, ist in westlichen Ländern Hauptursache für die Sterblichkeitsrate von bis zu fünf Prozent [21].

Die Erkrankung ist selten und ihre Prävalenz wird mit etwa 10-40 pro 100000 angegeben [23].

Noch im 21. Jahrhundert bietet die Sarkoidose ein vielfältiges und herausforderndes klinisches Bild und hat nichts von ihrer Faszination verloren.

II. Fragestellung

Vorliegende Arbeit setzt sich das Ziel, die Patienten mit chronisch pulmonaler Sarkoidose der Universitätsklinik Würzburg näher zu charakterisieren. Dabei soll ein Überblick über Art und Häufigkeit sarkoidoseassoziiierter Symptome gegeben werden. Als weitere diagnostische Mittel werden Labor- und Lungenfunktionsuntersuchungen sowie, der in radiologischer Diagnostik erhobene Röntgentyp erfasst, um deren Ausprägung sowie Veränderung im zeitlichen Verlauf zu beschreiben. Die gesammelten Parameter zu einzelnen Patientenbesuchen werden integriert, um als Verlaufsinstrument eine Aussage zum Krankheitsverlauf der Patienten zu ermöglichen. Dabei wird der Krankheitsverlauf in Bezug zu eventuell verabreichter Therapie gesetzt.

III. Methodenteil

1. Datenerfassung

Die Patienten mit Sarkoidose der Medizinischen Klinik und Poliklinik I und II des Universitätsklinikums Würzburg wurden anhand einer Recherche im Kliniknetz identifiziert. Dabei wurde nach Patienten mit dem Diagnoseschlüssel ICD D86* gefahndet. Der Auswertungszeitraum erstreckte sich vom 01.01.2006 bis zum 24.07.2008.

2. Diagnosestatus

Die Diagnose Sarkoidose wird gestellt, wenn passende klinische und radiologische Symptome bzw. Untersuchungsergebnisse vorliegen und durch einen entsprechenden histologischen Befund gestützt werden [16]. Anhand der Krankenakten, wurde nach Angaben und Befunden zur pathologischen Sicherung der Diagnose gesucht. In der tabellarischen Aufstellung zur Herkunft der Gewebeproben, waren Mehrfachnennungen je Patient möglich. Bei fehlender histopathologischer Bestätigung der Sarkoidose wurde ein Diagnosescore angewandt. Dieser berücksichtigte radiologische, lungenfunktionelle, laborchemische und klinische Kriterien. Bei sarkoidoseverdächtiger Symptomatik, auffälligen Befunden der Lungenfunktion, pathologischen Laborergebnissen sowie auffälligem Ergebnis der bronchoalveolären Lavage wurde jeweils ein Punkt vergeben. Dabei wurde die Einschätzung der Symptomatik und Befunde der Lungenfunktion als sarkoidoseverdächtig, aus den Arztbriefen übernommen.

Unter den Laborparametern wurden erhöhte Spiegel des Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) oder von Interleukin-2 als auffällig gewertet. Ebenso das Vorliegen einer Leuko- bzw. Lymphopenie oder erhöhte Konzentrationen der Lactatdehydrogenase (LDH) oder Calcium im Serum. In der Zytologie aus bronchoalveolärer Lavage musste ein CD4/CD8-Quotient von mindestens 2,5 vorliegen. Ein auffälliger Röntgentyp wurde mit zwei Punkten bewertet. Zum Einschluss in die statistische Auswertung musste ein Diagnosescore von drei oder mehr erreicht werden. Bei sarkoidoseverdächtiger Leberhistologie erfolgte mangels Spezifität [7]

ebenfalls eine Einstufung anhand des Diagnosescores. Diese Patienten wurden ab einem Scorewert von zwei in diese Untersuchung aufgenommen.

3. Bewegungsprofil

Die Verteilung der Patientenbesuche auf die Fachabteilungen der Medizinischen Klinik I und II wurde untersucht. Dabei konnte anhand der abgerechneten Behandlungsfälle je Organisationseinheit ein Bewegungsprofil erstellt werden. Im Besonderen wurde die Anzahl der Besuche der Lungenambulanz je Patient bestimmt.

4. Geschlechterverteilung

Es wurde die Geschlechterverteilung innerhalb der Gruppe der akuten und chronischen Sarkoidosepatienten untersucht.

5. Altersstruktur

Unter den Patienten wurde das Alter zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung errechnet und in der Zusammenschau der Altersmedian bestimmt.

6. Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum (BZ) eines Patienten erstreckt sich vom ersten erfassten bis zum letzten erfassten Besuch der Medizinischen Klinik. Um eine Verlaufsbeurteilung zu ermöglichen, wurden vor 2006 stattgefunden Besuche erfasst, wenn Patienten im Auswertungszeitraum nur einmal vorstellig waren. Waren bei chronischer Sarkoidose nur zwei Besuche erfasst, musste zum Einschluss in die Verlaufsbeurteilung, ein Mindestabstand von drei Monaten eingehalten werden. Angesichts der dynamischeren Entwicklung der Erkrankung, wurden bei akuten Sarkoidosepatienten, kürzere Gesamtbeobachtungszeiträume akzeptiert.

7. Patienten mit akuter Sarkoidose

7.1. Krankheitsmanifestation

Bei der Beurteilung der Patienten mit akuter Sarkoidose wurde zwischen Patienten in akuter Krankheitsphase, sowie Patienten der Nachbetreuungsphase unterschieden. Patienten wurden der akuten

Phase zugeordnet, wenn die Erstdiagnose ein Jahr oder kürzer zurücklag, und/oder bei den Vorstellungen noch Symptome und/oder Therapiebedürftigkeit bestanden.

7.2. Zeitlicher Abstand zur Erstdiagnose

Differenziert nach Patienten der akuten Krankheitsphase sowie der Nachbetreuungsphase, wurde der zeitliche Abstand zwischen arztbrieflich dokumentierter Erstmanifestation der Erkrankung sowie letzter Visite bestimmt.

7.3. Visiten

Zu den einzelnen Besuchen wurden Angaben zu den Beschwerden des Patienten, aktuelle Laborwerte und eine Untersuchung der Lungenfunktion erfasst. Außerdem wurden Daten zum Röntgentyp gesammelt. Die Auswertung der Daten zu den Patientenbesuchen, wird im Abschnitt über die Patienten mit chronischer Sarkoidose (s.u.) ausführlich erklärt (Symptome, Laborergebnisse, Lungenfunktion, Röntgentyp, Therapie und Verlauf).

8. Patienten mit chronischer Sarkoidose

8.1. Krankheitsmanifestation

Die Organmanifestationen wurden anhand der Angaben in den Arztbriefen erfasst. Dabei wurden verschiedene Organsysteme getrennt erfasst. Bei Patienten mit fehlendem bioptischem Nachweis der Sarkoidose, wurden extrapulmonale Manifestationen als Verdachtsfälle gewertet. In der tabellarischen Aufstellung sind gesicherte Manifestationen sowie Verdachtsfälle, als Gesamtzahl aufgeführt. Die genaue Zahl der Verdachtsfälle ist nachstehend in Klammern angegeben.

8.2. Zeitlicher Abstand zur Erstdiagnose

Die Dauer der Erkrankung seit Erstdiagnose, wurde anhand von Angaben aus Arztbriefen, sowie dem Zeitpunkt des letzten Besuches im Beobachtungszeitraum ermittelt.

8.3. Vortherapie

Angaben zur bisherigen Therapie der Erkrankung, wurden bis zu fünf Jahre vor Beginn des Beobachtungszeitraums zurückverfolgt, d. h. maximal bis in das Jahr 2000. In der tabellarischen Aufstellung zu den angewandten Therapiearten, wurde das jeweils potenteste Medikament aufgeführt.

8.4. Visiten

8.4.1. Symptome

Die klinischen Beschwerden der Patienten wurden anhand von Arztbriefen erfasst und beurteilt. Dabei wurden Symptome als wahrscheinlich sarkoidosebedingt oder als lediglich eventuell sarkoidoseverursacht eingestuft. Die Zuordnung zu letzterer Kategorie erfolgte wenn symptombeeinflussende Nebendiagnosen (siehe Anhang) vorlagen, noch abzuklärende Differentialdiagnosen im Raum standen oder ein für die Sarkoidose untypisches Beschwerdebild vorlag. Im folgenden Abschnitt sind die, für die vorliegenden Daten relevanten klinischen Präsentationsmöglichkeiten der Sarkoidose beschrieben.

Zu den sarkoidosetypischen Allgemeinsymptomen wurden Müdigkeit/Fatigue und Schwäche, das Auftreten von Gewichtsverlust, Nachtschweiß oder verstärktes Schwitzen [5], erhöhte Temperatur, Fieber und Gliederschmerzen gezählt [6]. Ein Gewichtsverlust wurde als wahrscheinlich sarkoidosebedingt gewertet, wenn er im Schub auftrat und ein gewisses Ausmaß erreichte [16].

In der Kategorie Allgemeinzustand wurden mit Angaben zur Belastbarkeit, Zitterigkeit und Schwindel, weitere organsystemübergreifende und unspezifische Beschwerden erfasst.

Als Beschwerden im Sinne einer pulmonalen Sarkoidose, wurden Luftnot mit Belastungsluftnot, Husten sowie thorakale Missempfindungen zusammengefasst [8]. Dabei wurde auch produktiver Husten als wahrscheinlich sarkoidosebedingt gewertet, wenn differentialdiagnostische Erklärungen fehlten. Die thorakalen Beschwerden erfassten eine

Thoraxenge oder -beklemmung und Thoraxschmerzen allgemein [17]. Dabei wurden Angaben eines thorakalen Hitzegefühls oder ähnliche Empfindungen, als lediglich eventuell sarkoidosebedingt gewertet. Schmerzen oder Druckgefühl, die im Bereich der Rippenbogen auftraten, wurden unter der Kategorie allgemeine Schmerzsymptomatik, als Teil der Symptome des Bewegungsapparates (s.u.) erfasst. Unter andere pulmonale Beschwerden wurden Auswurf, Heiserkeit, Giemen [14] und die allgemeine Angabe von Atembeschwerden gewertet.

Innerhalb der Kategorie Bewegungsapparat wurden Gelenkbeschwerden im Sinne von Arthralgien, Steifheit und Schwellung erfasst. Da „wenig ausgeprägte, diffuse Gelenk- und Gliederschmerzen“ [5] zum klinischen Bild der chronischen Sarkoidose gehören können, wurden auch Schmerzen, die außerhalb von Gelenken auftraten, berücksichtigt. Schließlich wurden muskuläre Beschwerden in Form von Schmerzen, Schwäche oder Krämpfen in dieser Kategorie erfasst [25]. Muskuläre Symptome wurden als lediglich eventuell sarkoidosebedingt gewertet, wenn eine entsprechende Organmanifestation nicht bekannt war.

Hautmanifestationen wurden unabhängig von ihrer Morphe zu einer Kategorie zusammengefasst. Darin eingeschlossen waren Erythema nodosum, pernioartige Veränderungen im Bereich des Gesichts, makulopapuläre und plaqueartige Effloreszenzen, Exantheme und Erytheme [1]. Neben Hautveränderungen wurden in dieser Kategorie Weichteilschwellungen, veränderte extrathorakale Lymphknoten sowie Mundtrockenheit erfasst. Hautveränderungen im Rahmen der Sarkoidose kommen mit 25 bis 35% relativ häufig vor [14]. Daher wurden Symptome dieser Gruppe als wahrscheinlich sarkoidosebedingt gewertet, auch wenn keine bekannte Hautbeteiligung vorlag.

Mögliche zentralnervöse Manifestationen der Sarkoidose wurden in neurologische Beschwerden, Kopfschmerz, neuropsychologische und psychiatrische Beschwerden untergliedert. Zu den neurologischen Beschwerden wurden Bewusstseins- und Schlafstörungen,

Sensibilitätsstörungen auch schmerzhafter Art, Paresen sowie Ataxien gerechnet. Bei Patienten mit symptomatischer Neurosarkoidose wurden Lichtempfindlichkeit, Sehstörungen und Visusminderungen ebenfalls den neurologischen Symptomen zugeordnet. Das Auftreten von Kopfschmerz wurde als unspezifisches Symptom gesondert erfasst. Konzentrations- und Gedächtnisstörungen wurden als neuropsychologische Auffälligkeiten gewertet. Reizbarkeit, Persönlichkeitsveränderungen sowie emotionale Auffälligkeiten wurden dem psychischen bzw. psychiatrischen Bereich zugeordnet [10], [14]. Um Beschwerden des neurologischen und psychiatrischen Bereichs als wahrscheinlich sarkoidosebedingt einzuordnen musste ein Verdacht auf, bzw. eine bestätigte Neurosarkoidose bestehen. Ansonsten wurden Symptome als lediglich eventuell sarkoidosebedingt eingeordnet.

Als mögliche okuläre Manifestation wurden Beschwerden wie Augenbrennen, Visusverschlechterung sowie Angaben über Augenentzündungen erfasst [25]. Dabei wurden die Beschwerden als lediglich eventuell sarkoidosebedingt eingeordnet, wenn keine bekannte Augenbeteiligung vorlag. Bei symptomatischer Neurosarkoidose wurden gewisse Beschwerdebilder (s.o.) dem Bereich Neurologie zugeordnet.

Kardiale und gastrointestinale Symptome wurden bei geringer Zahl deskriptiv erfasst.

Um einen Anhalt für die Häufigkeit der einzelnen Beschwerdebilder zu bekommen, wurde die Anzahl der Nennungen von Symptomen einer Kategorie in Bezug zur Gesamtzahl der beurteilten Visiten gesetzt. Die Anzahl der lediglich eventuell sarkoidosebedingten Symptome ist innerhalb der Tabellen in Klammern angegeben.

Aufgrund der lediglich orientierenden klinischen Angaben in den ärztlichen Briefen, war eine Beurteilung des Verlaufes einzelner Symptome nicht möglich.

8.4.2. Labor

Es wurden fünf Laborparameter erfasst. Darunter die Leukozytenzahl, der Lymphozytenanteil, das Angiotensin-Converting-Enzyme, der Wert der Lactatdehydrogenase sowie der Calciumspiegel. Die Laborergebnisse wurden anhand der Grenzwerte des untersuchenden Labors beurteilt. Auffällige Werte, die durch bestehende Nebendiagnosen beeinflusst waren, wurden miterfasst. Die Anzahl der auffälligen und unauffälligen Werte eines Parameters wurde in Bezug zur Gesamtzahl der erhobenen Werte des jeweiligen Parameters gesetzt. In der Verlaufsbeurteilung der Laboruntersuchungen wurde eine Leukozytose oder Hypokalziämie, im Sinne nicht sarkoidosetypischer Veränderungen und damit als nicht pathologisch gewertet. Fehlten einzelne Laborergebnisse, wurden die verbleibenden Werte untereinander verglichen. Dabei wurde qualitativ untersucht, ob Laborparameter sich normalisierten, unverändert blieben bzw., ob zuvor unauffällige Parameter im Verlauf pathologisch ausfielen.

8.4.3. Lungenfunktion

Erfasst wurden Untersuchungen der Vitalkapazität, der Einsekundenkapazität, der totalen Lungkapazität sowie der Diffusionskapazität. Anhand von Sollwertgrenzen [persönliche Mitteilung Prof Schmidt; 09/2008] wurde der Schweregrad der Veränderungen eingeschätzt (Tab. 1).

Zur Verlaufsbeurteilung wurde ein Bewertungsscore entwickelt. Werte im Normbereich erhielten den Punktwert 0. Bei leichten Veränderungen wurde ein Punkt vergeben. Eine leichte Erhöhung der totalen Lungkapazität im Sinne einer obstruktiven Komponente wurde ebenfalls mit einem Punkt bewertet. Um der diagnostischen Empfindlichkeit der Untersuchung Rechnung zu tragen, wurden bereits bei leichter Einschränkung der Diffusionskapazität zwei Punkte vergeben [23]. Werte über 110% in der Diffusionskapazität wurden als normal eingestuft, also mit Null bewertet. Bei der Beurteilung des Verlaufes wurden Schwankungen um bis zu zwei Punkte als leichte Veränderung, Punktwertveränderung von über zwei als deutliche Veränderung

eingestuft. Untersuchungen der Vitalkapazität, deren Ergebnisse über 120% des Sollwertes lagen, wurden, aufgrund eines anzunehmenden Normwertproblems, als fehlende Werte eingestuft. Bei fehlenden Werten wurden die verbliebenen Parameter im Verlauf verglichen.

8.4.4. Röntgentyp

Es wurde der Röntgentyp bei Erstdiagnose der Erkrankung, sowie weitere bildgebende Untersuchungen innerhalb des BZ betrachtet. Die Bewertung erfolgte anhand von vorliegenden radiologischen Befunden. In unklaren Fällen erfolgte eine Nachbeurteilung durch Prof. Schmidt. Zwischen den Untersuchungen musste ein Mindestabstand von drei Monaten liegen. Bei fehlenden Befunden innerhalb des BZ, wurden Radiologiebefunde, die im längsten Fall bis zu neun Jahre vor dem ersten Besuch zurücklagen, akzeptiert. Da bildgebende Untersuchungen häufig zeitlich versetzt zu den Patientenvorstellungen durchgeführt wurden, wurden sie in der Verlaufsauswertung dem nächstliegenden Besuchstermin zugeordnet. Unter den Patienten mit akuter Sarkoidose lagen keine Vergleichsdaten im BZ vor. Zur Verlaufsbeurteilung wurde der Röntgentyp bei Erstmanifestation herangezogen.

8.5. Therapie

Jegliche angegebene immunmodulierende Therapie im BZ wurde erfasst. Darunter fielen Steroide in systemischer, lokaler sowie inhalativer Darreichungsform. Gaben von Azathioprin, Methotrexat (MTX) sowie Cyclophosphamid wurden ebenfalls erfasst. In der tabellarischen Aufstellung der verabreichten Therapien, wurde im Falle einer Kombinationstherapie, das jeweils potenteste der eingesetzten Medikamente eines Patienten gezählt.

8.6. Verlauf

Die Vollständigkeit der Daten zu den einzelnen Patientenbesuchen zeigte sich im Verlauf und insgesamt als sehr heterogen (Tab. 2; Details siehe Anhang S. 67). In der Minderheit von nur neun Patienten mit chronischer Sarkoidose konnten Angaben aller Kategorien, also zu Symptomen, Laboruntersuchungen, Lungenfunktion und Röntgentyp erhoben und

verglichen werden. Bei jeweils 21, 40 bzw. 28 Patienten konnten ein, zwei bzw. drei Parameter verglichen werden (Tab. 2).

Um die Sarkoidosepatienten innerhalb einer großen Vergleichsgruppe belassen zu können, wurde ein vereinfachendes Bewertungssystem innerhalb der einzelnen Kategorien angewandt. Die Befunde einer Kategorie wurden als auffällig oder, dem gegenüberstehend unauffällig eingeordnet. So wurden wahrscheinlich sarkoidosebedingte Symptome, als auffällig bewertet. Wohlbefinden, lediglich eventuell sarkoidoseverursachte Beschwerden sowie Symptome der Kategorie des Allgemeinzustandes wurden als unauffällig eingeordnet. Laborergebnisse wurden als auffällig beurteilt, wenn wenigstens zwei Parameter oder das Angiotensin-Converting-Enzyme pathologisch verändert waren.

Die Lungenfunktionsuntersuchungen wurden anhand des Scores bewertet (Tab. 1). Im Maximum konnten 12 Scorepunkte erreicht werden.

Ergebnisse ab fünf Punkten wurden als auffällig eingestuft. Bei Vorliegen aller vier Parameter, würde dies beispielsweise einer leichten Einschränkung in allen Bereichen entsprechen. In der Literatur [7] sind Vitalkapazität und Diffusionskapazität als sensitivste Parameter beschrieben. War einer dieser Werte im Ergebnis mittelgradig reduziert bzw. deutlich vermindert, also mit zwei bzw. drei Punkten bewertet, wurde dies ebenfalls als auffällig bewertet.

Das Vorliegen eines auffälligen Röntgenbefundes im Sinne eines Röntgentyp von I oder höher, wurde als auffällig eingestuft.

Zu den jeweiligen Besuchszeitpunkten wurden die Bewertungen der einzelnen Kategorien zusammengestellt. Auffälligkeiten in einer Kategorie wurden durch unauffällige Ergebnisse einer anderen Kategorie ausgeglichen. In der Gesamtbewertung wurde ein Patientenbesuch somit als auffällig oder unauffällig im Sinne der Sarkoidose bewertet. Waren auffällig und unauffällig bewertete Kategorien gleich häufig, wurde dies als unklares Ergebnis eingestuft.

Im Verlauf wurde eine Veränderung der Beurteilung von auffällig oder unklar zu unauffällig im Sinne der Sarkoidose, als Besserung gewertet.

Gegensinnige Veränderungen wurden als Verschlechterung eingeordnet. Ebenso konnten die Beurteilung und damit der Verlauf unverändert sein. Dabei wurde jeweils die Bewertung des ersten und letzten Besuches der Patienten verglichen.

8.7. Verlauf und Therapie

Die Verlaufsentwicklung der Patienten mit chronischer Sarkoidose wurde in Bezug zur Behandlung der Patienten gesetzt. Dabei wurde nachvollzogen, ob die Erkrankung sich unter bzw. ohne Therapie verbesserte, verschlechterte oder im Verlauf unverändert blieb.

IV. Ergebnisteil

1. Patientenzahl/Datenumfang

Es wurden Daten von insgesamt 131 Patienten gesammelt. Darunter waren 114 chronisch erkrankte Patienten, sowie eine kleine Gruppe von 17 Patienten mit akuter Sarkoidose. Elf Patienten mit chronischer Sarkoidose, sowie zwei Patienten mit akuter Sarkoidose stellten sich während des BZ lediglich einmal in der Klinik vor. Bei diesen Patienten konnte keine Verlaufsbeurteilung erfolgen.

2. Diagnosestatus

Bei 93 (71%) Patienten war die Diagnose der Sarkoidose mithilfe von Gewebeproben erhärtet worden (Tab. 4). Fünf Patienten zeigten histologische Veränderungen der Leber. Diese Patienten wurden anhand des Diagnosescores(s.u.) eingestuft. Insgesamt wurden 38 Patienten (29%) anhand dieses Diagnosescores in die Untersuchung eingeschlossen.

Darunter erreichten 14 Patienten einen Punktwert von drei und 15 Patienten einen Wert von vier. Ein Punktwert von fünf wurde in sieben Fällen vergeben. Zwei Patienten wurden mit einem Punktwert von zwei sowie sarkoidoseverdächtiger Leberbiopsie in die Untersuchung aufgenommen.

3. Bewegungsprofil/Patientenbetreuung

116 Patienten entsprechend 88,5% wurden innerhalb nur einer Organisationseinheit betreut. Davon entfielen 101 Patienten (77,1%) auf die pneumologische Ambulanz. Stationär wurden Patienten während 18 Aufhalten auf der pulmonologischen Fachstation behandelt. Fünf Besuche der rheumatologischen Fachstation entfielen sämtlich auf akute Sarkoidosepatienten. Einzelne Patienten wurden durch die nephrologische oder allgemeininternistische Station und die Überwachungs- oder Intensivstation versorgt. Zehn Patienten wurden pulmonologisch sowohl ambulant, als auch stationär behandelt. Einzelne Patienten besuchten die Lungenambulanz sowie zusätzlich andere Fachambulanzen, die Notfallambulanz oder internistische Stationen. Von 131 Patienten besuchten 116 die Lungenambulanz. Darunter waren 15 Patienten zusätzlich in anderen Organisationseinheiten vorstellig. Die Mehrzahl von 40 Patienten stellte sich einmalig in der Ambulanz vor. 29 bzw. 23 Patienten kamen zwei- oder dreimalig zur ambulanten Vorstellung. Die übrigen 24 Patienten stellten sich viermal oder häufiger vor.

4. Geschlechterverhältnis

Unter 17 akuten Sarkoidosepatienten waren 13 Patienten und vier Patientinnen. Dies entspricht einem Männeranteil von 76,5% gegenüber 23,5% Frauen. Unter 114 chronischen Fällen fanden sich 62 männliche und 52 weibliche Patienten. Dies entspricht einem Anteil von 54,4% bzw. 45,6% an chronischer Sarkoidose erkrankter Männer und Frauen.

5. Altersstruktur

Bei 102 Patienten mit chronischer Sarkoidose konnte das Alter zum Zeitpunkt des letzten Besuches ermittelt werden. Der jüngste Patient war zu diesem Zeitpunkt 26 Jahre alt. Die älteste Patientin hatte ein Alter von 79 Jahren erreicht. Der Altersmedian lag bei 47 Jahren (Abb. 2). Unter den 15 Patienten mit akuter Sarkoidose war der jüngste Patient zum Zeitpunkt des letzten Besuches 24 Jahre alt. Die älteste Patientin war 56 Jahre alt. Der Altersmedian lag bei 41 Jahren.

6. Beobachtungszeitraum

Unter 103 Patienten mit chronischem Krankheitsbild betrug der längste Beobachtungszeitraum 54 Monate. Der kürzeste Zeitraum lag bei zwei Monaten. Als Mittelwert wurde eine Spanne von 14,3 Monaten errechnet. Der Median lag bei 12,5 Monaten (Abb.3). Der längste Beobachtungszeitraum unter Patienten mit akuter Sarkoidose betrug 33,5 Monate. Der kürzeste Zeitraum umfasste einen Monat. Der Mittelwert lag bei 10,9, der Median bei 9,5 Monaten (Abb.4).

7. Patienten mit akuter Sarkoidose

7.1. Krankheitsmanifestation

Von insgesamt 17 Patienten mit akuter Sarkoidose befanden sich elf Patienten in einer akuten Phase der Erkrankung. Sechs Patienten kamen zur Nachbetreuung (Tab. 9). Als Besonderheit bestand bei einem dieser Patienten ein Zustand nach akuter Sarkoidose, mit magnetresonanztomographisch festgestellter Beteiligung des Herzens.

7.2. Zeitlicher Abstand zur Erstdiagnose

Unter den neun Patienten in akuter Phase der Sarkoidose lag die Diagnose im kürzesten Fall einen Monat, im längsten Fall 24 Monate zurück. Der Median lag bei 11,5 Monaten. Bei den nachbetreuten Patienten, erstreckte sich der Abstand zur Erstdiagnose auf Zeiträume zwischen 48 und 175 Monaten (Abb.5). Als Besonderheit trat bei einer Patientin ein Rezidiv der akuten Sarkoidose auf. Nach einer Erstmanifestation im Alter von 22 Jahren, wurde die Patientin 34 Jahre später erneut symptomatisch.

7.3. Visiten

7.3.1. Symptome

Unter den Patienten mit akuter Sarkoidose bzw. einem Zustand nach Manifestation einer akuten Sarkoidose, konnten klinische Angaben zu 29 von insgesamt 36 Patientenbesuchen gesammelt werden.

Konstitutionelle Symptome

Insgesamt wurden bei zwölf Besuchen (41,3%) Allgemeinsymptome angegeben. Anlässlich von jeweils vier Patientenbesuchen, wurden Müdigkeit oder erhöhte Temperaturen erfasst. Bei drei Vorstellungen wurde eine vermehrte Schweißneigung genannt. Einmalig wurden Gliederschmerzen beschrieben (Tab.10).

Pulmonale Beschwerden

In 27,5% der Besuche der Patienten mit akuter Sarkoidose wurden pulmonale Beschwerden erfasst (Tab. 11). Bei drei Patientenvorstellungen wurde Atemnot berichtet, darunter in einem Fall, als anfallsartig auftretende nächtliche Dyspnoe eher eventuell sarkoidosebedingt. Husten wurde bei vier Besuchen beschrieben. Als mögliche thorakale Manifestation wurde einmalig, gelegentliches links thorakales Stechen angegeben.

Beschwerden des Bewegungsapparates

In nahezu zwei Dritteln (58,5%) aller Besuche, wurden Symptome dieses Bereiches genannt (Tab.12). Bei 13 Besuchen wurden Gelenkbeschwerden beschrieben. In der Mehrzahl handelte es sich um Arthralgien. Schmerzen außerhalb von Gelenken wurden dreimal genannt. Als eher unwahrscheinlich sarkoidosebedingt, wurden bei einer Vorstellung, eine Schwäche der proximalen Skelettmuskulatur unter Steroidtherapie, sowie Krämpfe im Bereich der Hände beschrieben.

Auffälligkeiten von Haut, Weichteilen und Lymphknoten

Anlässlich von sechs Patientenbesuchen (20,7%) wurden auffällige Hautbefunde beschrieben. In der Mehrzahl wurden erythematöse Veränderungen erfasst. Außerdem jeweils einmalig ein Erythema nodosum, rote, schmerzhaft Knötchen sowie eine Vergrößerung vorbestehender Narben. Bei einem weiteren Erythema nodosum

verdächtigen Befund standen differentialdiagnostische Überlegungen im Raum.

Ophthalmologische Beschwerden

Eine Patientin gab im Rahmen der Nachbetreuung, drei Jahre nach Erstmanifestation eines Löfgren-Syndroms, eine Sicca-Symptomatik der Augen an.

Zentral-und periphernervöse Beschwerden

Ein ebenfalls nachbetreuter Patient bot ein Taubheitsgefühl am distalen, lateralen Oberschenkel, ohne Angaben zu weiteren Symptomen.

Wohlbefinden

Das Fehlen von Symptomen wurde bei neun Patientenbesuchen angegeben. Dies entspricht einem Anteil von 31%.

7.3.2. Laborergebnisse

Leukozytenzahl

Insgesamt wurden 32 Untersuchungen ausgewertet (Tab. 13). Davon lagen 62,5 % im Normbereich. Eine Leukopenie lag in einem Viertel der Fälle, eine Leukozytose bei 12,5% der Fälle vor.

Lymphozytenanteil

Insgesamt wurden 28 Untersuchungen erfasst (Tab. 14). Davon lagen 35,7% der Ergebnisse im Normbereich. In 18 Fällen (64,3%) lag eine Lymphopenie vor.

Angiotensin-Converting-Enzyme

Insgesamt wurden 29 Untersuchungen durchgeführt (Tab. 15). 72,4% der Werte lagen im Normbereich. In acht Fällen, entsprechend 27,6% wurde ein erhöhtes ACE gemessen.

Lactatdehydrogenase

Insgesamt wurden 31 Untersuchungen erfasst (Tab. 16). Die LDH lag in 87,1% im Normbereich und war in vier Fällen, entsprechend 12,9%, erhöht. Davon entfielen zwei auffällige Werte von 251 bzw. 302 U/l auf einen Patienten mit Zustand nach MALT Non-Hodgkin Lymphom des Magens und aufgrund dessen erfolgter Chemotherapie. Der zeitliche Abstand der Chemotherapie zum Beobachtungszeitraum ist nicht bekannt.

Calciumspiegel

Insgesamt wurden 32 Untersuchungen erfasst (Tab. 17). 96,9% der Werte lagen innerhalb der Norm. Eine Hypercalciämie lag bei einer Untersuchung vor. Dabei wurde ein grenzwertig erhöhter Calciumspiegel von 2,4 mmol/l bei der ersten Vorstellung des Patienten gemessen. Zwei Wochen zuvor war dieser mit Fieber, Schüttelfrost, und Arthralgie sowie Rötung im Bereich des rechten Sprunggelenkes, im Sinne eines Löfgren Syndroms auffällig geworden. Zwei Monate später mit zwischenzeitlich begonnener Steroidtherapie, lag der Wert bei 2,2 mmol/l.

Veränderung der Laborwerte der akuten Sarkoidosepatienten

Es konnten 18 Laboruntersuchungen im Verlauf verglichen werden (Tab.18). In sechs Fällen blieben die Untersuchungsergebnisse unverändert. Eine Normalisierung von einem oder von zwei Parametern fand sich in fünf bzw. zwei Fällen. Die Verschlechterung eines Wertes kam dreimal, die Verschlechterung zweier Werte, in zwei Fällen vor.

Somit zeigte sich der Verlauf der Laboruntersuchungen in der Mehrzahl unverändert oder verbessert. Eine Verschlechterung kam in 26,8% vor.

7.3.3 Lungenfunktion

Vitalkapazität

Insgesamt wurden 32 Untersuchungen erfasst (Tab. 19). Davon lagen 71,9% im Normbereich. Viermal (12,5%) kam eine leichte Verminderung

der Vitalkapazität vor. Bei fünf Untersuchungen lagen die Ergebnisse über 120% des Sollwertes und wurden daher nicht gewertet.

Einsekundenkapazität

Insgesamt wurden 31 Untersuchungen evaluiert (Tab. 20). 96,8% der Ergebnisse lagen im Normbereich. Leichte Veränderungen kamen nicht vor. Einmalig wurde eine mittelgradig reduzierte Einsekundenkapazität gemessen. Dieser Wert wurde bei einem Patienten mit Löfgren Syndrom und unter, seit kurzem bestehender Steroidtherapie gemessen. Etwa ein Jahr später hatte sich dieser Wert wieder normalisiert.

Totale Lungenkapazität

Insgesamt wurden 31 Untersuchungen ausgewertet (Tab. 21). 19 Ergebnisse lagen im Normbereich. Vier Untersuchungen ergaben eine verminderte, acht Untersuchungen eine erhöhte Vitalkapazität.

Diffusionskapazität

Insgesamt liegen Ergebnisse von 29 Untersuchungen vor (Tab. 22). In der Mehrheit von 15 Fällen (51,7%) war die Diffusionskapazität leicht vermindert. 34,5% der Untersuchungen ergaben ein Ergebnis im Normbereich. In vier Fällen lag die Diffusionskapazität über 110%.

Veränderung der Lungenfunktionswerte der akuten Sarkoidosepatienten

In 17 Fällen konnten Untersuchungen der Lungenfunktion verglichen werden (Tab. 23). In 53% waren die Ergebnisse unverändert. Eine leichte Verbesserung zeigte sich in vier, eine leichte Verschlechterung in drei Fällen. Eine deutliche Verbesserung kam bei oben bereits beschriebenem Patienten vor. Dieser hatte bei Erstvorstellung eine leicht verminderte Vital- und Diffusionskapazität sowie eine mittelgradig reduzierte Einsekundenkapazität von 73,8%. In der Untersuchung der Lungenfunktion ein Jahr später zeigte sich lediglich noch eine verminderte totale Lungenkapazität.

7.3.4. Röntgentyp

Verteilung der Röntgentypen

Insgesamt wurden 20 bildgebende Untersuchungen erfasst. (Tab. 24). Bei Erstmanifestation lag in sechs Fällen Typ I, in sieben Fällen Typ II vor. Im Beobachtungszeitraum lag in zwei Fällen ein unauffälliges Röntgenbild der Lunge vor. Einmal wurde ein Röntgentyp I festgestellt und in vier Fällen lag ein Röntgentyp II vor.

Röntgentyp im Verlauf

Bei vier Patienten konnten Daten zum Verlauf des Röntgentyps gesammelt werden. Eine Verschlechterung um eine Stufe auf einen Typ II kam einmal vor. Eine Verbesserung um eine Stufe auf Typ I bzw. die Normalisierung des Röntgenbilds kam jeweils einmal vor. Die Befunde eines Patienten blieben innerhalb eines Jahres konstant bei einem Röntgentyp II.

7.4. Therapie

Von 15 weiterverfolgten Patienten, standen acht (53,3%) zumindest zeitweise unter Therapie. Sieben Patienten (46,7%) erhielten keine medikamentöse Behandlung. In sechs Fällen wurden systemische Steroide zur Therapie verabreicht (Tab. 25). Darunter bei einem Patienten durchgängig während eines BZ von sieben Monaten. Zwei Patienten wendeten inhalative Steroide an. Darunter war ein nachbetreuter Patient, der diese Therapie im Rahmen einer Pollinosis erhielt.

7.5. Verlauf

Insgesamt konnten 36 Patientenbesuche der Patienten mit akuter Sarkoidose anhand des Bewertungssystems eingestuft werden (Tab. 26). Dabei lagen bei sechs Besuchen alle vier Verlaufsparemeter vor. Bei jeweils 15 Besuchen waren drei bzw. zwei Kategorien Grundlage der Beurteilung. Eine Einschätzung der Erkrankung anhand nur eines Parameters kam nicht vor.

Zu Beginn und Ende des BZ wurden jeweils 15 Patientenbesuche bewertet. Beim ersten Besuch waren zwei Patienten auffällig und sieben

Patienten unauffällig. Sechs Patienten wurden in die Kategorie „unklar“ eingeordnet. Zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung war kein Patient als auffällig und demgegenüber 14 Patienten als unauffällig eingestuft. Bei einem Patienten wurde der letzte Besuch, als unklar bewertet.

Im Rahmen der zwischenzeitlichen Vorstellungen waren zwei Besuche auffällig, drei Besuche unauffällig sowie ein Besuch unklar beurteilt.

Auffällige Besuche kamen nur unter den Patienten in akuter Krankheitsphase vor.

Im Verlauf wurde bei acht Patienten eine Verbesserung festgestellt.

Sieben Patienten zeigten keine Änderung zur ersten Vorstellung. Eine Verschlechterung kam nicht vor (Tab. 27).

8. Patienten mit chronischer Sarkoidose

8.1. Krankheitsmanifestation

65 Patienten hatten eine rein pulmonale Sarkoidose, zwei Patienten eine rein kutane Sarkoidose. 47 Patienten zeigten eine Kombination verschiedener Organmanifestationen. Neben einer Lungenbeteiligung waren Haut, Augen, Lymphknoten und mit 8,8% eine Beteiligung des ZNS relativ häufig (Tab. 28). Als Komplikationen im Rahmen einer pulmonalen Sarkoidose, wurden Zwerchfelllähmung, Horner-Syndrom und Pleurabeteiligung beschrieben. Ein Patient war während Schüben der pulmonalen Sarkoidose mit Sprunggelenksschwellungen auffällig. Die bei einem Patienten erwähnte Phlebitis wurde zu den Hautmanifestationen gezählt. Eine Lymphknotenbeteiligung manifestierte sich in vier Fällen extrathorakal, im Übrigen mediastinal. Eine Speicheldrüsenbeteiligung wurde als Heerfordt-Syndrom beschrieben.

8.2. Zeitlicher Abstand zur Erstdiagnose

Bei 100 Patienten konnten Angaben zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ausgewertet und damit Rückschlüsse auf eine ungefähre Erkrankungsdauer gezogen werden (Abb. 6). Die größte Gruppe von 16 Patienten hatte eine Erkrankungsdauer von vier Jahren. Extremwerte boten ein Patient mit letzter Vorstellung 35 Jahre nach Erstdiagnose, sowie fünf Patienten deren Krankheit seit einem Jahr bekannt war. Der

Median lag bei 7 Jahren. Bei 79 Patienten dauerte die Erkrankung schon länger als drei Jahre.

8.3. Vortherapie

70 von 103 Patienten (69,9%) standen vor Beginn des Beobachtungszeitraumes unter Therapie (Tab. 29). 32 Patienten (31,1%) hatten im Vorfeld keine Therapie erhalten. Bei einem Patienten fehlten Angaben hierzu. Unter 47 Patienten mit systemischen Steroiden als potentestes Medikament waren 23, die dieses länger als ein Jahr einnahmen. In Einzel- und Kombinationstherapie wurden insgesamt 60 von 70 Patienten mit Steroiden therapiert. Inhalative Steroide kamen in acht Fällen als Monotherapie zum Einsatz. Darunter bei fünf Patienten über ein Jahr. In 16 Fällen wurden sie in Kombination mit anderen Medikamenten eingesetzt. Lokale Steroide wurden in zwei Fällen bei Augenbeteiligung und einmal bei sarkoidoseverursachter Rhinitis, neben anderen Therapien eingesetzt. Azathioprin war bei zehn Patienten in der Vorgeschichte angewandt worden. Darunter war die Gabe bei fünf Patienten längerfristig, über zwölf Monate erfolgt. Methotrexat war in allen Fällen schon mehr als ein Jahr verabreicht worden. Ein Patient mit Sarkoidose der Lunge, des Herzens sowie neurologischer Manifestation hatte im Vorfeld neben Methotrexat, Pentoxifyllin erhalten. Genauere Angaben dazu fehlten. Bei zwei Patienten mit pulmonaler Sarkoidose war die MTX-Behandlung aufgrund einer rheumatoiden bzw. nicht näher bezeichneten Arthritis verabreicht worden. Ein Patient mit pulmonaler Sarkoidose und minimal-change Glomerulonephritis in der Vorgeschichte, hatte vor Beginn des BZ Cyclosporin A erhalten.

8.4. Visiten

8.4.1. Symptome

Unter den chronischen Sarkoidosepatienten konnten klinische Angaben zu 158 von insgesamt 242 Patientenbesuchen gesammelt werden.

Konstitutionelle Symptome

Bei 23,4% der Besuche wurden Allgemeinsymptome erfasst. In 17 von 37 Fällen waren diese als lediglich eventuell sarkoidosebedingt eingestuft (Tab. 30). Vorwiegend wurde über Müdigkeit (8,7%), vermehrte Schweißneigung (7%) oder Gewichtsverlust (5,7%) berichtet. Erhöhte Temperaturen kamen bei drei Besuchen vor, darunter einmal wahrscheinlich sarkoidoseverursacht, während eines Schubes.

Allgemeinzustand

Bei 29 Besuchen (18,4%) lagen Angaben zum Allgemeinzustand vor (Tab. 31). In 26 Fällen wurde eine verminderte Belastbarkeit berichtet. Zitterigkeit wurde bei zwei Besuchen eines Patienten mit Lungen- und Lebermanifestation beschrieben. Ein Patient mit Sarkoidose der Lunge und Nasennebenhöhlen, berichtete einmalig ein Schwindelgefühl.

Pulmonale Symptome

Bei 68,3 der Besuche wurden pulmonale Beschwerden beschrieben (Tab. 32). Am häufigsten (38%) wurde Atemnot berichtet. Diese war in 26 von 60 Fällen unsicher sarkoidosebedingt. In diesen Fällen lagen Nebenerkrankungen, wie Herzinsuffizienz, chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen, Adipositas und Infektionen vor. Husten wurde bei 34 (21,5%), der beurteilten Besuche beschrieben. In 16 aus 34 Fällen war dieser Husten lediglich eventuell sarkoidoseverursacht. In diesen Fällen lagen ein atypisches Beschwerdebild mit nächtlichem Husten, Infektionen, gastroösophageale Refluxbeschwerden o.ä. vor. In geringerem Ausmaß (5,7%) wurden thorakale Beschwerden oder andere pulmonale Beschwerden (3,2%) wie Auswurf, Giemen, Heiserkeit und allgemein Atembeschwerden angegeben.

Beschwerden des Bewegungsapparates und Schmerz

Bei 41 Besuchen (25,9%) wurden Symptome des Bewegungsapparates erfasst (Tab. 33). In den meisten Fällen (15,8%) wurden

Gelenkbeschwerden genannt. Konkret waren in der Mehrzahl Arthralgien beschrieben. Nur in vier Fällen kamen Gelenksteifigkeit oder arthritische Beschwerden vor. Unter den Patienten waren drei mit bekannten Manifestationen am Bewegungsapparat. Ein Patient mit Sarkoidose der Lunge, Augen, ZNS sowie Arthritis und Myositis im Rahmen der Erkrankung, berichtete bei einem Besuch über arthritische Beschwerden. Ein weiterer Patient mit Sarkoidose der Lunge, Rhinitis bei nasaler Beteiligung, Hypercalciämien im Verlauf sowie Knochenbeteiligung hatte intermittierend Arthralgien. Ein dritter Patient mit pulmonaler und ossärer Sarkoidose berichtete während eines Besuches über Schmerzen in den Fußgelenken beim Joggen. Nicht gelenkbezogene, allgemeine Schmerzen kamen in 8,9% vor. Darunter war ein Patient mit linksseitigen Flankenschmerzen, welche im Rahmen einer Milzbeteiligung aufgetreten waren. Als mögliche, jedoch unwahrscheinlich sarkoidosebedingte, muskuläre Beschwerden, wurde über ziehende Schmerzen der Muskulatur bzw. Krämpfe im Bereich der Finger berichtet.

Auffälligkeiten von Haut, Weichteilen und Lymphknoten

Bei 12,6% der ausgewerteten Besuche wurden Beschwerden dieses Bereiches erwähnt (Tab. 34). Hautveränderungen waren bei neun Besuchen auffällig. In vier Fällen handelte es sich um exanthematische Bilder. In drei Fällen waren plaqueartige Veränderungen beschrieben. Jeweils einmal wurden fleckige Hautveränderungen des Gesichts und eine Hautrötung genannt. Schwellungen wurden in sieben Fällen berichtet. Diese traten vor allem im Kopf-Halsbereich auf. Einmal wurde eine Schwellung beider Unterschenkel beschrieben. Vergrößerte Lymphknoten wurden bei drei Vorstellungen beschrieben. Ein Patient mit pulmonaler Sarkoidose und einem Zustand nach Hautbeteiligung, litt während eines Schubes neben konstitutionellen Symptomen und Dyspnoe, an einer Mundtrockenheit, damit assoziierter Halsschwellung sowie tastbarem submandibulären Lymphknoten.

Zentral-und periphernervöse Beschwerden

Während 17 Vorstellungen wurden neurologische Beschwerden berichtet (Tab. 35). Dabei bot sich ein vielfältiges Beschwerdebild. Am häufigsten wurden Sensibilitätsstörungen genannt. Zweimal wurden okuläre Beschwerden, wie Visusminderung und Lichtempfindlichkeit erfasst. Ataxien, Paresen und Schlafstörungen kamen ebenfalls, je zweimal vor. Einmalig wurde über reduzierte Vigilanz berichtet. Kopfschmerzen waren nur in einem Fall, bzw. bei drei Vorstellungen eines Patienten mit bekannter Neurosarkoidose beschrieben. In weiteren vier Fällen genannte Kopfschmerzen waren als lediglich eventuell sarkoidoseverursacht eingestuft. Veränderungen aus dem Bereich Neuropsychologie, betrafen in allen sechs Fällen die Konzentrationsfähigkeit der Patienten. Psychisch auffällige Patienten mit Neurosarkoidose, berichteten jeweils über psychische Schwankungen, Reizbarkeit und Persönlichkeitsveränderung. Bei zwei weiteren Patienten genannte Auffälligkeiten, wurden nicht im Zusammenhang mit der Grunderkrankung gesehen.

Ophthalmologische Beschwerden

Es wurden sieben Nennungen (4,4%) erfasst, darunter sechs lediglich eventuell sarkoidosebedingte Beschwerden. Dabei wurden je zweimalig Augenbrennen und Sehverschlechterungen berichtet. Ebenfalls zweimal wurden entzündliche Veränderungen beschrieben, in einem Fall konkreter als Bindehautentzündung. Ein Patient mit pulmonaler Sarkoidose sowie Verdacht auf okuläre und ZNS- Beteiligung, berichtete bei einem Besuch über Schmerzen hinter dem linken Auge, Zittergefühl vor den Augen sowie Schwellung der Oberlider.

Herzbeschwerden

Ein Patient gab bei drei Besuchen jeweils Herzklopfen an, ein anderer einmalig Herzrasen. Dabei bestand in beiden Fällen keine bekannte kardiale Manifestation der Sarkoidose.

Gastrointestinale Beschwerden

Ein Patient war bei einem Besuch mit Gewichtsverlust, Dyspnoe, Schmerzen im Bereich des linken Rippenbogens und rezidivierendem Erbrechen auffällig. Bei einem weiteren Patienten mit pulmonaler Sarkoidose, wurde einmalig über intermittierende, teilweise blutige Diarrhoen berichtet.

Hypercalciämie

Bei einer Patientenvorstellung wurden Schwäche, Übelkeit und Erbrechen im Rahmen einer Hypercalciämie berichtet.

Wohlbefinden

Das Fehlen von Symptomen, wurde bei sieben Patientenbesuchen angegeben. Dies entspricht einem Anteil von 4,4%.

8.4.2. Laboregebnisse

Leukozytenzahl

Insgesamt wurden 183 Untersuchungen erfasst (Tab.36). Davon lagen 66,7% der Ergebnisse im Normbereich. Eine Leukopenie bestand in 42 Fällen (23%), eine Leukozytose in 19 Fällen (10,3%).

Lymphozytenanteil

Es liegen Daten zu 167 Untersuchungen vor (Tab. 37). Die Mehrzahl von 111 Werten (66,5%) zeigt eine Lymphopenie. In 31,1% lag das Ergebnis im Normbereich. Bei vier Untersuchungen (2,4%) wurde eine Lymphozytose festgestellt.

Angiotensin-Converting-Enzyme

Insgesamt liegen 153 Untersuchungsergebnisse vor (Tab. 38). Das ACE war bei nahezu einem Fünftel der Untersuchungen (18,3%) erhöht. In der Mehrheit von 81,7% der Werte lag das Ergebnis der Enzymbestimmung im Normbereich.

Lactatdehydrogenase

Insgesamt wurden 175 Werte erfasst (Tab. 39). 87,4% der Ergebnisse lagen im Normbereich. Eine Erhöhung der LDH wurde bei 22 Untersuchungen (12,6%) festgestellt. Zweimal wurden erhöhte Werte von 329 U/l und 281 U/l eines Patienten mit Zustand nach Whipple-Operation miterfasst.

Calciumspiegel

Es liegen 178 Laborwerte vor (Tab. 40). 96,6% der Ergebnisse lagen innerhalb der Norm. In vier Fällen (2,3%) lag eine Hypocalciämie vor. Zweimalig (1,1%) wurde eine Hypercalciämie festgestellt. Darunter war ein erhöhter Wert von 2,9 mmol/l eines Patienten, mit in diesem Zeitraum vorliegendem, primärem Hyperparathyreoidismus. Ein weiterer pathologischer Wert von 2,7 mmol/l, wurde bei einem Patienten mit pulmonaler Sarkoidose sowie Verdacht auf neurologische sowie ophthalmologische Beteiligung gemessen. Bei diesem Patienten waren in der Vorgeschichte rezidivierend Hypercalciämien aufgetreten. Während vier weiteren Vorstellungen lag der Wert im Normbereich.

Veränderung der Laborwerte

Es konnten 94 vergleichende Betrachtungen zu Laboruntersuchungen angestellt werden (Tab. 41). Im Verlauf des Beobachtungszeitraums zeigten sich die Laborwerte in 56 Fällen (59,6%) konstant. In einem vergleichbaren Ausmaß zeigten sich leichte Verbesserungen (20,2%) oder Verschlechterungen (18%) der Ergebnisse. Die Normalisierung zweier Parameter bzw. die Verschlechterung von zwei Laborparametern kam jeweils einmal (1,1%) vor.

8.4.3 Lungenfunktion

Vitalkapazität

Es liegen 215 Untersuchungen zur Vitalkapazität vor (Tab. 42). 57,7% der Ergebnisse lagen innerhalb des Normbereiches. Eine leichtgradig

verminderte Vitalkapazität kam bei fast einem Viertel der Untersuchungen (23,3%) vor. Mittelgradige Verminderungen wurden in 11,2% festgestellt. Stark reduzierte Werte wurden in zehn Fällen (4,6%) gemessen. Bei sieben Untersuchungen lagen die Ergebnisse über 120% des Sollwertes und wurden daher nicht gewertet.

Einsekundenkapazität

Die Einsekundenkapazität wurde in 214 Fällen gemessen (Tab. 43). 50,9% der Ergebnisse lagen im Normbereich. Eine leichte Einschränkung der Kapazität kam bei 23,4% der Untersuchungen, eine mittelgradige Einschränkung bei 17,8% der Untersuchungen vor. Stark reduzierte Werte wurden in 17 Fällen, entsprechend 7,9% gemessen.

Totale Lungenkapazität

Insgesamt wurden 212 Werte erhoben (Tab. 44). Darunter lagen 113 Ergebnisse (53,3%) im Normbereich. Eine verminderte totale Lungenkapazität, kam bei 65 Untersuchungen (30,7%) vor. Deutlich verminderte Werte wurden in 17 Fällen (8%), stark verminderte Werte in vier Fällen (1,9%) gemessen. Eine leichte Erhöhung der totalen Lungenkapazität, kam in 13 Fällen oder 6,1% vor. Deutlich oder stark erhöhte Werte kamen nicht vor.

Diffusionskapazität

Insgesamt konnten 158 Untersuchungen zur Diffusionskapazität der chronischen Sarkoidosepatienten erfasst werden (Tab. 45). In der Mehrheit von 98 Untersuchungen (62%), zeigte sich eine leichte Einschränkung der Diffusion. 29 Ergebnisse (18,4%) lagen im Normbereich. Eine deutlich verminderte Diffusionskapazität lag bei 28 Untersuchungen (17,7%) vor.

Veränderung der Lungenfunktionsergebnisse

Es konnten 114 vergleichende Betrachtungen zur Lungenfunktion angestellt werden (Tab. 46). Im Verlauf zeigte sich in der Mehrheit keine

(51,8%) Veränderung. Eine leichte Verbesserung kam in 25,4% der Fälle, eine leichte Verschlechterung in 17,6% vor. In jeweils drei Vergleichen (2,6%) zeigte sich eine deutliche Verbesserung bzw. Verschlechterung der Untersuchungsergebnisse.

8.4.4. Röntgentyp

Es konnten 75 bildgebende Untersuchungen zum Zeitpunkt der Erstmanifestation erhoben werden (Tab.47). In den meisten Fällen (46,7%) lag ein radiologischer Typ II vor. Ein Übergangsbild II-III wurde in 5,3%, ein definitiver Typ III in 33,4% angegeben. In 12% lag ein Röntgentyp I vor. Das ausgeprägte Bild eines Röntgentyps IV zu Beginn der Erkrankung kam einmal vor. Bei einem Patienten mit Organbeteiligung von Niere, Lunge, Augen und Haut lag initial ein unauffälliges Röntgenbild vor.

Zu den Vorstellungen im Beobachtungszeitraum konnten insgesamt 97 Röntgenuntersuchungen erfasst werden (Tab. 41). Dabei lag in 32% der Fälle ein Typ II und in 26,8% der Fälle ein Typ III vor. Ein Röntgentyp II-III wurde zweimal (2,1%) festgestellt. In 20,6% der Untersuchungen wurde ein unauffälliges Röntgenbild festgestellt, in 10,3% ein Röntgentyp I. Das fibrotische Bild eines Röntgentyps IV lag bei acht Untersuchungen (8,2%) bzw. bei insgesamt sieben Patienten vor.

Röntgentyp im Verlauf

Vergleichsdaten lagen bei 22 Patienten vor (Tab. 48). 18 Patienten zeigten einen konstanten Röntgentyp. In drei Fällen kam es zur Verschlechterung, in einem Fall zu einer Verbesserung des radiologischen Befundes.

8.5. Therapie

Im Beobachtungszeitraum erhielten 53 von 103 Patienten (51,5%) eine medikamentöse Therapie (Tab. 49). 49 Patienten (47,7%) wurden nicht therapiert. Bei einem Patienten fehlten genaue Angaben. 21 Patienten nahmen während des BZ orale Steroide ein. In 18 Fällen erfolgte der

Einsatz als Monotherapie. Davon wurden zehn Patienten durchgängig therapiert. Bei drei Patienten wurden ergänzend inhalative und/oder lokale Steroide eingesetzt. Inhalative Steroide wurden bei 16 Patienten eingesetzt und in einem Fall mit lokalen Steroiden kombiniert. In fünf Fällen war eine durchgängige Therapie bekannt.

Sieben Patienten erhielten Azathioprin. Bei drei Patienten wurde dieses im BZ neu verordnet. Es wurde in sechs Fällen mit systemischen und in einem Fall mit inhalativen Steroiden sowie NSAR kombiniert. Darunter war ein Patient mit rein pulmonaler Sarkoidose sowie ein weiterer Patient mit pulmonaler Sarkoidose und nebendiagnostisch bestehender Colitis ulcerosa sowie p-ANCA Vaskulitis. Extrapulmonale Manifestationen betrafen in den verbleibenden Fällen, in verschiedener Verteilung ZNS, Leber, Niere und Haut.

Sechs Patienten wurden mit Methotrexat therapiert. In vier Fällen erfolgte eine Kombination mit systemischen Steroiden. Methotrexat wurde bei zwei Patienten im BZ neu begonnen. Zwei weitere Patienten erhielten MTX im Rahmen einer Arthritistherapie und wurden gleichzeitig mit systemischen und inhalativen Steroiden behandelt. Die Arthritispatienten ausgenommen, lagen in allen Fällen extrapulmonale Manifestationen der Sarkoidose vor. In zwei Fällen waren ZNS und Herz und in jeweils einem Fall ZNS sowie Nasennebenhöhlen, von der Sarkoidose betroffen.

Cyclophosphamid wurde in Kombination mit systemischen und inhalativen Steroiden bei einem Patienten mit Lungensarkoidose, sowie bestehendem Verdacht auf Augenbeteiligung, rezidivierenden Hypercalciämien in der Vorgeschichte und V.a. Neurosarkoidose eingesetzt.

Dapson wurde bei einem Patienten mit reiner Hautsarkoidose angewandt. Nach Ende des BZ standen 38 Patienten weiterhin unter Therapie. 61 Patienten erhielten keine immunmodulierenden Medikamente. Bei vier Patienten fehlten genauere Angaben.

8.6. Verlauf

Insgesamt konnten 237 Patientenbesuche der Patienten mit chronischer Sarkoidose anhand des Bewertungssystems eingestuft werden (Tab. 50). Es konnten jeweils 101 Patientenbesuche bei erster sowie letzter Vorstellung im BZ, sowie dazwischenliegend weitere 35 Besuche bewertet werden. Die Patientenbesuche bei Erstvorstellung wurden in ähnlicher Häufigkeit als auffällig (42,6%) bzw. unauffällig(39,6%) bewertet. 16,8% der Vorstellungen wurden als unklar eingestuft.

Im Rahmen der letzten Vorstellung im BZ war die Mehrheit von 53,5% der Patienten als unauffällig und lediglich noch ein gutes Viertel(26,7%) der Patienten als auffällig bewertet. Die Anzahl der unklaren Bewertungen blieb mit 18,8% etwa gleich. Unter den insgesamt 35 Zwischenbesuchen waren 45,7% auffällig, 28,6% unauffällig und 25,7% unklar bewertet. Von insgesamt 103 Patienten war in zwei Fällen aufgrund fehlender Daten eine vergleichende Beurteilung nicht möglich. Ein Patient wurde bei einem BZ von nur zwei Monaten und ein weiterer bei rein kutaner Sarkoidose nicht berücksichtigt. Die Zahl der im Verlauf betrachteten Patienten beträgt somit 99 (Tab. 51). Im Vergleich der ersten mit der letzten Vorstellung im BZ wird der Krankheitsverlauf in der Mehrheit von 56 Patienten als unverändert eingestuft. Eine Besserung trat bei 32 Patienten ein. Eine Verschlechterung der Erkrankung zeigte sich in elf Fällen.

8.7. Verlauf und Therapie

Unter den Patienten mit unverändertem klinischen Bild standen 26 (46,4%) unter Therapie. Patienten die sich im Verlauf verbesserten, erhielten in 18 Fällen (53,1%), Patienten die sich verschlechterten, erhielten in vier Fällen(36,4%) eine medikamentöse Behandlung.

V. Diskussion

1. Patientenzahl/Datenumfang

Zur Beantwortung der Fragestellungen flossen schlussendlich Daten von 114 Patienten mit chronischer Sarkoidose ein. Im Rahmen der Verlaufsbeurteilung der Sarkoidose reduziert sich die Patientenzahl auf 99. Innerhalb der kleinen Gruppe von 17 Patienten mit akuter Sarkoidose, sind schlussfolgernde Aussagen kaum möglich. Der Vollständigkeit halber und dem vielfältigen Erscheinungsbild der Sarkoidose geschuldet, sollen sie in dieser Arbeit jedoch nicht fehlen.

2. Diagnosestatus

Mit 71% lag bei einem Großteil der Patienten eine histopathologische Bestätigung der Diagnose vor. In der Mehrzahl der Fälle war die Herkunft der Gewebeprobe unbekannt. Eine Aussage über bevorzugte Methoden zur Probengewinnung kann daher nicht erfolgen. Unter den chronischen Sarkoidosepatienten wurde der Diagnosescore in 26 Fällen von 114 angewandt. Demgegenüber waren 12 von 17 akuten Sarkoidosepatienten per Diagnosescore eingestuft. Dies spiegelt die Möglichkeit, dass bei ausreichend spezifischer Präsentation der akuten Sarkoidose, auf die Entnahme einer Gewebeprobe verzichtet werden kann [17].

3. Bewegungsprofil/Patientenbetreuung

Das Gros der Patientenversorgung wurde mit 266 von 305 Besuchen durch die pulmonologische Fachambulanz geleistet. In der Mehrheit stellten sich Patienten ein- oder zweimalig vor. Eine engmaschigere Betreuung mit mehr als drei Besuchen im Auswertungszeitraum, kam in 47 von 116 Fällen vor. In den wenigen Fällen stationärer Betreuung, entfiel die Mehrheit der Besuche auf die Lungenfachstation. Ebenfalls erwähnenswert ist die rheumatologische, stationäre Betreuung von fünf Patienten mit akutem Krankheitsbild. Der im Vergleich etwas höhere Anteil von Vorstellungen in der nephrologischen Ambulanz erklärt sich durch sechs Vorstellungen eines Patienten mit Nierenbeteiligung. Zwei weitere

Besuche dort entfielen auf einen Patienten mit pulmonaler Sarkoidose, sowie nebendiagnostisch bestehender p-ANCA Vaskulitis.

4. Geschlechterverhältnis

Die Literatur berichtet in den meisten Fällen eine etwas höhere [6] oder ähnliche [11] Erkrankungsrate von Frauen gegenüber Männern. Mit 54,4% der chronischen Patienten waren unter den Würzburger Patienten etwas mehr Männer betroffen. Diese, wenn auch geringe Abweichung, steht im Widerspruch zu gängigen epidemiologischen Daten und kann durch die relativ geringe Gesamtzahl von Patienten erklärt werden.

5. Altersstruktur der Patienten mit chronischer Sarkoidose

Die Sarkoidose ist eine Erkrankung des jüngeren Erwachsenenalters und manifestiert sich in der Mehrzahl zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr [23]. Mehrheitlich wurden Patienten im mittleren Lebensalter gesehen. Mit einem breiten Altersspektrum von 26 bis 79 Jahren zeigt sich, dass sowohl Neuerkrankungen, als auch Patienten im Verlauf betreut werden.

6. Beobachtungszeitraum

In der Mehrzahl der chronischen Fälle wurden Daten über einen Zeitraum von mindestens einem halben Jahr gesammelt. Nur zehn Patienten hatten einen kürzeren Beobachtungszeitraum. In randomisierten Therapiestudien mit oralen Steroiden, wurden Verlaufsuntersuchungen bereits ab drei Monaten durchgeführt [12]. Beim Einsatz zytotoxischer Therapeutika geht man von objektiv beurteilbaren Verbesserungen nach etwa sechs Monaten aus [3]. Die vorliegenden Beobachtungszeiträume machen somit Aussagen zum Verlauf und eventuellen Therapiewirkungen möglich.

7. Patienten mit akuter Sarkoidose

Aufgrund der geringen Patientenzahl von 17, sind schlussfolgernde Aussagen zu den Patienten mit akuter Sarkoidose kaum möglich. Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit liegt auf Patienten mit chronischem Erkrankungsbild. Ein kleiner Überblick zu den Daten und Besonderheiten der Patienten mit akuter Sarkoidose wird im Folgenden dennoch gegeben. Symptomatisch standen bei den Besuchen Beschwerden des

Bewegungsapparates und konstitutionelle Symptome im Vordergrund. In zweiter Reihe folgten pulmonale Beschwerden und dermatologische Auffälligkeiten. Bei etwa einem Drittel der Besuche wurde Wohlbefinden berichtet. Diese Ergebnisse spiegeln den benignen Krankheitsverlauf und die klinischen Beschwerden eines klassischen Löfgren Syndroms [16] gut wider.

Laboranalytisch lagen zu jedem Parameter etwa 30 Untersuchungen vor. Am häufigsten war eine Lymphopenie auffällig. In jeweils einem Viertel der Untersuchungen waren ACE- Werte erhöht und eine Leukopenie vorhanden. Am wenigsten verändert zeigten sich LDH und Calciumspiegel.

Lungenfunktionsanalytisch lag in der Hälfte der Fälle eine leicht verminderte Diffusionskapazität vor. Charakteristisch restriktive Veränderungen [19] im Sinne einer verminderten Vitalkapazität und Totalen Lungkapazität kamen in gut zehn Prozent vor. Auffällig war, dass Untersuchungen der totalen Lungkapazität in einem Viertel der Fälle erhöhte Werte ergaben und damit mehr obstruktive Veränderungen dieses Parameters vorlagen.

Die Ausprägung der röntgenologischen Veränderungen erstreckte sich im Maximum auf einen Röntgentyp II.

Sieben von elf Patienten mit akuter Sarkoidose standen unter Steroidtherapie, darunter erhielt ein Patient inhalative Steroide. Beim letzten Besuch wurden 14 von 15 Patienten als unauffällig bewertet. In der Verlaufsbeurteilung besserten sich acht von 15 Patienten. Dies entspricht dem natürlichen Verlauf der Erkrankung. Auffällige Besuche kamen nur unter Patienten der akuten Phase vor. Ebenso entfielen von acht unklaren Besuchen, fünf auf Patienten in akuter Phase. Dies spricht für die Anwendbarkeit des Instruments der Verlaufsbeurteilung.

8. Patienten mit chronischer Sarkoidose

8.1. Krankheitsmanifestation

Vergleicht man die Häufigkeit befallener Organe mit Daten aus einer großen US-Verlaufsstudie [23], fällt auf, dass Lungen- und Herzbeteiligung

in einem ähnlichen Ausmaß vorliegen. Andere Organmanifestationen an Haut, Auge, Lymphknoten, ZNS, Leber und Milz sind eher unterrepräsentiert. Dies liegt möglicherweise an der Schwerpunktbetreuung internistischer Patienten.

8.2. Zeitlicher Abstand zur Erstdiagnose

„Die Langzeitprognose wird häufig durch die Entwicklung der Erkrankung innerhalb der ersten zwei bis drei Jahre bestimmt“ [19]. Eine bis dahin nicht stattgehabte Remission wird im weiteren Verlauf der Erkrankung immer unwahrscheinlicher. Lediglich ein Fünftel der Patienten befand sich noch innerhalb dieser wegweisenden Phase. Die überwiegende Mehrheit war schon über drei Jahre erkrankt und gehört damit zu den Patienten mit chronischem oder chronisch progressivem Verlauf.

8.3. Vortherapie

Therapienaive Patienten waren mit 31,1%, also einem Drittel der Patienten, in der Minderheit. 60 von 70 Patienten hatten vor Beginn des BZ systemische Steroide erhalten. Als steroidsparende, alternative Therapie kam vor allem Azathioprin zum Einsatz.

8.4. Visiten

8.4.1. Symptome

Konstitutionelle Symptome

Bei 23,4% der Besuche wurden konstitutionelle Symptome erfasst. Dies entspricht der Tendenz einer deutsch-schweizer Studie, die bei 18% der Patienten, Symptome wie Fatigue, Gewichtsverlust oder Nachtschweiß berichten [9]. Andere Literaturangaben berichten höhere Zahlen, bspw. von einem Drittel der Patienten, das unter diesen Beschwerden leidet [16]. Eine holländische Studie ergab, dass 73% der Patienten unter Fatigue leiden. „In dieser Studie war Fatigue, das am weitaus, häufigste Symptom im Vergleich zu Atemnot, Husten, Arthralgien und Thoraxschmerzen“ [9]. Diesem entsprechend, ist unter den Würzburger Patienten Müdigkeit das häufigste Allgemeinsymptom, allerdings in einem wesentlich geringeren Gesamtausmaß

Allgemeinzustand

Klinische Angaben zum Allgemeinzustand der Patienten, die nicht in die Kategorie der klassischen, konstitutionellen Symptomatik fielen, wurden in einem ähnlichen Ausmaß, wie vorherige berichtet. Dabei wurde vor Allem eine verminderte Belastbarkeit angegeben. Ob diese Beschwerden auf eine pulmonale Funktionseinschränkung, eine kardiale Komponente oder immunsystemische Abläufe im Rahmen der Grunderkrankung zurückgehen, lässt sich dabei nicht differenzieren.

Pulmonale Symptome

Beschwerden seitens der Lunge, also Atemnot, Husten und thorakale Schmerzen, waren die insgesamt am häufigsten genannten Symptome. Die Literatur berichtet, dass 30-50% der Patienten pulmonale Beschwerden aufweisen [19]. Betrachtet man die Nennungen wahrscheinlich sarkoidosebedingter, pulmonaler Symptome, kommt man auf 38. Dies entspricht 36,9% und bestätigt die Literaturangabe. Zu Beginn der Erkrankung steht oft ein andauernder, trockener Husten im Vordergrund [21]. Eine Atemnot zeigt sich eher bei fortgeschrittener Ausprägung der Erkrankung [8]. Atemnot war das am häufigsten angeführte pulmonale Symptom. Daraus kann man auf eine gewisse Erkrankungsschwere der Patienten schließen.

Beschwerden des Bewegungsapparates und Schmerz

„Viele Sarkoidosepatienten klagen über Myalgien oder Arthralgien“ [23]. Nach den pulmonalen, standen Beschwerden dieses Bereiches an zweiter Stelle. Am häufigsten wurden Arthralgien genannt. Arthritische Beschwerden kamen nur vereinzelt vor. Diese Relationen decken sich mit Angaben der Literatur, die Arthralgien bei 25-39% [6] oder sogar 70% [15] der Patienten angibt. Arthritiden im Rahmen der chronischen Sarkoidose sind seltener. Es finden sich Zahlen von 0,2% betroffener Patienten [15]. In ihrer absoluten Häufigkeit waren die Symptome des Bewegungsapparates jedoch unterrepräsentiert.

Eine Skelettmuskelbeteiligung der Erkrankung bleibt in den meisten Fällen symptomlos. Bestehen Beschwerden, stehen Myalgien im Vordergrund [23]. Bei den Besuchen wurde häufiger eine unspezifische Schmerzsymptomatik an verschiedensten Lokalisationen angegeben. Es ist durchaus möglich, dass diese Beschwerden durch eine Muskelbeteiligung der Erkrankung mitbedingt waren. Angaben zu spezifisch muskulären Symptomen kamen nur in zwei Fällen vor und ließen ein breites differentialdiagnostisches Feld offen.

Auffälligkeiten von Haut, Weichteilen und Lymphknoten

Spezifische Hauterscheinungen werden in einer Häufigkeit von 10-40% berichtet [1]. Unter den Würzburger Patienten wurde bei 12,6% der Besuche über Hautauffälligkeiten berichtet. Die aufgetretenen Exantheme wurden in ihrer Morphe nur einmal genauer als makuläres Exanthem beschrieben. Ähnlich häufig wurden plaqueartige Veränderungen berichtet. Diese beiden Erscheinungen stellen die beiden häufigsten spezifischen Hautveränderungen der Sarkoidose dar [1] und standen somit auch unter den Würzburger Patienten an erster Stelle. Die relativ geringe Zahl erfasster Beschwerden kann zeigen, dass spezifisch kutane Manifestationen in der Mehrzahl keine Schmerzen o.ä. verursachen [1] und damit häufig sowohl Patient als auch Arzt entgehen. Des Weiteren treten die kutanen Manifestationen eher zu Beginn des Verlaufs der Erkrankung auf [1]. Die vorliegenden Patienten waren jedoch mehrheitlich schon länger erkrankt.

Die erfassten Schwellungen können am ehesten, ebenfalls als kutane Manifestation gewertet werden. Beispielsweise im Sinne subkutaner Veränderungen mit Begleitödem, wie es an der unteren Extremität, als Darier-Roussy Sarkoidose beschrieben ist [20].

Auffällige periphere Lymphknoten werden nach Literaturangaben in bis zu 70% der Patienten gefunden [21]. Andere Autoren berichten von einem Drittel betroffener Patienten [6]. In den vorliegenden Angaben wurde kaum

über Lymphknotenauffälligkeiten berichtet. Dabei ist von einer Untererfassung auszugehen.

Zentral-und peripherenervöse Beschwerden

Bei einem Fünftel der Besuche wurden Symptome dieses Bereiches angegeben. „Die Neurosarkoidose hat, einem Chamäleon gleich, viele Gesichter“ [10]. Ein dementsprechend buntes Bild boten die Würzburger Patienten. Dabei standen Sensibilitätsstörungen an erster Stelle. In zwei Fällen kamen Hypästhesien bzw. Schmerzen im Bereich der Fußsohlen vor. Bei den betroffenen Patienten war eine ZNS-Manifestation nicht bekannt. Das klinische Bild lässt jedoch an die erst kürzlich entdeckte und relativ häufig vorkommende Small Fibre Neuropathie denken [10]. Die Fazialisparese, als häufigste Manifestation der Neurosarkoidose, war in keinem der Besuche beschrieben. Darin bestätigt sich, dass unter Patienten heller Hautfarbe eher zentralnervöse Manifestationen auftreten [21]. Die Beschwerden verteilten sich auf 17 Patienten. Wobei sich 20 von 33 Symptommennungen auf sechs Patienten mit bekannter Neurosarkoidose oder Verdacht auf Neurosarkoidose bezogen. Daran kann man eine gewisse Erkrankungsschwere der betroffenen Patienten ablesen, die wiederholte Besuche notwendig machte. Kopfschmerz und kognitive Dysfunktion gehören zu den häufigen Symptomen der Neurosarkoidose [14] und lagen auch in dieser Untersuchung in einem gewissen Ausmaß vor.

Ophtalmologische Beschwerden

Okuläre Beschwerden wurden nur in wenigen Fällen und mit Ausnahme eines Falles, bei Patienten ohne vorbekannten Verdacht auf Augenbeteiligung berichtet. Dabei ließen die vorliegenden Symptome einen weiten Spielraum an Differentialdiagnosen offen.

„Bei der Hälfte der Patienten mit einer chronischen Sarkoidose kommt es zu einer Siccasymptomatik der Augen“ [23]. Diese wurde in den vorliegenden Daten in nur zwei Fällen berichtet. Dazu mag eine gesondert

fachärztlich ophtalmologische Betreuung der Patienten beitragen. Allgemein verläuft die bei systemischer Sarkoidose häufig vorliegende, chronisch anteriore Uveitis mild und damit auch klinisch weniger auffällig [22].

Herzbeschwerden

Eine kritische, kardiale Organbeteiligung war unter den vorliegenden Patienten nicht beschrieben. Bei Belastung auftretendes Herzklopfen sowie Herzrasen sind unspezifische Beschwerden, die bspw. aufgrund der eingeschränkten Lungenfunktion bei pulmonaler Sarkoidose oder gänzlich unabhängig von der Grunderkrankung bestehen können.

Gastrointestinale Beschwerden

„Eine symptomatische gastrointestinale Beteiligung ist ungewöhnlich“ [20]. Das rezidivierende Erbrechen im vorliegenden Fall, könnte bei gleichzeitigen Schmerzen im Bereich des linken Rippenbogens auf eine den Magen einengende Milzbeteiligung schließen lassen und wäre somit sekundär verursacht. Ein sehr wohl sarkoidosebedingtes Erbrechen kann im Rahmen einer Hypercalciämie auftreten und wurde in den vorliegenden Daten, in einem Fall beschrieben.

8.4.2. Laborergebnisse

Hämatologische Abweichungen, besonders der roten und weißen Linie sind häufig, jedoch nicht diagnostisch [16]. Eine Leukopenie konnte in nahezu einem Viertel der Untersuchungen festgestellt werden. Im Joint Statement der Fachgesellschaften wird die Leukopenie mit einer Häufigkeit von 40% angegeben [16]. Andere berichten von selteneren Veränderungen [23]. Nach der Lymphopenie stellte sie unter den Würzburger Patienten, die zweithäufigste Veränderung dar. Die Lymphozytenzahl lag in 66,5% der Untersuchungen unterhalb des Normbereiches. Dies stellt die häufigste Veränderung des Blutbildes dar und beruht auf einer „Umverteilung von T-Zellen aus dem Blut zu Schauplätzen der Erkrankung“ [21]. Dabei wird in alten Literaturangaben

eine Lymphopenie als Aktivitätszeichen der Erkrankung bewertet [5]. Leuko- und Lymphozytenzahl untersuchen das zelluläre Substrat der Erkrankung. Auch vorliegend waren sie regelmäßig verändert, bleiben aber unspezifische Parameter.

Das Angiotensin-Converting-Enzyme und seine Bedeutung bleiben in der Diskussion. Kritisiert wird die niedrige Sensitivität und Spezifität des Parameters [23]. An anderen Stellen wird ACE als Aktivitätsmarker genannt [16], der im Falle einer Erhöhung eingesetzt werden kann, um den Erkrankungsverlauf zu beurteilen [8]. Vorliegend war der Wert in 18,3% der Untersuchungen erhöht und konnte zur Verlaufsbeurteilung mit eingesetzt werden. Dies entspricht Angaben, die bei chronischer Sarkoidose von 20% erhöhter Werte ausgehen [23].

Angaben zur Bedeutung der Lactatdehydrogenase bei Sarkoidose sind rar. Dieses Enzym kann bei differentialdiagnostisch wichtigen Entitäten, wie der idiopathischen Lungenfibrose oder einer akuten interstitiellen Pneumonie erhöht sein [8]. Als allgemeiner Zellzerfallsparameter können erhöhte Werte auch im Rahmen der entzündlichen Vorgänge bei Sarkoidose vorkommen. Dabei bleibt der Wert unspezifisch. Auffällige Werte wurden bei etwa 10% der Untersuchungen festgestellt und hatten somit eine gewisse Bedeutung.

Am wenigsten häufig konnte ein erhöhter Calciumwert gemessen werden. In nur einem Fall bestand eine Hypercalciämie ohne gleichzeitige, diesen Wert beeinflussende Nebendiagnosen. Neben dem Angiotensin-Converting-Enzym wird ein erhöhter Calciumspiegel als Aktivitätsparameter genannt [16]. Böttger beschreibt, dass Hypercalciämien eher „bei Kranken mit einer schweren, ausgedehnten Sarkoidose“ [5] vorkommen. Bei Verdacht auf neurologische und okuläre Mitbeteiligung der Erkrankung bestätigt sich dies exemplarisch an oben genannten Patienten.

Im Verlauf zeigten sich die Laborergebnisse vor allem konstant oder ohne große Veränderungen und entsprachen somit der Gesamttendenz der Verlaufsbeurteilung(s.u.).

8.4.3. Lungenfunktion

Sind im Röntgen Infiltrate sichtbar, also ab einem Röntgentyp II oder größer, zeigen sich bei 40-80% der Patienten Veränderungen der Lungenfunktion [19]. 51 aus 74 ersten bildgebenden Untersuchungen im BZ ergaben einen Röntgentyp II oder höher. Somit wäre bei etwa der Hälfte der Patienten mit auffälligen Lungenfunktionsergebnissen zu rechnen. Bei Anwendung des Verlaufs Instruments wurden jedoch lediglich 31,8% der Untersuchungen als auffällig eingestuft und zeigten somit geringere Einschränkungen.

Als sensitivster Parameter, werden die Vitalkapazität sowie Diffusionskapazität genannt [6]. Die Diffusionskapazität zeigte sich auch in den vorliegenden Untersuchungen am häufigsten, wenn auch leicht, verändert. Sie war in knapp 80% der Untersuchungen vermindert. Für restriktive Erkrankungen der Lunge ist eine Verminderung des Lungenvolumens charakteristisch. Die Vitalkapazität bzw. totale Lungkapazität waren übereinstimmend in 40% der Untersuchungen auffällig. Dabei standen wiederum leichte, bei der Vitalkapazität auch mittelgradige Veränderungen im Vordergrund.

Obstruktive Veränderungen, beispielsweise der Einsekundenkapazität sowie bronchiale Hyperreaktivität kommen bei 30-50% von Patienten mit Parenchybeteiligung vor ([19]; S.109). Dementsprechend war knapp die Hälfte der Untersuchungen der Einsekundenkapazität auffällig. Unter den vorliegenden Untersuchungen standen somit obstruktive Veränderungen, noch vor restriktiven Auffälligkeiten an zweiter Stelle. Dabei kann bemängelt werden, dass die Einsekundenkapazität nur eine grobe Einstufung einer Obstruktion ermöglicht. Ein reduzierter Messwert kann auch bei Vorliegen einer ausgeprägten Restriktion vorkommen. Gängiger wäre die Verwendung des Tiffeneau-Index [13]. Stark reduzierte Lungenvolumina kamen im Maximum in 5% der Untersuchungen vor. Deren Einfluss auf die Gesamtzahlen ist daher als gering zu bewerten. Im Verlauf zeigten die Untersuchungen, wiederum der Tendenz des gesamten Verlaufs entsprechend, in jeweils etwa der Hälfte der Fälle

keine oder nur leichte Veränderungen. Ausgeprägte Veränderungen blieben die Ausnahme.

8.4.4. Röntgentyp

Bei Erstmanifestation der Erkrankung liegt in der Mehrzahl von 45-65% der Patienten ein Röntgentyp I vor. Beteiligungen des Lungenparenchyms werden in 30-40% bzw. bei einem Typ III in 10-15% angegeben [30]. In vorliegender Untersuchung zeigten 64 von 75 Patienten, entsprechend 85,3% einen Röntgentyp zwischen II und III. Der Röntgentyp bei Erstmanifestation hat prognostische Bedeutung, da eine Remission der Erkrankung mit ansteigendem Röntgentyp unwahrscheinlicher wird. So geht man bei einem Röntgentyp II noch von Spontanheilungen von 40-70% der Patienten aus. Bei einem Typ III, ist damit noch in lediglich 10-20% der Fälle zu rechnen [21]. Die vorliegenden Zahlen bestätigen diese prognostische Relevanz des Röntgentyps, indem die initial höheren Röntgentypen unter den später chronischen Patienten, häufiger vorkamen.

Im Beobachtungszeitraum war ein unauffälliges Röntgenbild bei 20,6% der Untersuchungen, und damit relativ häufig vertreten. In der großen Mehrzahl der Fälle wurden die Besuche dieser Patienten als unklar oder unauffällig eingestuft. Einzelne dieser Patienten waren symptomatisch oder zeigten noch leichte Laborveränderungen oder Auffälligkeiten der Lungenfunktion. In einem Fall kam ein schubweise rezidivierender Lungenbefall vor. Dies spiegelt das vielfältige klinische Bild der Sarkoidose wieder. Zum einen die Möglichkeit der Remission. Zum anderen das im Vordergrund stehen einer extrapulmonalen Manifestation der Erkrankung. Dabei kann die Komplexität der Lungenbeteiligung durch eine konventionelle Röntgenuntersuchung des Thorax nur begrenzt erfasst werden. So werden Veränderungen der Atemwege und teilweise interstitielle Veränderungen nicht erfasst, obwohl sie Veränderungen der Lungenfunktion verursachen [30].

Der sonst, am häufigsten vorliegende Röntgentyp I kam nur in 10,3% der Untersuchungen vor. Die Mehrheit der Patienten dieser Untersuchung war

im Beobachtungszeitraum schon länger als drei Jahre erkrankt (s.o.). So mag diese Häufigkeitsverteilung auf der Auswahl von Patienten mit chronischer Sarkoidose beruhen.

Ein Röntgentyp II kam mit 32%, seltener vor als bei Erstmanifestation.

Eine interstitielle Beteiligung, also ein Röntgentyp II oder höher, kam in 69,1% der Untersuchungen vor. In der Literatur wird eine Parenchymbeteiligung bei 25-50% der Patienten angegeben [30]. Fibrotische Bilder kamen in 8,2% vor. Dies deckt sich mit den Häufigkeitsangaben der Literatur [6]. Somit ist innerhalb des Beobachtungszeitraums, die Verteilung der Röntgentypen in Richtung eines unauffälligen Röntgenbefundes sowie eines Röntgentyps von II und III verschoben.

In 22 Fällen konnte der Röntgentyp im Verlauf betrachtet werden. Ähnlich den anderen Verlaufsparemtern, zeigte sich auch hier in der Mehrzahl ein stationärer Verlauf. Leichte Veränderungen kamen bei wenigen Patienten vor.

8.5. Therapie

„Kortikosteroide bleiben der Hauptpfeiler der Therapie“ [12]. Es ist belegt, dass sie Symptome, Röntgentyp und Lungenfunktion verbessern können. Dabei bleibt die Frage nach Veränderung des Langzeitergebnisses offen [12]. Auch vorliegend, waren sie die meisteingesetzte Therapie. Bei 21 von 53 Patienten waren systemische Steroide die Haupttherapie.

Die Datenlage zur Verwendung inhalativer Steroide bei pulmonaler Sarkoidose ist widersprüchlich [2]. Leitlinien empfehlen die Gabe vor allem bei Husten [14]. Bei mehr als einem Drittel der therapierten Patienten wurde davon Gebrauch gemacht. Dabei waren Patienten, welche inhalative Steroide in Kombination mit potenteren Medikamenten erhielten, nicht mitgezählt.

Als alternative oder steroidsparende Therapie können Methotrexat und/oder Azathioprin eingesetzt werden [12]. Vorliegend, wurden sie in allen Fällen als Kombinationstherapie verabreicht. Dabei erfolgte der Einsatz vor allem im Rahmen einer Multiorgansarkoidose und bei einem nicht unerheblichen Teil im Rahmen einer Nebenerkrankung. Cyclophosphamid

wurde einem Patienten mit Verdacht auf Neurosarkoidose verabreicht. Inzwischen liegen erste Therapiestudien zum Einsatz von TNF- α -Blockern vor, wobei die klinische Bedeutung für die Therapie der Sarkoidose noch unklar bleibt [4]. Ihr Einsatz wird bei refraktärer Erkrankung erwogen. Unter den betrachteten Patienten wurde diese Therapie nicht angewandt.

Zum Ende des BZ standen etwas weniger Patienten unter Therapie, was auf einen gewissen Therapieerfolg schließen lässt.

8.6. Verlauf

Ziel dieser Arbeit ist es insbesondere den Krankheitsverlauf der Patienten mit chronischer Sarkoidose abzubilden. In der Mehrheit (63,2%) wurden Besuche als unauffällig oder unklar bewertet. Diese Ergebnisse entsprechen der grundsätzlichen Gutartigkeit der Sarkoidose. „Meist klingt das Krankheitsbild innerhalb von zwei bis fünf Jahren ab“ [23]. In fünf Prozent der Fälle kann sie einen Verlauf nehmen, der zum Tod führt [23]. In der Verlaufsbeurteilung wurden 56,6% der Patienten als unverändert eingestuft. Erstvorstellungen waren häufiger auffällig als der letzte Besuch. Dementsprechend zeigten 32,3% der Patienten eine Besserung und 11,1% eine Verschlechterung.

Eine US-Studie (1994) mit 91 Sarkoidosepatienten ergab in der Nachbeobachtung übereinstimmende Zahlen [16]. In dieser Studie blieben 61% der Patienten stabil, 31% verbesserten sich und 8% zeigten eine Verschlechterung. Dieses günstige Ergebnis wurde darauf zurückgeführt, dass, wie vorliegend, mehrheitlich weiße Patienten in die Studie eingingen.

Eine Studie der British Thoracic Society beobachtete 116 Patienten mit Röntgentyp II oder III für 6 Monate. Die Patienten standen nicht unter Therapie. In der Hälfte der Patienten normalisierte sich der Röntgentyp. Die andere Hälfte der Patienten zeigte einen unveränderten Röntgentyp [16]. Auch hier zeigt sich also in 50% ein konstanter Verlauf.

Eine weitere US-Studie verfolgte 215 Patienten über zwei Jahre. Auch hier blieben Lungenfunktion, Röntgentyp und ein Dyspnoescore, bei den

meisten Patienten unverändert [19]. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen also ein stimmiges Bild von einem mehrheitlich konstanten oder verbesserten Verlauf.

Betrachtet man den Verlauf im Zusammenhang mit erfolgter Therapie, so fällt auf, dass in der Gruppe der Patienten, die sich verschlechterten weniger Patienten therapiert wurden. In den anderen Gruppen stand jeweils etwa die Hälfte der Patienten unter Therapie. Das bestätigt, dass sich die meisten Patienten unter Therapie stabilisieren oder verbessern [16]. Eine differenziertere Aussage ist nicht möglich, da eine Aufschlüsselung nach Therapieagens die Patientengruppen weiter verkleinern würde.

VI. Zusammenfassung

Die Sarkoidose bietet als systemische Erkrankung eine große Vielfalt an Symptomen. Auch unter den Würzburger Patienten standen pulmonale Beschwerden, insbesondere Atemnot an erster Stelle. Arthralgien und andere Beschwerden des Bewegungsapparates kamen in einem Viertel der Besuche vor und waren damit eher unterrepräsentiert. Ähnlich häufig wurden Allgemeinsymptome genannt. Zu deren Häufigkeit finden sich nur sehr divergierende Angaben in der Literatur.

Ebenfalls relativ häufig wurden unspezifische Angaben über Einschränkungen des Allgemeinzustandes insbesondere der Belastbarkeit gemacht. Hautveränderungen waren eher selten beschrieben und Lymphknotenschwellungen kaum. ZNS-Beschwerden kamen in einer großen Bandbreite vor. Das klassische Bild einer Facialisparesie wurde nicht berichtet. Durch eine gewisse Erkrankungsschwere und häufigere Besuche kamen Symptome dieses Bereiches relativ häufig vor.

Ophthalmologische Beschwerden hatten vorliegend wenig Bedeutung. Wobei die Wichtigkeit einer fachärztlichen Betreuung in den Leitlinien betont wird (Joint Statement: ATS, 1999). Kardiale Beschwerden waren unspezifisch und wurden kaum berichtet. Gastrointestinale Beschwerden kamen, der Literatur entsprechend ebenfalls nur anekdotisch vor.

Insgesamt muss beachtet werden, dass die Daten durch eine retrospektive Erhebung erfasst und nur in 65,7% der Besuche verwertbare klinische Angaben vorlagen. Es handelt sich somit nicht um eine gezielte Symptomerfassung. Von einer gewissen Untererfassung ist daher auszugehen. Eine Verlaufsbeurteilung der Symptomentwicklung war nicht möglich.

Laborchemisch zeigten sich vor allem Leukozytenzahl, Lymphozytenanteil sowie das ACE verändert und konnten zur Aktivitätsbeurteilung mit eingesetzt werden. Leuko- und Lymphozytenzahl untersuchen das zelluläre Substrat der Erkrankung und waren in knapp einem Viertel bzw. zwei Drittel der Untersuchungen vermindert. Ein erhöhter ACE-Wert lag, Literaturangaben entsprechend in 18,3% vor.

Im Verlauf zeigten sich die Laborergebnisse vor allem konstant oder ohne große Veränderungen und entsprachen somit der Gesamttendenz der Verlaufsbeurteilung.

Die Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchungen waren weniger auffällig als erwartet. Im Überblick war die Diffusionskapazität der häufigste, veränderte Parameter. Auffälligkeiten der anderen Parameter kamen vor Allem in leichter Ausprägung vor. Von den Erwartungen abweichend, wiesen Parameter etwas häufiger auf eine Obstruktion hin. Im Verlauf zeigten die Untersuchungen, wiederum der Tendenz des gesamten Verlaufs entsprechend, in jeweils etwa der Hälfte der Fälle keine oder nur leichte Veränderungen.

Die Patienten mit chronischer Sarkoidose hatten in 85% einen Röntgentyp von II oder III bei Erstmanifestation der Erkrankung. Dies bestätigt die prognostische Relevanz des initialen Röntgentyps.

Innerhalb des Beobachtungszeitraums war die Verteilung der Röntgentypen in Richtung eines unauffälligen Röntgenbefundes bzw. eines Röntgentyps von II und III verschoben. Ein mit 20% relativ häufig vorliegender, unauffälliger Röntgenbefund spiegelt die Möglichkeiten einer Remission oder möglicherweise im Vordergrund stehender extrapulmonaler Manifestationen wider. Interstitielle Veränderungen und damit ein gewisser Schweregrad der Erkrankung kamen in 70% vor. Darunter lag in 8,2% ein fibrotisches Bild im Sinne eines Röntgentyps IV vor.

Bei 22 Patienten konnte der Röntgentyp im Verlauf betrachtet werden. Den anderen Verlaufsparemtern ähnlich, zeigte sich auch hier in der Mehrzahl ein stationärer Verlauf.

Die Hälfte der Patienten wurde therapiert. Mehrheitlich wurden Steroide, als klassische Therapiemöglichkeit eingesetzt. Bei einem Drittel der Patienten wurden inhalative Steroide angewandt. Eine gewisse Bedeutung, als steroidsparende Alternative hatten Zytotoxika, wie Azathioprin und Methotrexat. Neuartige Therapien kamen nicht zum Einsatz. Zum Ende des BZ standen etwas weniger Patienten unter

Therapie, was auf einen gewissen Therapieerfolg schließen lässt. Der Krankheitsverlauf zeigte sich in der Mehrheit von 56% der Patienten unverändert. In 31% der Fälle zeigte sich eine Verbesserung und in elf Prozent eine Verschlechterung des Krankheitsbildes. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen also ein mit der Literatur übereinstimmendes Bild, eines mehrheitlich konstanten oder verbesserten Verlaufes der Sarkoidose.

Unter den Patienten, die sich im Verlauf verschlechterten hatten weniger eine medikamentöse Therapie erhalten. Das bestätigt, dass Therapie die Sarkoidose stabilisieren oder verbessern kann.

VII. Literaturverzeichnis

- [1] A. Eklund, G. R. (2005). Skin manifestations in sarcoidosis. In *European Respiratory Monograph 32- Sarcoidosis* (S. 150-161).
- [2] Baughman, R., & Lower, E. (2005). Therapy for Sarcoidosis. In *European Respiratory Monograph 32 - Sarcoidosis* (S. 301-315).
- [3] Baughman, R., & Lower, E. (2007). Novel Therapies for Sarcoidosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, S. 128-133.
- [4] Baughman, R., Drent, M., & Kavuru, M. (July 2006). Infliximab Therapy in Patients with Chronic Sarcoidosis and Pulmonary Involvement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, S. 795-802.
- [5] Böttger, D. (1982). *Sarkoidose, Theorie und Praxis*. Leipzig: Barth Verlag.
- [6] Costabel, U. (2001). Sarcoidosis: clinical update. *European Respiratory Journal*, S. 56s-68s.
- [7] Costabel, U., & et al. (2005). Diagnostic approach to sarcoidosis. In *European Respiratory Monograph 32-Sarcoidosis* (S. 259-264).
- [8] D. Kirsten, H. (2001). Die Diagnostik und Differentialdiagnostik der Lungensarkoidose. In *Sarkoidose Up-date 2000* (S. 106-119). Books on Demand GmbH.
- [9] De Vries, J., & Wirnsberger, R. (2005). Fatigue, quality of life and health status in sarcoidosis. In *European Respiratory Monograph 32 - Sarcoidosis* (S. 92-104).
- [10] E. Hoitsma, O. S. (2005). Neurosarcoidosis. In *European Respiratory Monograph 32- Sarcoidosis* (S. 164-187).
- [11] Gribbin, J., Hubbard, R., Le Jeune, I., Smith, C., West, J., & Tata, L. (July 2006). Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax*, S. 980-985.
- [12] Grutters, J., & van den Bosch, J. (2006). Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *European Respiratory Journal*, S. 627-636.
- [13] Herold, G. (2007). *Innere Medizin-Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. Köln: Gerd Herold.
- [14] Iannuzzi, M., Rybicki, B., & Teirstein, A. (22. November 2007). Medical Progress-Sarcoidosis. *New England Journal of Medicine*, S. 2153-65.
- [15] Jansen, T., & Geusens, P. (2005). Sarcoidosis: joint, muscle and bone involvement. In *European Respiratory Monograph 32- Sarcoidosis* (S. 210-219).

- [16]Joint Statement: ATS, E. W. (1999). Statement on Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med Vol 160*, S. 736-755.
- [17]Judson, M. (Januar 2008). Sarcoidosis: Clinical Presentation, Diagnosis, and Approach to Treatment. *The American Journal of the medical sciences*, S. 26-32.
- [18]Kummer, F. (2000). Epidemiologie der Sarkoidose. In *Sarkoidose Up-date* (S. 33-39). Books on Demand GmbH.
- [19]Lynch, J., & White, E. (2005). Pulmonary Sarcoidosis. In *European Respiratory Monograph 32-Sarcoidosis* (S. 105-118).
- [20]Moller, D. (2005). Rare manifestations of sarcoidosis. In *European Respiratory Monograph 32-Sarcoidosis* (S. 233-250).
- [21]Nunes, H., Bouvry, D., Soler, P., & Valeyre, D. (November 2007). Sarcoidosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*.
- [22]Ohara, K., Judson, M., & Baughman, R. (2005). Clinical aspects of ocular sarcoidosis. In *European Respiratory Monograph 32-Sarcoidosis* (S. 188-209).
- [23]R., B., E, L., & W., H. (2008). Sarkoidose. In *Harrisons Innere Medizin-Deutsche Ausgabe-Band 2* (S. 2637-2645). ABW Wissenschaftsverlag.
- [24]Reich, J. M. (July 2003). What is sarcoidosis? *CHEST*, S. 367-371.
- [25]Research, The Foundation for Sarcoidosis. (2009). *Foundation for Sarcoidosis Research*. Abgerufen am 02. März 2011 von http://www.stopsarcoidosis.org/sarcoidosis/FSR_bodybroc.pdf
- [26]Rossmann, M. D., & Kreider, M. E. (2007). Lesson Learned from ACCESS. *Proceedings of the American Thoracic Society Vol. 4*, S. 453-456.
- [27]Shah, L. (2007). Lung Transplantation in Sarcoidosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, S. 134-140.
- [28]Sharma, O. P. (2005). Definition and history of sarcoidosis. In *European Respiratory Monograph 32- Sarcoidosis* (S. 1-12).
- [29]Utz, J., Limper, A., & Kalra, S. (July 2003). Etanercept for the Treatment of Stage II and III Progressive Pulmonary Sarcoidosis. *CHEST*, S. 177-185.
- [30]Verschakelen, J. (2005). Sarcoidosis: imaging features. In *European Respiratory Monograph 32- Sarcoidosis* (S. 265-283).
- [31]Weinberger, S., Rosen, I., Weder, M., & Welte, T. (2009). Störungen der Lungenfunktion. In *Harrisons Innere Medizin- Deutsche Ausgabe- Band 2* (S. 1951-1959). ABW Wissenschaftsverlag.

VIII. Anhang

1. Tabellen

Tabelle 1- Bewertung der Lungenfunktion

Auswertung der Lungenfunktionsanalyse					
	VC*	Score		TLC*	Score
Normal	90-120%	0	Normal	90- 110%	0
Leicht	> 75%	1	Erhöht	> 110%	1
Mittelgradig	> 60%	2	Vermindert	< 90%	1
stark reduziert	< 60%	3	deutlich vermindert	< 75%	2
Normwertproblem	> 120%	kein	stark vermindert	< 60%	3
	FEV-1*	Score		TLCO*	Score
Normal	90-120%	0	Normal	90-110%	0
Leicht	> 75%	1	Leicht	> 60%	2
Mittelgradig	> 60%	2	deutlich vermindert	< 60%	3
stark reduziert	< 60%	3			

*VC=Vitalkapazität; TLC=Totale Lungenkapazität; FEV-1=Einsekundenkapazität; TLCO=Diffusionskapazität

Tabelle 2

Gruppierung der chronischen Sarkoidosepatienten anhand Vergleichsmöglichkeiten	
1 Vergleichsparameter	21
2 Vergleichsparameter	40
3 Vergleichsparameter	28
4 Vergleichsparameter	9
kein Vergleich möglich	4
Patientenzahl	102

Tabelle 3

Patientenzahl	
akute Sarkoidose	17
chronische Sarkoidose	114
Gesamtzahl	131

Tabelle 4

Herkunft der Gewebeproben	
Keine näheren Angaben vorliegend	73
Lymphknoten	9
Lunge	4
Haut	5
Niere	2
Konjunktivalschleimhaut	2
Speicheldrüse	1
Nasenschleimhaut	1

Unter den Lymphknotenproben waren mindestens zwei, extrathorakal entnommen worden.

Tabelle 5

Patientenzahl und Diagnosescore	
K2 mit Leberhistologie	2
K3	14
K4	15
K5	7
Gesamtzahl	38

Tabelle 6

Vorstellungshäufigkeit in der Lungenambulanz	
1 Besuch	40
2 Besuche	29
3 Besuche	23
4 Besuche	13
mehr als 4 Besuche	11
Gesamtzahl der Patienten	116

Tabelle 7

Geschlechterverteilung bei akuter Sarkoidose	Patientenzahl	
	Absolut	in Prozent
Männlich	13	76,5
Weiblich	4	23,5
Patientenzahl	17	100

Tabelle 8

Geschlechterverteilung bei chronischer Sarkoidose	Absolut	in Prozent
Männlich	62	54,4
Weiblich	52	45,6
Patientenzahl	114	100

Tabelle 9

Krankheitsmanifestation der akuten Sarkoidose	
Akute Phase	11
Nachbetreuung	6
Patientenzahl	17

Tabelle 10

Allgemeinsymptome	Absolut	in Prozent
Müdigkeit	4	13,8
Temperaturerhöhung	4	13,8
Schweißneigung	3	10,3
Gliederschmerzen	1	3,4
Gesamtzahl der Nennungen	12	41,3

Tabelle 11

Symptome im Sinne einer pulmonalen Sarkoidose	Absolut	in Prozent
Atemnot	3(1)	10,3
Husten	4	13,8
Thorakale Missempfindungen	1	3,4
Gesamtzahl der Nennungen	8	27,5

Tabelle 12

Beschwerden des Bewegungsapparates	Absolut	in Prozent
Gelenkbeschwerden	13(2)	44,8
Schmerzen in sonstiger Lokalisation	3(1)	10,3
Muskuläre Beschwerden	1(1)	3,4
Gesamtzahl der Nennungen	17	58,5

Tabelle 13

Leukozytenzahl ($\times 10^9/l$)	Absolut	in Prozent
Innerhalb der Norm	20	62,5
Unterhalb des Normbereiches	8	25
Oberhalb des Normbereiches	4	12,5
Gesamtzahl der Untersuchungen	32	100

Tabelle 14

Lymphozytenanteil (in %)	Absolut	in Prozent
Innerhalb der Norm	10	35,7
Unterhalb des Normbereiches	18	64,3
Gesamtzahl der Untersuchungen	28	100

Tabelle 15

ACE (U/l)	Absolut	in Prozent
Innerhalb der Norm	21	72,4
Oberhalb des Normbereiches	8	27,6
Gesamtzahl der Untersuchungen	29	100

Tabelle 16

LDH (U/l)	Absolut	in Prozent
Innerhalb der Norm	27	87,1
Oberhalb des Normbereiches	4	12,9
Gesamtzahl der Untersuchungen	31	100

Tabelle 17

Calcium (mmol/l)	Absolut	in Prozent
Innerhalb der Norm	31	96,9
Oberhalb des Normbereiches	1	3,1
Gesamtzahl der Untersuchungen	32	100

Tabelle 18

Laborverlauf	Absolut	in Prozent
Unverändert	6	33,3
Normalisierung eines Parameters	5	27,8
Normalisierung zweier Parameter	2	11,1
Verschlechterung eines Parameters	3	16,7
Verschlechterung zweier Parameter	2	11,1
Gesamtzahl der Vergleiche	18	100

Tabelle 19

Vitalkapazität (l)	Absolut	in Prozent
Normal	23	71,9
Leicht	4	12,5
Normwertproblem	5	15,6
Gesamtzahl der Untersuchungen	32	100

Tabelle 20

FEV-1 (l)	Absolut	in Prozent
Normal	30	96,8
Leicht	0	0
Mittelgradig	1	3,2
Gesamtzahl der Untersuchungen	31	100

Tabelle 21

TLC (l)	Absolut	in Prozent
Normal	19	61,3
Vermindert	4	12,9
Erhöht	8	25,8
Gesamtzahl der Untersuchungen	31	100

Tabelle 22

Transferfaktor (%)	Absolut	in Prozent
Normal	10	34,5
Leicht vermindert	15	51,7
> 110%	4	13,8
Gesamtzahl der Untersuchungen	29	100

Tabelle 23

Lungenfunktion im Verlauf	Absolut	in Prozent
Unverändert	9	53
leichte Verbesserung	4	23,5
deutliche Verbesserung	1	5,8
leichte Verschlechterung	3	17,7
Gesamtzahl der Vergleiche	17	100

Tabelle 24

Verteilung der Röntgentypen	Erstmanifestation		
	erste BG	zweite BG	
0	0	0	2
I	6	0	1
II	7	3	1
Gesamtzahl der Untersuchungen	13	3	4

Tabelle 25

Therapieart im Beobachtungszeitraum	
systemische Steroide	6
inhalative Steroide	2(1)

Tabelle 26

Bewertung der Patientenbesuche	Besuch			
	Besuch 1	Besuch 2	Besuch 3	Besuch 4
Auffällig	2	2	0	0
Unauffällig	7	2	1	14
Unklar	6	1	0	1
Gesamtzahl der Besuche	15	5	1	15

Tabelle 27

Verlaufsbeurteilung	
Besserung	8
Unverändert	7
Anzahl der Vergleiche	15

Tabelle 28

Organbeteiligung bei chronischer Sarkoidose (n= 114 Patienten)		
Lunge	112	98,2%
Haut	19(4)	16,7%
Auge	12(4)	10,5%
Lymphknoten	11	9,6%
ZNS	10(4)	8,8%
Leber	6	5,3%
Hypercalciämie	5	4,4%
Herz	3(1)	2,6%
Niere	3	2,6%
Nase/Nasennebenhöhlen	3	2,6%
Bewegungsapparat/Knochen	3(2)	2,6%
Milz	1	0,9%
Speicheldrüsen	1	0,9%

Tabelle 29

Details Vortherapie	
Systemische Steroidtherapie	47
Inhalative Steroide	8
Azathioprin*	10
Methothexat*	4
Cyclosporin A*	1
Patientenzahl	70

* Einsatz ausschließlich in Kombinationstherapie

Tabelle 30

Allgemeinsymptome		
	Absolut	Prozent
Müdigkeit/Fatigue	14(7)	8,9
Schweißneigung	11(4)	6,9
Gewichtsverlust	9(4)	5,7
erhöhte Temperatur	3(2)	1,9
Gesamtzahl der Nennungen	37	23,4

Tabelle 31

Allgemeinzustand	Absolut	Prozent
	verminderte Belastbarkeit	26(4)
Zittrigkeit	2	1,3
Schwindelgefühl	1	0,6
Gesamtzahl der Nennungen	29	18,4

Tabelle 32

Symptome im Sinne der pulmonalen Sarkoidose	Absolut	Prozent
	Atemnot	60(26)
Husten	34(16)	21,5
thorakale Missempfindungen	9(4)	5,7
Andere	5	3,2
Gesamtzahl der Nennungen	108	68,3

Tabelle 33

Symptome des Bewegungsapparates und Schmerz	Absolut	Prozent
	Gelenkbeschwerden	25(4)
allgemeine Schmerzsymptomatik	14(8)	8,8
Muskuläre Beschwerden	2(2)	1,3
Gesamtzahl der Nennungen	41	25,9

Tabelle 34

Symptome des Integuments, der Schleimhäute sowie peripherer Lymphknoten	Absolut	Prozent
	dermatologische Effloreszenzen	9(1)
Schwellungen	7(1)	4,4
Lymphknotenauffälligkeiten	3	1,9
Mundtrockenheit	1	0,6
Gesamtzahl der Nennungen	20	12,6

Tabelle 35

Symptome des neurologischen und psychiatrischen Bereiches	Absolut	Prozent
	Neurologie	17(7)
Kopfschmerzen	7(4)	4,4
Neuropsychologische Auffälligkeiten	6	3,8
Psyche	5(2)	3,2
Gesamtzahl der Nennungen	35	22,2

Tabelle 36

Leukozytenzahl ($\times 10^9/l$)	Absolut	In Prozent
Innerhalb der Norm	122	66,7
Unterhalb des Normbereiches	42	23
Oberhalb des Normbereiches	19	10,3
Gesamtzahl der Untersuchungen	183	100

Tabelle 37

Lymphozytenanteil (in %)	Absolut	In Prozent
Innerhalb der Norm	52	31,1
Unterhalb des Normbereiches	111	66,5
Oberhalb des Normbereiches	4	2,4
Gesamtzahl der Untersuchungen	167	100

Tabelle 38

ACE (U/l)	Absolut	In Prozent
Innerhalb der Norm	125	81,7
Oberhalb des Normbereiches	28	18,3
Gesamtzahl der Untersuchungen	153	100

Tabelle 39

LDH (U/l)	Absolut	In Prozent
Innerhalb der Norm	153	87,4
Oberhalb des Normbereiches	22	12,6
Gesamtzahl der Untersuchungen	175	100

Tabelle 40

Calcium (mmol/l)	Absolut	In Prozent
Innerhalb der Norm	172	96,6
Unterhalb des Normbereiches	4	2,3
Oberhalb des Normbereiches	2	1,1
Gesamtzahl der Untersuchungen	178	100

Tabelle 41

Laborverlauf	Absolut	In Prozent
Unverändert	56	59,6
Normalisierung eines Parameters	19	20,2
Normalisierung zweier Parameter	1	1,1
Verschlechterung eines Parameters	17	18
Verschlechterung zweier Parameter	1	1,1
Gesamtzahl der Vergleiche	94	100

Tabelle 42

Vitalkapazität (%)	Absolut	In Prozent
Normal	124	57,7
Leicht	50	23,3
Mittelgradig	24	11,2
Stark reduziert	10	4,6
Normwertproblem	7	3,2
Gesamtzahl der Untersuchungen	215	100

Tabelle 43

FEV-1 (%)	Absolut	In Prozent
Normal	109	50,9
Leicht	50	23,4
Mittelgradig	38	17,8
Stark reduziert	17	7,9
Gesamtzahl der Untersuchungen	214	100

Tabelle 44

TLC (%)	Absolut	In Prozent
Normal	113	53,3
Vermindert	65	30,7
Deutlich vermindert	17	8
Stark vermindert	4	1,9
Erhöht	13	6,1
Gesamtzahl der Untersuchungen	212	100

Tabelle 45

Transferfaktor (%)	Absolut	In Prozent
Normal	29	18,4
Leicht	98	62
Deutlich vermindert	28	17,7
> 110%	3	1,9
Gesamtzahl der Untersuchungen	158	100

Tabelle 46

Lungenfunktion im Verlauf	Absolut	In Prozent
unverändert	59	51,8
leichte Verbesserung	29	25,4
deutliche Verbesserung	3	2,6
leichte Verschlechterung	20	17,6
deutliche Verschlechterung	3	2,6
Gesamtzahl der Vergleiche	114	100

Tabelle 47

Verteilung der Röntgentypen	Erstmanifestation		erste BG		zweite BG	
	Absolut	in Prozent	Absolut	in Prozent	Absolut	in Prozent
	0	1	1,3	16	21,6	4
I	9	12	7	9,5	3	13
II	35	46,7	25	33,8	6	26,1
II-III	4	5,3	2	2,7	0	0
III	25	33,4	19	25,7	7	30,5
IV	1	1,3	5	6,7	3	13
Gesamtzahl der Untersuchungen	75	100	74	100	23	100

Tabelle 48

Bildgebungsverlauf im Beobachtungszeitraum	
keine Veränderung des Röntgentyps	18
Verschlechterung um eine Stufe	3
Verbesserung um eine Stufe	1
Gesamtzahl der Vergleiche	22

Tabelle 49

Therapieart im Beobachtungszeitraum	
Systemische Steroide	21
Inhalative Steroide	16
Azathioprin*	7
Methotrexat*	6
Cyclophosphamid*	1
Dapson	1
Keine Angaben	1
Patientenzahl	53

* Einsatz ausschließlich in Kombinationstherapie

Tabelle 50

Bewertung der Patientenbesuche					
	Besuch 1	Besuch 2	Besuch 3	Besuch 4	Besuch 5
auffällig	43	11	5	0	27
unauffällig	40	8	1	1	54
unklar	17	4	5	0	19
Gesamtzahl der Besuche	101	23	11	1	101

Tabelle 51

Verlaufsbeurteilung	
unverändert	56
Besserung	32
Verschlechterung	11
Anzahl der Vergleiche	99

2. Abbildungen

Abbildung 1 – Verteilung der Patientenbesuche auf die Organisationseinheiten der Medizinischen Klinik

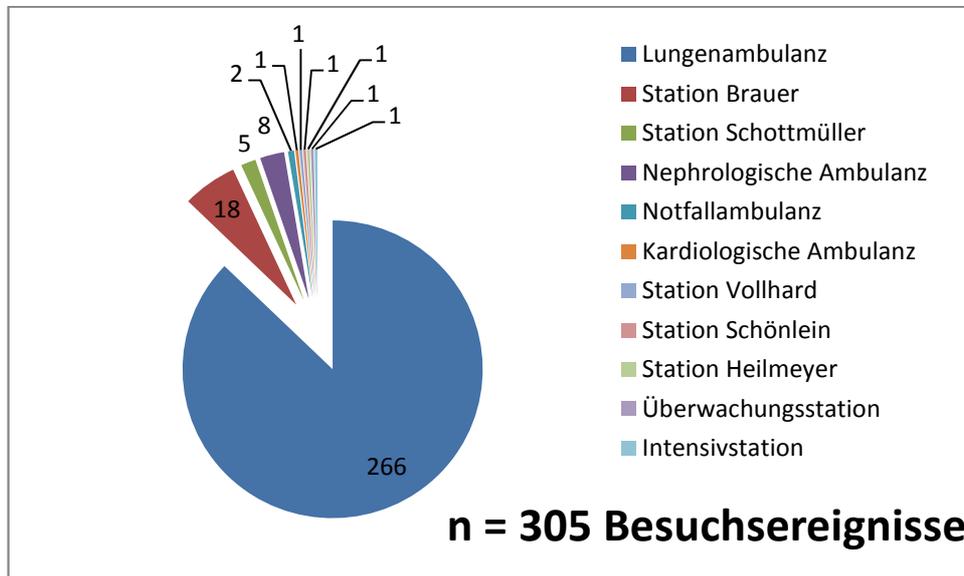


Abbildung 2- Altersstruktur bei chronischer Sarkoidose

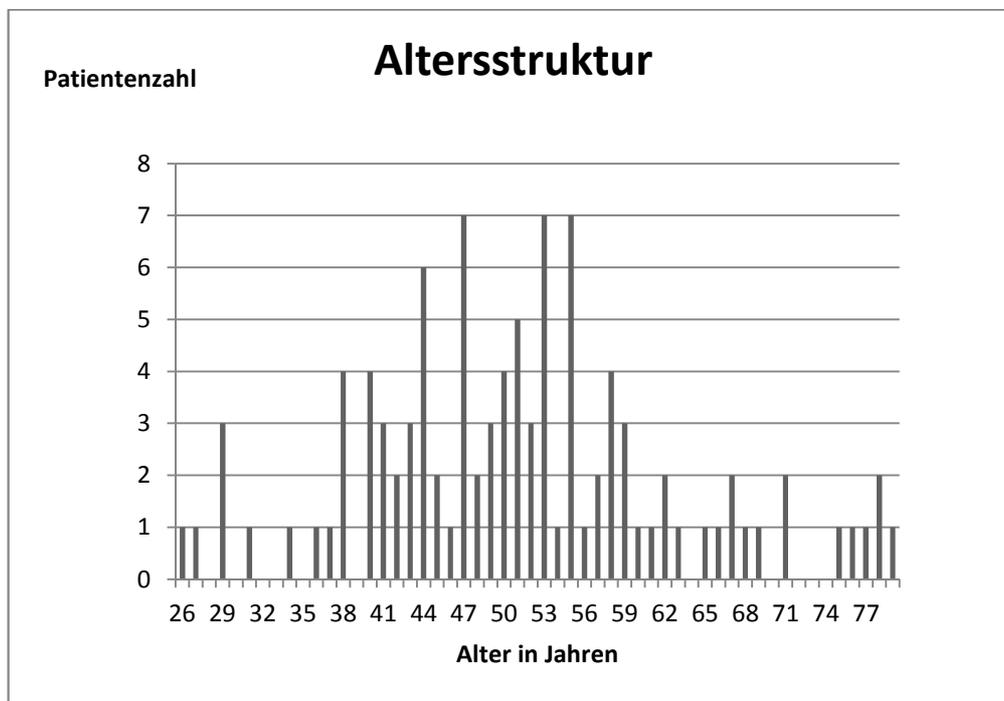


Abbildung 2- Beobachtungszeiträume der Patienten mit chronischer Sarkoidose

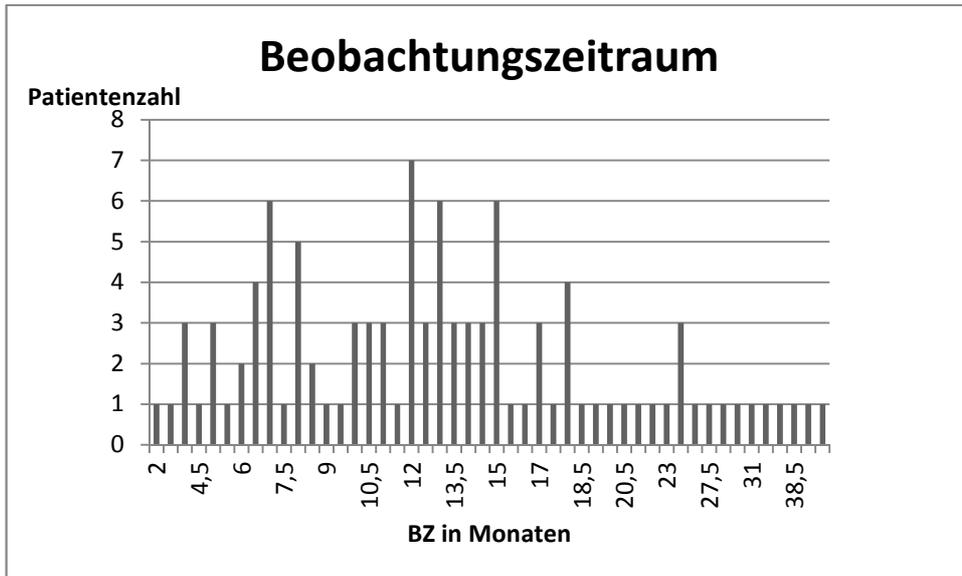


Abbildung 3- Beobachtungszeiträume der Patienten mit akuter Sarkoidose

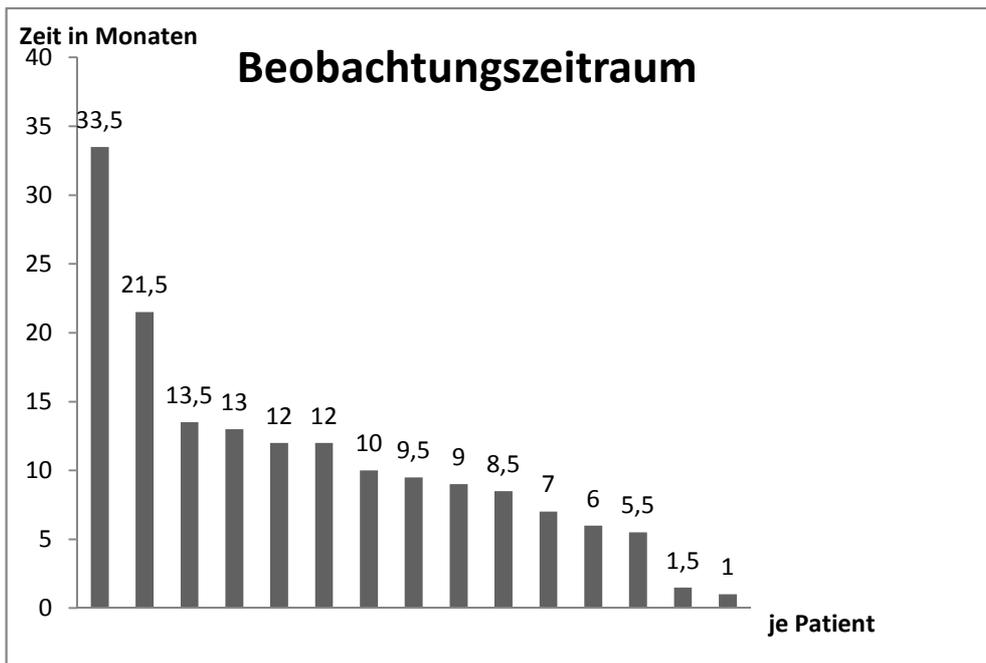


Abbildung 5- Akute Sarkoidose: Zeitlicher Abstand zur Erstdiagnose

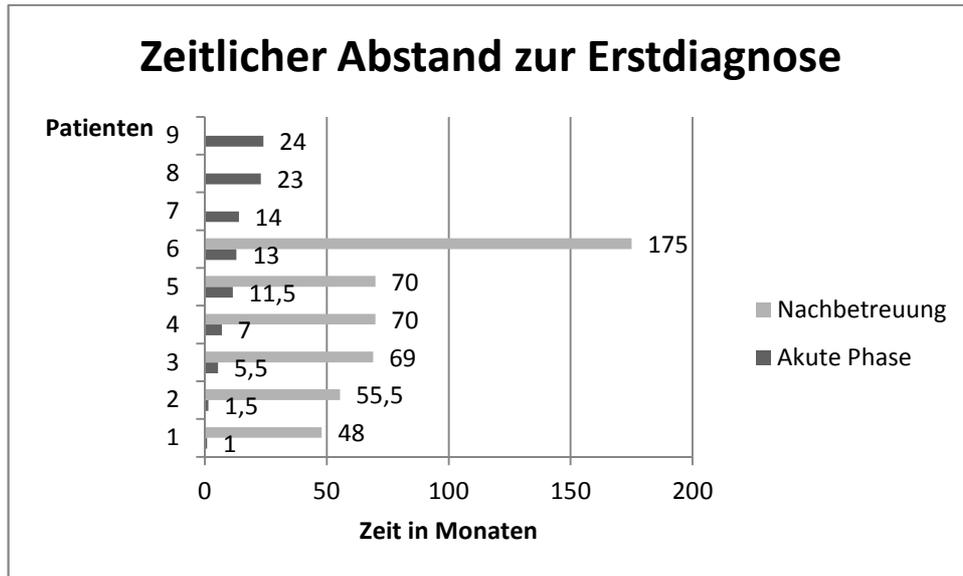
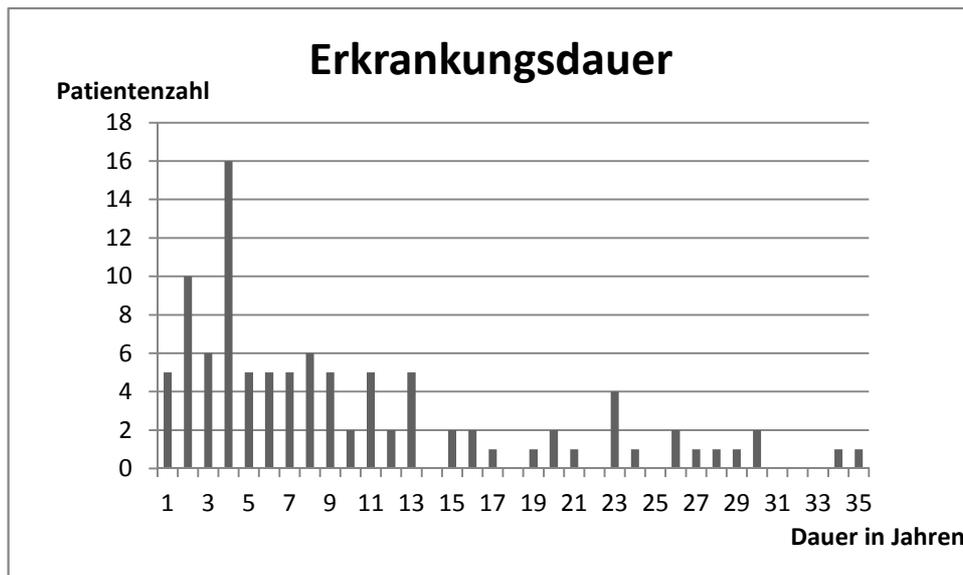


Abbildung 6- Erkrankungsdauer der Patienten mit chronischer Sarkoidose



3. Nebendiagnosen der Patienten mit chronischer Sarkoidose

(in Klammern: Angabe der Patientenzahl bei mehr als einem betroffenen Patienten)

- Atopischer Formenkreis
 - Rhinitis allergica (7)
 - atopisches Ekzem (2)
 - Allergien - nicht näher beschrieben(2)

- Pulmologie
 - Schlafapnoesyndrom (5)
 - Obstruktive Lungenerkrankungen (4)
 - Asthma bronchiale (3)
 - Z.n. Lungentuberkulose
 - V.a. atypische Pneumonie

- Gastroenterologie
 - Sodbrennen/Refluxösophagitis (5)
 - Hepatitis C (Interferontherapie)
 - Leberzirrhose
 - Z.n. Alkohol-Abusus/Whipple-Operation

- Herz-Kreislauf
 - Herzinsuffizienz (4)
 - Pulmonale Hypertonie (tlw. Verdacht) (3)
 - Herzrhythmusstörungen (3)
 - Klappenvitien (2)
 - Arterieller Hypertonus (2)

- Rheumatologie
 - Rheumatoide Arthritis/seronegative Propfarthritis (2)
 - Psoriasis Arthritis
 - p-ANCA Vaskulitis
 - Colitis ulcerosa

- Bewegungsapparat
 - LWS-Syndrom/Bandscheibenvorfall (3)
 - Gonarthrose/Gonalgie (2)

- Endokrinologie
 - Hypothyreose (2)
 - Hyperthyreose
 - Primärer Hyperparathyreoidismus
 - Diabetes mellitus II
 - Osteoporose

- Neoplasien
Non- Hodgkin Lymphom (2)
Seminom des Hodens
Z.n. Melanom

- Nephrologie
Minimal-change Glomerulonephritis

- Neurologie
Karpaltunnelsyndrom
Peroneusparese (traumatisch)
Syringomyelie
Chronisches Schmerzsyndrom

- Psychiatrie
Depressive Erkrankung
V.a. organisch affektive Psychose

- Sonstige
Anämie
Blepharitis

4. Daten zur Verlaufsbeurteilung

Ein Vergleichsparameter	
Lungenfunktion	15
Labor	3
Symptomatik	2
Röntgentyp	1
Patientenzahl	21

Zwei Vergleichsparameter	
Lungenfunktion/Labor	24
Lungenfunktion/Symptomatik	9
Lungenfunktion/Röntgentyp	2
Labor/Symptomatik	5
Patientenzahl	40

Drei Vergleichsparameter	
Lungenfunktion-Labor-Symptomatik	19
Lungenfunktion-Labor-Röntgentyp	5
Labor-Symptomatik-Röntgentyp	3
Lungenfunktion-Symptomatik-Röntgentyp	1
Patientenzahl	28

DANKSAGUNG

Ein herzliches Dankeschön an Professor Schmidt für die flexible und unkomplizierte Betreuung. An Frau Vtelensky und Frau Kretzer für die Hilfe bei der Datenerhebung.

Danken möchte ich auch meiner Familie, Großeltern und Freunden für die ermutigenden Worte und Unterstützung auf dem Weg.

LEBENS LAUF

Jacqueline Scholtka

- Geburt: 21.02.1985 in München
- Schule: 1991-1994 Grundschulen in Fuchsstadt und Markt Erlbach
- 1994-2004 mathematisch-naturwissenschaftliches bzw. sozialwissenschaftliches Gymnasium in Neustadt/Aisch und Elsenfeld am Main
- Abitur: Mai 2004 am Julius-Echter-Gymnasium Elsenfeld
- Leistungsfächer: Französisch und Sozialkunde/ Geschichte
- Studium: Beginn im Oktober 2004 - Julius-Maximilians-Universität Würzburg
- Erstes Staatsexamen: September 2006 - Notendurchschnitt: 1,5
- Famulaturen:
- Gastroenterologie (Kitzingen), Kinder-und Jugendpsychiatrie (Aschaffenburg), Nephrologie (Würzburg), Pulmologie(Uniklinikum Würzburg), Allgemeinmedizin(Prosselsheim)
- Praktisches Jahr: August 2009 - Chirurgie (Kantonsspital Aarau, Schweiz)
- Dezember 2009 – Innere Medizin (eHnv- Yverdon les Bains, Schweiz)
- März 2010 – Allgemeinmedizin (Praxis Dr. Brath, Bad Kissingen)
- Zweites Staatsexamen: November 2010 – Notendurchschnitt: 1,83
- Promotionsstudium: bis einschl. WS 2011/2012
- Assistenzärztin: ab Februar 2012: Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychiatrie Schloss Werneck

