

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. R. Arnold
Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie
Direktor: Prof. Dr. C. F. Vogelmeier

Laborchemische Veränderungen und Organbefall,
insbesondere Blutbildveränderungen und
Splenomegalie
bei Sarkoidose

INAUGURAL-DISSERTATION
Zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Medizin der
Philipps-Universität Marburg vorgelegt

von
Maike Preiss
aus Freiburg

Marburg 2003

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-
Universität Marburg am 04.03.2004, gedruckt mit
Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. B. Maisch

Referent: Prof. Dr. med. U. Köhler

Coreferent: Prof. Dr. med. Renz

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Definition und Histopathologie.....	1
1.2. Historie.....	3
1.2.1. Epidemiologie.....	7
1.2.2. Genetische Disposition.....	10
1.2.3. Ätiologie.....	10
1.3. Klinische Manifestation und Therapie.....	12
1.3.1. Verlaufsformen.....	12
1.3.2. Organmanifestationen.....	13
1.3.3. Laborchemische Diagnostik.....	16
1.3.4. Diagnostische Maßnahmen.....	18
1.3.5. Prognose und Therapie.....	21
1.4. Immunpathogenese.....	22
1.4.1. Immunpathologie der Rezeptoren und Antigene.....	22
1.4.1.1. Rezeptoren der Lungengefäße.....	23
1.4.1.2. Oberflächenantigene (HLA-Moleküle).23	
1.4.1.3. T-Zellrezeptor.....	24
1.4.1.4. Antigene.....	25
1.4.2. Immunpathologie der Zellen.....	26
1.4.2.1. Die T- und B-Zellen.....	27
1.4.2.2. Serummarker der T-Zellaktivierung.....	30
1.4.2.3. Alveolarmakrophagen.....	31
1.4.3. Granulom.....	33
2. Fragestellung	34

Inhaltsverzeichnis

3. Material und Methode.....	35
3.1. Patientenauswahl.....	35
3.2. Fragebogen.....	36
3.2.1. Radiologische Befunde.....	37
3.2.2. Laborbefunde.....	37
3.2.3. Manifestationsformen.....	39
3.2.4. Lymphome.....	39
3.2.5. Dermatologische Befunde.....	39
3.2.6. Durchführung diagnostischer Maßnahmen.....	40
3.2.7. Augenbefund.....	40
3.2.8. Milzbefund.....	41
3.2.9. Leberbefund.....	41
3.3. Auswertung.....	41
4. Ergebnisse.....	42
4.1. Beschreibung des Patientenkollektivs.....	42
4.2. Thoraxbefunde.....	43
4.3. Durchgeführte Diagnostik und Befunde.....	44
4.4. Laborbefunde.....	46
4.4.1. Blutbild.....	46
4.4.2. Differentialblutbild.....	47
4.4.3. Entzündungsparameter.....	48
4.4.4. Interleukin II und ACE-Werte.....	49
4.5. Organmanifestationen.....	50
4.5.1. Blutbildveränderungen und Splenomegalie.....	52

Inhaltsverzeichnis

5. Diskussion.....	53
6. Zusammenfassung.....	62
7. Abkürzungsverzeichnis.....	64
8. Abbildungsverzeichnis.....	66
9. Tabellenverzeichnis.....	67
10. Literaturverzeichnis.....	69
11. Anhang.....	85

1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Häufigkeit von Blutbildveränderungen und Organmanifestationen bei Sarkoidose. Das Interesse an diesem Thema hat eine Patientin geweckt, die sich in der Medizinischen Poliklinik mit einer seltenen Befundkonstellation vorstellt. Die Patientin hat eine ausgeprägte Thrombo- und Leukozytopenie und leidet zusätzlich an einer Hautsarkoidose sowie einer Splenomegalie.

1.1. Definition

Die Sarkoidose ist eine chronische Multisystemerkrankung unbekannter Ursache, die durch eine Ansammlung von T-Lymphozyten und mononukleäre Phagozyten, nichtverkäsenden Epitheloidzellgranulomen und Veränderungen der normalen Gewebearchitektur der betroffenen Organe gekennzeichnet ist [Crystal, RG]. Die T-Zellreaktion bleibt auf die betroffenen Organe beschränkt. Besonders häufig kommt sie in Lunge, Leber, Milz, Lymphknoten, Haut, Knochen, Augen und ZNS vor. Desweiteren zeigen sich Blutbildveränderungen, wie Thrombozytopenie, Leukozytopenie und Anämie in unterschiedlichen Häufigkeiten. Man unterscheidet akute und chronische Verläufe.

Histopathologisch zeigt sich folgendes Bild: Das typische, nicht-verkäsende Sarkoidosegranulom besteht aus einer Epitheloidzellansammlung mit ungeordneten und geordneten Riesenzellen vom Langhans-Typ und einem peripheren Lymphozytenwall. Im Zytoplasma der Riesenzellen finden sich manchmal konchoide und asteroide Einschlusskörperchen. Das Sarkoidosegranulom hat eine auffällige Tendenz zur Fibrosierung.

1.2. Historie

Die Sarkoidose kann jedes Organ betreffen und in jeder Fachdisziplin der Medizin auftauchen. Lange Zeit wurde die Sarkoidose als eine rein dermatologische Erkrankung betrachtet. Um 1900 kam der Gedanke auf, das es sich um eine Systemerkrankung handeln könnte. Die Sarkoidose wurde erstmals von Hutchinson beschrieben.

Jonathan Hutchinson (1828–1913) war ein Arzt, der in mehreren Disziplinen arbeitete. Er bekleidete zahlreiche Ämter, nicht nur in der Dermatologie, sondern auch in der Ophthalmologie, in der Chirurgie und in der Pathologie. Im Januar 1869 stellte sich ein Patient mit einer Hautsarkoidose vor, die sich über zwei Jahre entwickelt hatte. Hutchinson erklärte sich dieses Phänomen als Folge von Gicht, an der der Patient ebenfalls erkrankt war. Der Patient verstarb schließlich an Nierenversagen. Die Krankheitsdauer betrug sechs Jahre. Heute wird ein kausaler Zusammenhang zwischen chronischer Sarkoidose und einem veränderten Kalziumstoffwechsel mit Kalziurie gesehen, was zu einer Nephrokalzinose führen kann. Einen weiteren Fall von Hautsarkoidose veröffentlichte er 1898 in seinem Artikel: „On eruptions which occur in connection with gout. Mortimer's malady“.

Ernst Besnier (1831–1909) war als Dermatologe in Paris tätig und beschrieb 1889 als erster den Lupus pernio in: „Lupus

pernio de la face: synovites fangeuses (scrofulo tuberculeuses) symmetriques des extremities superieures“.

Caesar Boeck (1845–1917) war Leiter der Dermatologie am Riks-Krankenhaus in Oslo. Seine Arbeit „multiple benign sarcoid of the skin“ aus dem Jahre 1899 handelt von der Histologie und der Konsistenz eines Sarkoidosegranuloms. Fortan hieß diese Erkrankung Boeck'sche Sarkoidose. C. Boeck dachte bereits Anfang 1900 an „ein tief in dem Organismus wurzelndes Leiden“, also an eine Systemerkrankung.

Christian Frederick Heerfordt (1871–1953) ein dänischer Ophthalmologe, richtete sein Augenmerk auf eine Akutform der Sarkoidose: nämlich auf eine fieberhafte Uveitis und Parotitis, die mit einer Hirnnervenbeteiligung einhergehen kann. Eine Begleiterscheinung ist eine Pleozytose im Liquor. Da diese auch bei Mumps vorkommt, schrieb er damals diesem Phänomen eine Infektion mit Mumps zu [1909]. Der bei Sarkoidose vorkommende Symptomenkomplex mit Uveitis, Parotitis und Hirnnervenbeteiligung ist nach ihm benannt worden.

Alexander Bittorf (1876–1940) war ein Leipziger Pulmologe, der zusammen mit Erich Kutzinsky (1883–1960), einem Dermatologen aus Breslau, die Krankheitsgeschichte eines 27jährigen Patienten vorstellte. Dieser litt an: pulmonaler Sarkoidose, Lupus pernio, Lymphadenopathie und Splenomegalie [1915]. Beide Ärzte betrachteten die Sarkoidose besonders unter dem Aspekt der pulmonalen

Beteiligung und glaubten, wie auch Boeck, an eine Systemerkrankung.

Jörg Schaumann (1876 – 1940) war Dermatologe in Stockholm. Er favorisierte in seinem Artikel „études sur le lupus pernio et ses rapports avec les sarcoides et la tuberculose“ [1917] die These, daß es sich um eine Systemerkrankung handelt, die ein ausgesprochen vielfältiges, klinisches Bild bieten kann. Er gab der Sarkoidose den Namen Lymphogranulomatosis benigna, um sie vom malignen Hodgkin-Lymphom abzugrenzen [1936].

Ansgar Kveim (1892 – 1966), ein norwegischer Dermatologe, machte 1941 eine interessante Entdeckung: er spritzte Sarkoidosepatienten intradermal sarkoidose-befallenes Lymphknotengewebe. 12 von 13 Patienten reagierten darauf mit einer Impfpapel.

Die Patienten waren zuvor auf Lymphogranuloma venereum und Tuberkulose getestet worden. Diese beiden Erkrankungen lagen bei keinem Patienten vor. Er schloß daraus, daß es sich um eine Reaktion auf ein unbekanntes Agens handelt, welches sich von der Tuberkulose unterscheidet. Louis Siltzbach (1906 – 1980) wiederholte diesen Test mit einer Suspension aus der Milz von Sarkoidosepatienten in einer groß angelegten Studie. Der Name des Testes lautet deswegen auch „Kveim–Siltzbach-Test“ [Hunninghake GW, 1999].

Sven Löfgren (1910 – 1978), ein Mediziner aus Stockholm, war unter anderem am klinischen Bild der akuten Sarkoidose

interessiert. An 113 Patienten beobachtete er 1953 folgende Trias: bilaterale Lymphadenopathie, Erythema nodosum und Arthritis. Diese 113 Sarkoidosefälle waren alle histologisch gesichert worden. Der beschriebene Symptomenkomplex ist nach ihm benannt worden.

1951 wurden zum ersten Mal Kortikosteroide mit großem Erfolg eingesetzt. 1958 führte Wurm die radiologische Einteilung für die Beurteilung der Lungensarkoidose ein. In diesem Jahr fand auch der erste internationale Sarkoidosekongreß in London statt. Diese Treffen wiederholen sich heute alle zwei bis drei Jahre [James DG, 1997].

Die Sarkoidose wurde in einem berühmten Fallbeispiel differentialdiagnostisch in Betracht gezogen. Ludwig van Beethoven (1770-1827) führte eine große Korrespondenz, in der er folgende Symptome und ihre derzeitige Ausprägung beschrieb: seine fortschreitende Ertaubung, den Gewichtsverlust, die Diarrhoe, die Arthralgien und die Bauchschmerzen. Die chronologischen Schilderungen über seinen Zustand ermöglichten Spekulationen über seine Grund- und Begleiterkrankungen und u.a. wurde da auch die Sarkoidose als mögliche Ursache diskutiert [Sharma, P, 1994]!

1.2.1.Epidemiologie

Die Berichte über Inzidenz und Prävalenz dieser Krankheit variieren stark von Land zu Land. Dies mag daran liegen, daß die diagnostischen Kriterien und Möglichkeiten sowie die medizinische Versorgung stark unterschiedlich sind.

Frauen sind weniger häufig betroffen als Männer. Die Krankheit ist bei allen Hauptrassen beschrieben und kommt auf der ganzen Welt vor.

Sowohl in den USA als auch in Europa liegt die Prävalenz bei 1–40/ 100000 Einwohner, in Schweden liegt sie sogar bei 65/ 100000 Einwohner. In den Vereinigten Staaten ist die Mehrzahl der Betroffenen der schwarzen Bevölkerung zugehörig [Newman LS, 1997].

Die Mortalität liegt bei 5% [Reich JM, 1997]. In Deutschland wird die Inzidenz auf 10–12/ 100000 Einwohner und die Prävalenz auf 45/ 100000 Einwohner geschätzt [Kirsten D, 1995].

Die Altersverteilung der Sarkoidosepopulation zeigt einen Peak Ende des dritten, Anfang des vierten Dezenniums, einheitlich für beide Geschlechter. Während die Geschlechterhäufigkeit in der bedeutsamsten Altersgruppe der 20-30jährigen praktisch unterschiedslos ist, entfallen auf einen Mann der Altersgruppe jenseits des 50. Lebensjahres 4,9 Sarkoidosefälle bei Frauen [Scharhoff T, 1993].

In verschiedenen Arbeiten wurde eine erhöhte Inzidenz von Sarkoidose in Verbindung mit Malignomen festgestellt [Rømer FK et al., 1994; Brincker H, 1972]. Dies konnte eine Studie von Rømer FK et al. 1998 in einer retrospektiven Arbeit an 555 dänischen Sarkoidosepatienten nicht bestätigen [Reich JM, 1999].

In der vorliegende Arbeit soll insbesondere auf die Verteilung und Häufigkeit von Blutbildveränderungen und Organmanifestationen bei Sarkoidose eingegangen werden. Leukozytopenien werden in 30%, Anämien in ca. 28%, Lymphozytopenien in 55% beschrieben [Kennedy DM et al., 1992]. Thrombozytopenien treten in ca. 2% auf, wobei bei dieser seltenen Komplikation in der Literatur auch von Todesfälle berichtet wird [Crystal RG, Dickermann JD, 1972; James DG, 1998; Kennedy DM et al., 1992; Knodel AR, 1980; Maycock RL et al., 1963; Lerner AJ, 1990; Lawrence HJ et al., 1985].

Zur Verteilung von Organmanifestationen bei Sarkoidose stellt James in einer Metaanalyse in verschiedenen Teilen der Erde einander gegenüber. Es ergaben sich ähnliche Häufigkeiten. Die Angaben sind in Prozent, nur die Fallzahlen in der ersten Zeile stellen Absolutwerte dar. Das Gesamtkollektiv umfasst 3676 Patienten [James DG, 1992].

Tab. 1. Organbefall und Symptome weltweit (Angaben in %)

	London	Westliche Welt	West-Europa	Kyoto	Griechen-Land
N (%)	818 (100)	3676 (100)	2066 (100)	554 (100)	62 (100)
Frauen	61	57	57	47	71
Schwarze	10	10	1	0	-
< 40 Jahre	74	68	70	80	50
Intrathorakal	88	87	96	99	98
Röntgen-Thorax positiv	52	54	55	75	60
Erythema nodosum	34	17	11	1	25
Hautbefall	18	9	5	4	10
Augen	27	15	4	20	20
Splenomegalie	12	6	1	0	10
Parotitis	6	4	1	1	5
Nervensystem	9	4	1	1	5
Knochenzysten	3	3	3	0.5	0
Kveim-Test positiv	9	78	73	66	60
Tuberkulin-Test negativ	70	64	58	66	60
Hypercalcämie	18	11	12	0	11
Steroidtherapie	42	47	59	30	50
Mortalität	3	2	1	1	3

1.2.2. Genetische Disposition

Laut Fanburg sind weltweit ungefähr 200 Fälle beschrieben, in denen eine familiäre Häufung auftrat. Es gibt Zwillingsstudien, in denen eine größere Häufigkeit der Erkrankung bei eineiigen Zwillingen festgestellt wurde. [Fanburg BL, 1988]. In einer weiteren Studie von Rybicki et al. konnte festgestellt werden, daß Verwandte ersten und zweiten Grades von Sarkoidosepatienten ein erhöhtes Risiko haben, ebenfalls an Sarkoidose zu erkranken [Rybicki BA et al., 2001].

Nach Crystal könnte es sich um eine vererbte Änderung der Gene handeln, die für die Immunreaktion verantwortlich ist, und aus der sich dann eine überschießende T-Helferzellantwort entwickeln kann. Der Fehler könnte auch in einem mangelhaft ausgebildeten T-Suppressorsystem liegen, das die Immunreaktion nicht in gewohnter, adäquater Weise bremst [Crystal RG, 1985].

1.2.3. Ätiologie

Die Ätiologie der Sarkoidose ist bis heute nicht geklärt. Es werden verschiedene Ansätze untersucht und diskutiert. Es liegt bislang kein Beweis für ein Agens vor, das als Ursache für die Sarkoidose in Frage kommt [Wyngaarden et al., 1992; Harrison's principles of internal medicine, tenth edition; Murray et al, 1988]. Man vermutet eine immunologisch und

morphologisch einheitliche Antwort auf verschiedene verursachende und beeinflussende Faktoren [Hüttemann U, 1992].

1.3. Klinische Manifestation und Therapie

1.3.1. Verlaufsformen

Die Erkrankung kann in jedem Organsystem in unterschiedlichen Häufigkeiten vorkommen [Lynch JP et al. , 1998]. Geradezu pathognomisch ist die Diskrepanz zwischen subjektivem Wohlbefinden und der Schwere des objektiven Befundes. Die Krankheit wird in eine akute und in eine chronische Verlaufsform unterteilt.

Zu den akuten Formen, die sich innerhalb von Wochen manifestieren, zählt das Löfgren-Syndrom mit bilateraler Lymphadenopathie, Arthralgie und Erythema nodosum, sowie das Heerfordt-Syndrom mit Iridozyklitis, Parotitis und Fazialisbeteiligung.

Die chronische Verlaufsform ist wenig charakteristisch, zeigt einen schleichenden Beginn und entwickelt sich über Monate. Die Patienten klagen über unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Krankheitsgefühl, Husten, Gewichtsverlust und Fieber.

Die Sarkoidose wird häufig als Zufallsbefund bei einer Routineuntersuchung im Röntgen-Thorax diagnostiziert. Dabei kann der Patient völlig beschwerdefrei sein, trotz nachweisbarer, für die Sarkoidose charakteristischer, morphologischer Veränderungen.

1.3.2. Organmanifestationen

Lunge: Die Lunge ist in 90 % der Fälle beteiligt. Es handelt sich um eine interstitielle Lungenerkrankung, welche die Alveolen, die kleinen Bronchien und die kleinen Blutgefäße betrifft. Eine bihiläre Lymphadenopathie ist häufig.

Die Patienten klagen über eine Belastungsdyspnoe sowie über trockenen Husten. Der Auskultationsbefund bleibt dabei häufig unauffällig.

Die Lungenbeteiligung, die im Röntgen-Thorax sichtbar ist, wird nach der internationalen Einteilung in vier Typen unterteilt:

Typ 0	Normalbefund bei isolierter extrapulmonaler Organsarkoidose
Typ I	Bihiläre Lymphadenopathie
Typ II	Bihiläre Lymphadenopathie mit Lungenbefall
Typ III	Lungenbefall ohne Lymphadenopathie
Typ IV	Lungenfibrose

Lymphknoten: Die intrathorakalen Lymphknoten sind in 90% betroffen [Newman LS, 1997]. Es kommt ein bihilärer und paratrachealer Befall vor. Seltener sind die Lymphknoten im vorderen oder hinteren Mediastinum befallen. Extrathorakale Lymphadenopathien finden sich am Hals und in der Leiste, sowie im Retroperitoneum und im Mesenterium. Die Konsistenz der tastbaren Lymphknoten ist gummiartig, die Palpation nicht schmerzhaft.

Haut: Die Haut ist in 25% der Fälle betroffen. Es existieren verschiedene Manifestationsformen. Im akuten Stadium der Sarkoidose kann sich ein Erythema nodosum mit münzgroßen, roten Knoten zeigen, das sich an den Streckseiten der Unterschenkel und Unterarme lokalisiert.

Die chronische Form heißt Lupus pernio und imponiert durch bläulich-livide Schwellungen, die auch zu oberflächlichen Erosionen an Wangen, Lippen, Ohren, Händen und Knien führen.

Auge: Das Auge ist in etwa 25 % befallen. Die anteriore Uveitis ist häufiger als die posteriore Uveitis. Zusätzlich kann die Bindehaut betroffen sein. Bei Beteiligung der Tränendrüse kann eine Keratokonjunktivitis sicca resultieren.

Oberer Respirationstrakt: Eine Beteiligung der Nasenschleimhäute ist möglich. Prinzipiell können alle anderen Strukturen im Respirationstrakt betroffen sein. Hervorzuheben sind hier z.B. die Tonsillen als lymphatisches Organ.

Knochenmark und Milz: Die Beteiligung des Knochenmarks kommt in 5-14% der Fälle vor. Eine Splenomegalie findet sich in 5-10% der Fälle [Crystal RG, 1985; Lynch JP et al., 1998;]. Diese kann zu einem Hypersplenismus führen. Die vergrößerte Milz nimmt dabei mehr Blutzellen, in erster Linie Erythrozyten und Thrombozyten, auf und sequestriert diese auch vermehrt.

Leber: Die Leber ist, nach der Lunge, mit 60-90%, das am häufigsten betroffene Organ. Der Befall des

Leberparenchyms wird histologisch gesichert. Die Epitheloidzellgranulome liegen meist in den Periportalfeldern. Sind die extrahepatischen Lymphknoten betroffen, wird der Abfluß der Galle aus der Leber gestört. Beide Ursachen führen selten zu funktionellen Veränderungen des Organs.

Niere: Die primäre Nierenbeteiligung ist selten. Die Sarkoidose kann sich isoliert oder in Kombination mit anderen Organen an der Niere manifestieren [Schindlbeck NE et al., Trillo A et al., 1992; Mauer et al., 1995; Cruzado JM et al., 1995].

In 1-2% besteht ein gestörter Kalziumstoffwechsel, der von einem erhöhten Calcitriolspiegel rührt. Dieser unterliegt nicht der PTH-, Phosphat- und 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Selbstregulation. Adams postuliert, daß die mononukleären Phagozyten der Sarkoidosegranulome vermehrt 1,25-Dihydroxyvitamin-D (Calcitriol) produzieren [Adams, JS, 1992].

Das sorgt wiederum für eine überhöhte Kalziumresorption aus dem Darm. Der Körper scheidet das überschüssige Kalzium über die Niere aus. Es resultiert eine Hyperkalziurie, mit oder ohne Hyperkalzämie, die zu Nephrokalzinose und Nephrolithiasis führen kann [Casella FJ et al., 1993; Muther RS et al., 1981]. Das Problem der Hypercalcämie ist auch bei Tuberculose und Berylliose bekannt. Die Genese entspricht der bei Sarkoidose [Meuthen I et al., 1991].

Nervensystem: Alle Strukturen des Nervensystems können beteiligt sein. Man findet am häufigsten eine einseitige

Fazialisparese im Rahmen eines Heerfordt-Syndroms. Der Befall anderer Hirnnerven kann zu Ausfällen des Nervus opticus und des Nervus vestibulocochlearis führen.

Eine chronische Meningitis und raumfordernde Prozesse im Gehirn kommen in 2-7% vor [Lynch JP et al., 1998].

Bewegungsapparat: Knochenläsionen treten in 5% der Fälle auf. Sie betreffen Hand- und Fußknochen. Eine Gelenkbeteiligung ist mit 25% häufiger. Sie tritt in den großen Gelenken auf, verursacht Schmerzen, Schwellungen und Rötungen, und ist von vorübergehendem Charakter.

Herz: Das Herz ist in 5% beteiligt. Die Krankheit ruft Störungen im Reizleitungssystem hervor, was zu einem AV-Block führen kann.

Hormonsystem: Der Befall der Hypothalamus-Hypophysenachse, mit einem Diabetes insipidus und einer Funktionsstörung des Hypophysenvorderlappens, ist selten. Endokrine und exokrine Drüsen und des Gastrointestinaltraktes sind noch seltener betroffen.

1.3.3. Laborchemische Diagnostik

Nach Kennedy werden in 85% der Fälle Veränderungen im Blutbild und im Differentialblutbild, wie Leukozytopenien in >30%, Anämien in ca. 28%, und Lymphozytopenien in 55% gefunden [Kennedy D, 1992]. Thrombozytopenien sind in 1.9% der Fälle beschrieben [Maycock et al., 1963].

Eine Ursache für Veränderungen im Blutbild ist der bereits oben beschriebene Hypersplenismus. Je nach Schwere kommt es zu einem Mangel aller Blutzellen oder einzelner Zellreihen, wie Granulozytopenie und/oder Thrombozytopenie, mit reaktiv-hyperplastischem Knochenmark. Eine massiv vergrößerte Milz kann bis zu einem Drittel des gesamten Erythrozytenvolumens und bis zu 90% der gesamten Thrombozytenmasse sequestrieren [Fefer A, 1985].

Die Manifestation im Knochenmark kann ebenfalls zu hämatologischen Veränderungen wie Anämie, Neutropenie, Eosinophilie und Thrombozytopenie führen, da das blutbildende Knochenmark von Sarkoidosegranulomen verdrängt wird.

Bei Leberaffektionen kann eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase, des Bilirubins und der Aminotransferasen beobachtet werden.

Als Aktivitätsparameter gilt das ACE (ACE=angiotensin-converting-enzyme). Weiter werden der Interleukin-2-Rezeptor und das Lysozym, ein Produkt der Makrophagen, bestimmt. Das ACE gilt als verlässlicher Verlaufsparemeter, der die Granulomlast des Körpers widerspiegelt [Ucar G, 1997]. Der Therapieerfolg kann mit den Aktivitätsparametern kontrolliert werden. Unter Steroidtherapie normalisieren sich die Werte zumeist.

Für die Prognose ist der ACE-Spiegel von Bedeutung. Höhere ACE-Spiegel scheinen gegen eine spontane Remission zu sprechen, die regressiven Verläufe zeigen niedrige Werte, am niedrigsten beim Löfgren-Syndrom [Schmidt M, 1995; Loddenkemper R et al, 1998].

Die Aktivität der Makrophagen und Monozyten lässt sich mit dem Serumspiegel für Neopterin erfassen. Dieses Produkt aus dem Nukleinsäurestoffwechsel aktivierter Makrophagen wird bei allen Aktivierungen des Immunsystems freigesetzt. Es gilt als Verlaufsparemeter für die Entzündung [Müller-Quernheim J, 1996]. Die Gammaglobuline können erhöht und zirkulierende Immunkomplexe nachweisbar sein. Über erniedrigte HDL-Spiegel bei Patienten mit aktiver Sarkoidose wird berichtet [Salazar A, 1997].

1.3.4. Diagnostische Maßnahmen

Die Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen bildet die Grundlage für die Einteilung der Lungensarkoidose. Diese Klassifikation ist international anerkannt.

Durch eine Computertomographie können intrapulmonale Herde, die mediastinal, subpleural oder interstitiell liegen, ebenso objektiviert werden wie extrapulmonale Herde. Dies ist wichtig, wenn man mittels genauer Lokalisierung solcher schwer zugänglicher Herde eine Biopsie für den histologischen Nachweis durchführen möchte.

Die Galliumszintigraphie liefert ein Aktivitätenverteilungsbild. Sie dient als Ergänzung, um die Aktivität und die Ausdehnung der Sarkoidose zu verdeutlichen, und gehört nicht zur Routinediagnostik [Sharma OmP, 1992]. Sie kann zur Diagnose der extrapulmonalen Sarkoidose beitragen [Schönfeld N, et al, 1995].

Die Lungenfunktionsdiagnostik objektiviert den Schweregrad der respiratorischen Beeinträchtigung [Kirsten D, 1998].

Das EKG macht Störungen im Reizleitungssystem sichtbar.

Der Tuberkulintest fällt meist negativ aus. Wurm fand in 21.6% der Fälle einen indifferenten Reaktionsausfall, in 71.9% eine abgeschwächte bzw. negative Hautreaktion und in nur 2% eine erhöhte Tuberkulinempfindlichkeit. Eine verminderte oder aufgehobene Tuberkulinempfindlichkeit als Hinweis auf eine allgemeine Depression der an immunkompetente Zellen gebundene und durch sie ausgelösten allergischen Reaktion vom verzögerten Typ ist zwar charakteristisch für die Sarkoidose, jedoch schließt im Einzelfall eine normale oder erhöhte Tuberkulinempfindlichkeit die Diagnose einer Sarkoidose nicht aus [Siegenthaler, 1992].

Der Kveim-Siltzbach-Test, der durch intrakutane Applikation von Sarkoidosesuspension aus befallenem Gewebe eine Impfpapeln provozieren kann, wird heute selten durchgeführt.

Das Material steht nicht überall zur Verfügung und mit der transbronchialen Biopsie ist dieses Verfahren in den Hintergrund getreten.

Obligat werden im Labor folgende Parameter bestimmt: Blutbild, Differentialblutbild, Leberenzyme, BSG, CRP, Serumkalzium.

Zusätzlich wird das ACE, Interleukin-2-Rezeptor und das Lysozym bestimmt.

Die Bronchoskopie ermöglicht die Schleimhautbiopsie und damit den histologischen Nachweis der Sarkoidose. In gleicher Sitzung kann die BAL (bronchoalveoläre Lavage) angeschlossen werden. Bei Sarkoidose kann typischerweise ein erhöhter Lymphozytenanteil im Sinne einer lymphozytären Alveolitis auftreten. Um diese Alveolitis von anderen abzugrenzen, wird eine Lymphozytensubsetanalyse durchgeführt, die die verschiedenen Lymphozyten identifiziert und ihr Mengenverhältnis zueinander bestimmt. Der T-Helfer/ T-Suppressor-Quotient ist bei der aktiven Sarkoidose erhöht.

Mediastinale Lymphknoten können mit einer Mediastinoskopie erreicht werden. Die thorakoskopisch oder offen entnommene Biopsie ist selten. Andere extrapulmonale Herde können biopsiert werden, wenn der Verdacht auf den Befall eines bestimmten Organs besteht. Suchbiopsien sind nicht sinnvoll. Bei bioptischer Bestätigung gilt, daß der

histologische Befund, der Röntgenbefund und das klinische Bild zusammenpassen müssen. Bei den akuten Formen, wie dem Löfgren- und dem Heerfordt-Syndrom, können in der Regel die bioptischen Methoden entfallen. Eine BAL sollte aber dennoch durchgeführt werden, um eine lymphozytäre Alveolitis zu verifizieren.

1.3.5. Prognose und Therapie

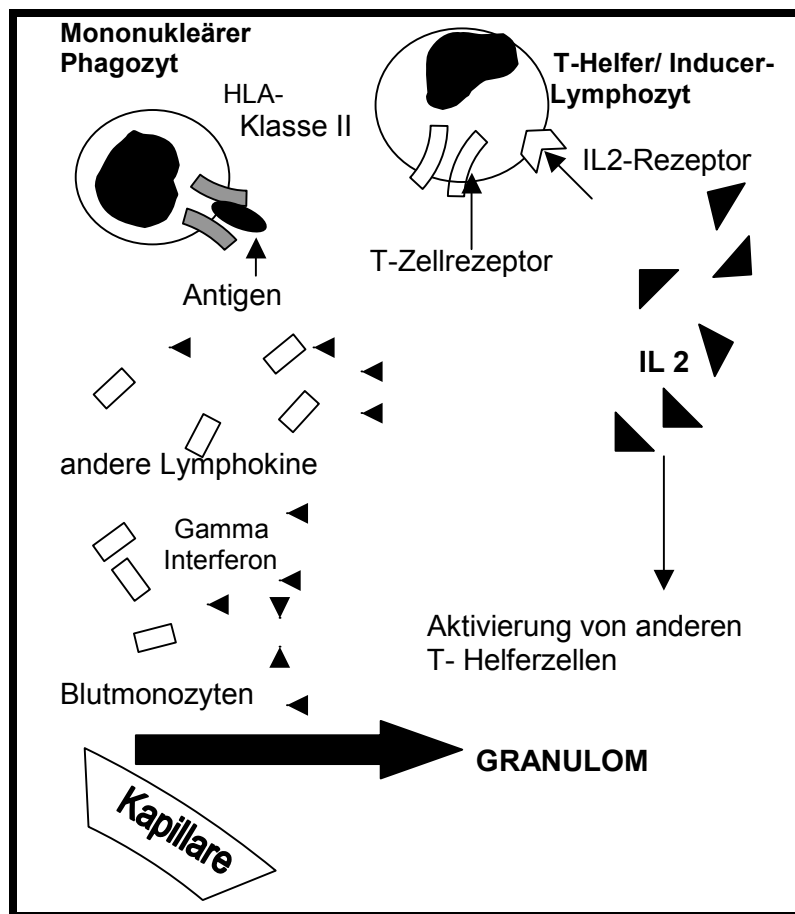
Die Prognose ist um so günstiger, je jünger der Patient und je akuter der Verlauf der Erkrankung ist. Die akute Verlaufsform ist in der Regel durch eine spontane Remission gekennzeichnet. Bei der chronischen Verlaufsform ist die Haupteinschränkung durch die Veränderungen der Lungenparenchymstruktur zu erwarten. Die Mortalität der Erkrankung liegt bei 5-10%. Lebensbedrohliche Situationen sind selten [James DG, 1998]. Eine Kausaltherapie ist wegen der bis heute unklaren Ätiologie nicht möglich. Die Indikation richtet sich nach der Verlaufsart, der Organbeteiligung und der Funktionseinbuße sowie der Progredienz der Erkrankung. Die Akutform wird mit nichtsteroidalen Antiphlogistika behandelt. Die chronische Verlaufsform wird zusätzlich mit Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva therapiert. Ziel einer effektiven Behandlung muß es sein, die Folgeschäden der Erkrankung, wie beispielsweise eine Lungenfibrose, zu verhindern.

1.4. Immunpathogenese

1.4.1. Immunpathologie der Rezeptoren und Antigenen

Die Bedeutung und Interaktion der dargestellten Zellen und Rezeptoren für die Pathogenese der Sarkoidose werden in den folgenden Abschnitten erläutert.

Abb.1: Zellen und Rezeptoren der Immunpathogenese



1.4.1.1. Rezeptoren der Lungengefäße

Die Rekrutierung der Lymphozyten in der Lunge wird durch folgenden Mechanismus erklärt: Im pulmonalen Gefäßbett gibt es eine Anzahl von heute identifizierten Adhäsionsmolekülen, an welche sich die Lymphozyten zu binden scheinen. Teilweise wechseln sie dann in das Lungengewebe über. Die Adhäsionsmoleküle [vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) und interstitial cell adhesion molecule-1 (ICAM-1)] wurden sowohl bei Sarkoidose als auch bei interstitieller Pneumonie gefunden. Das endothelial leucocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) scheint in der Akutphase beider Erkrankungen eine wichtige Rolle zu spielen [Feuerhake F, 1998; van Dinther-Janssen ACHM, 1993].

1.4.1.2. Oberflächenantigene (HLA-Moleküle)

Histokompatibilitätsantigene (HLA-Moleküle = humane Leukozytenantigene) sind genetisch determinierte Oberflächenantigene auf nahezu allen Zellen. Sie präsentieren Antigene. Die T-Zelle erkennt unter anderem nur dann ein Fremdantigen, wenn es ihr mit dem entsprechenden HLA-Molekül angeboten wird. Diese HLA-Moleküle sind für die Effektorfunktion der T-Zellen und für die Qualität der Immunantwort zuständig. In einigen Studien wurden Bevölkerungsgruppen und Betroffene auf diese

Moleküle hin untersucht und es fanden sich Häufungen für verschiedene Subtypen der Klasse I und II [Hunninghake G, 1999; James DG, 1999; Newman LS, 1997; Fanburg BL, textbook of respiratory medicine, 1988].

Es zeigte sich, daß diese Subtypen eine Beziehung zur Ausprägung und zum Progreß der Erkrankung haben. Bei Betroffenen ermöglicht diese Subtypanalyse eine Aussage über die Prognose des Krankheitsverlaufes [Hunninghake GW et al., 1999].

Tab. 2. HLA- Verwandtschaften bei Sarkoidose [James DG, 1992]

HLA- TYP	Signifikanz für Sarkoidose
B8/ A1	Polyarthralgie, Erythema nodosum
DR3	Kurze Erkrankungsdauer
BW 15/ B7/ B35	Schwarze Bevölkerung der USA

1.4.1.3. T-Zellrezeptor

Bei Sarkoidosepatienten wurde eine deutliche Zunahme einzelner T-Zellfamilien in der Lunge beobachtet. Zusätzlich wurde eine Verschiebung der Anteile einzelner T-Zellfamilien im Vergleich zu anderen Kompartimenten gefunden. Die T-Zelle selbst besitzt einen besonderen Rezeptor, mit dessen Hilfe sie das Antigen, präsentiert durch ein HLA-Molekül, erkennen kann. Dieser Rezeptor besitzt variable und

konstante Regionen. Die variablen Regionen verändern sich spezifisch für das dargebotene Antigen. Das ermöglicht die Zuordnung zu einer bestimmten Rezeptorfamilie der T-Zellen. So kann man sich vorstellen, daß die Zellen durch ein spezifisches Antigen aktiviert werden [Zissel G et al. , 1998; Pfeifer S, 1993]. Im folgenden wird noch genauer darauf eingegangen, welche Rezeptorfamilien bei Sarkoidose eine Rolle spielen.

1.4.1.4. Antigene

Ein spezifisches Agens, welches die für die Sarkoidose typische granulomatöse Entzündungsreaktion induziert, ist bis heute nicht identifiziert worden.

Ursächlich kommen infektiöse und nicht-infektiöse Agenzien in Betracht. Als Beispiel für ein infektiöses Agens sei das *Mycobacterium tuberculosis* genannt. Zellwandbestandteile dieses Bakteriums konnten in Sarkoidosegranulomen nachgewiesen werden. Weiterhin ließen sich mykobakterielle DNS und RNS im Milz-, Lungen-, und Lymphknotengewebe betroffener Patienten isolieren. Bei diesen Patienten konnte keine Tuberkelkultur angezchtet werden. Dies legt den Verdacht einer Infektion mit nicht-kultivierbaren und Zellwand-defizienten, mykobakteriellen Erregern nahe [Riede-Schäfer, 1995; Ikonomopoulos JA, 1999].

Holter et al. gewannen aus Flüssigkeit der BAL Makrophagen von Sarkoidosepatienten. Diese injizierten sie ihren Patienten

intradermal. Am Injektionsort wurden damit Epitheloidzellgranulome erzeugt. Bei der Kontrollgruppe gab es keine Reaktionen. Sie entwickelten daraus folgende Hypothese: die Wand der Makrophagen beherbergt das Antigen, das für die Granulombildung verantwortlich ist [Holter JF et al., 1992].

Ätiopathogenetisch kommen inhalative Stäube, wie Beryllium, Zirkonium und Titanium und Fichtenpollen in Betracht. Bost et al. entdeckten bei Untersuchungen zur Berylliose, einer Lungenerkrankung, die durch Einatmen von Beryllium-haltigem Staub entsteht, eine Reihe immunbiologischer Phänomene, die denen der Sarkoidose gleichen [Bost TW et al., 1994; Sharma OmP, 1992].

Untersucht wird auch die Frage, ob die Sarkoidose eine Autoimmunerkrankung ist. Zwischen der Immunpathologie von Sarkoidose und Autoimmunerkrankungen konnten Parallelen beobachtet werden. Beispielsweise ist die kompartimentalisierte Produktion von Interleukin 2 (IL2) auch beim Sjögren-Syndrom oder bei rheumatoider Arthritis nachgewiesen worden [Müller-Quernheim, 1993].

1.4.2. Immunpathologie der Zellen

Einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis der Immunpathogenese hat die breite und konsequente Anwendung der BAL geleistet. Aus der Lavageflüssigkeit konnte man verschiedene Zellen auswaschen, voneinander

trennen und klonieren. Es wurden biochemische und immunologische Experimente mit diesen Zellen durchgeführt. So ergaben sich neue Erkenntnisse über die Art, die Eigenschaften und das Verhalten der gefundenen Zellen.

1.4.2.1. Die T- und B-Zellen

Die auslösenden Faktoren aktivieren T-Helferzellen. Für die Differenzierung der T-Helferzellen scheint das Interleukin 12 (IL-12) die treibende Kraft zu sein [Moller DR, 1999].

Die bei Sarkoidose gefundenen T-Helferzellen gehören zum Typ I, die spontan Interleukin-2 (IL-2) sezernieren. Dieses Phänomen ist auf die T-Helferzellen aus dem betroffenen Organ beschränkt. Das IL-2, auch T-Helferzellen-Wachstumsfaktor genannt, läßt weitere T-Helferzellen proliferieren.

Interessant ist in diesem Zusammenhang eine Arbeit von Zissel G et al.. In dieser Studie wurden T-Zellen vom Typ I und II und die Produkte dieser Zellen untersucht. Die Produkte der Typ I Zellen, wie IL-2 und Gammainterferon (γ -IF), sind eher pro-inflammatorisch. Während das IL-2 weitere T-Zellen proliferieren lässt, aktiviert das γ -IF Alveolarmakrophagen.

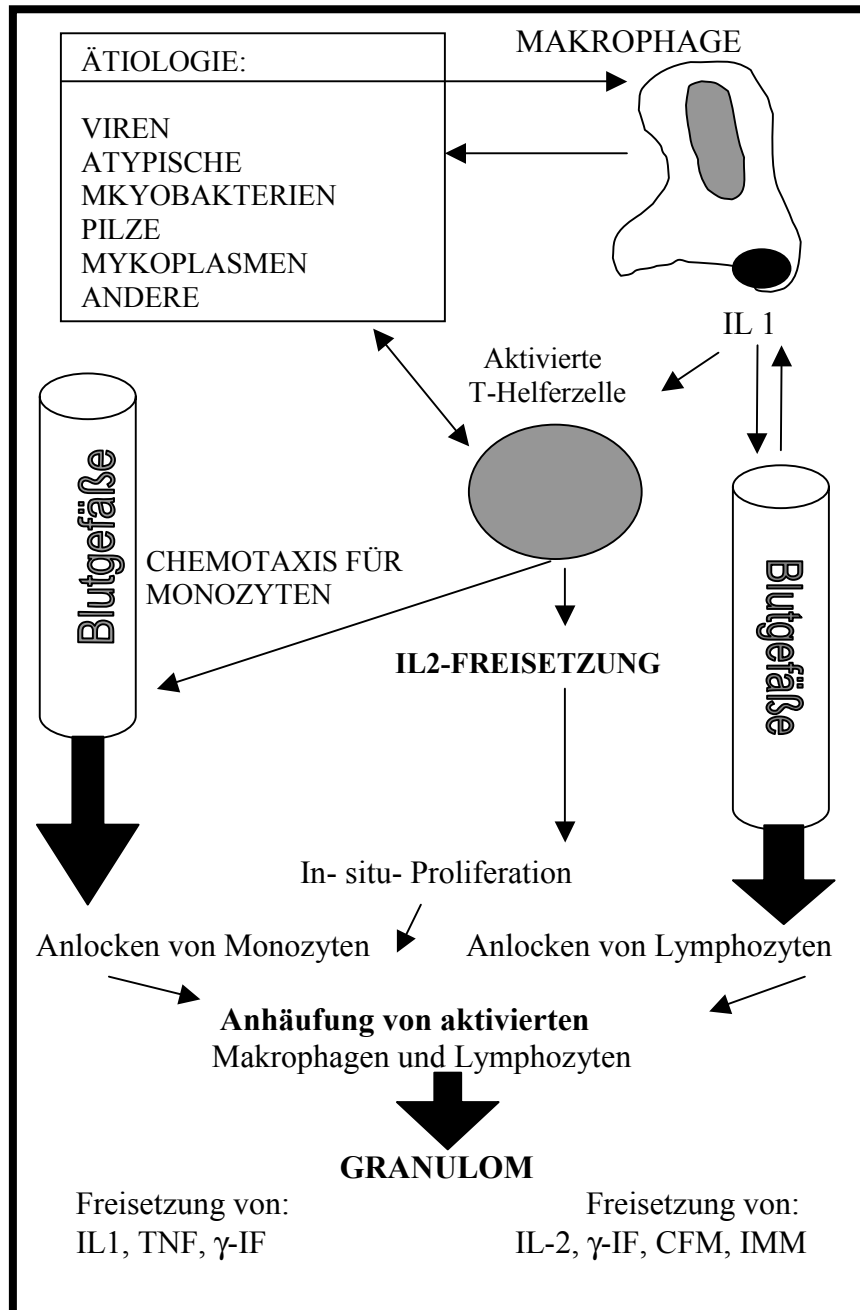
Die Produkte der Typ II Zellen können anti-inflammatorisch wirken. Hierzu gehört der transformierende Wachstumsfaktor β (TGF β =transforming growth factor), der die Wirkung von Interleukin 2 auf T-Zellen inhibiert. Er hemmt somit die

Proliferation und verschiebt das Verhältnis von Typ I und Typ II Zellen zugunsten der Typ II Zellen. Die Mediatorfreisetzung der aktivierten Makrophagen wird ebenfalls unterbrochen.

Patienten mit progredienter Erkrankung und mit einer Therapieindikation produzieren weniger TGF β als Patienten mit Spontanremissionen. Der Botenstoff Tumornekrosefaktor α (TNF α), ein Produkt der Alveolarmakrophagen, und der Interleukin-2-Rezeptor im Blut, sind dagegen vor allem bei einer anhaltenden Entzündung und bei einem progredienten Krankheitsverlauf nachweisbar.

Im peripheren Blut ist die Zahl der T-Helferzellen verringert. Nach Fanburg könnte dies aus einer Abwanderung der T-Helferzellen in das Gewebe resultieren. Im peripheren Blut ist eine B-Zell-Stimulation zu verzeichnen, die mit einer Hypergammaglobulinämie einhergehen kann. Diese Stimulation ergibt sich wahrscheinlich aus einer unspezifischen, polyklonalen Stimulation der B-Zellen durch die aktivierten T-Zellen [Fanburg BL, 1988; Crystal RG et al., 1997].

Abb. 2. Botenstoffe und davon beeinflusste Zellen [Siegenthaler, 1992]



1.4.2.2. Serummarker der T-Zellaktivierung

Die Produktion von Interleukin-2 wird in den Lavage-Lymphozyten nachgewiesen und dient der Aktivitätsbeurteilung. Dazu ist ein hoher technischer Aufwand, bei kurzer Halbwertszeit des Interleukin-2, vonnöten. Zur Verlaufskontrolle kann das Interleukin-2 nicht dienen, da der Patient jedesmal einer Bronchoskopie unterzogen werden müsste.

Eine praktikable und gut einsetzbare Methode ist die Bestimmung des Interleukin-2-Rezeptor (IL2-R), der von aktivierten T-Helferzellen an ihrer Oberfläche exprimiert wird. Dieser Rezeptor spiegelt spezifisch die T-Zellantwort der Entzündung wider und kann zur Aktivitätsbeurteilung herangezogen werden. Der Interleukin-2-Rezeptor kann, da er auch ins Blut abgegeben wird, im Serum bestimmt werden. Somit kann die Problematik der kompartimentalisierten Krankheit umgangen werden [Strausz J et al., 1989]. [Lawrence EC et al, 1988; Greene WC, 1988]. Der Parameter ist allerdings nicht spezifisch für die Sarkoidose. Er wurde auch bei anderen Erkrankungen mit T-Zellaktivierung in höheren Konzentrationen nachgewiesen.

Die Transkription des IL2 und des IL2-R wurde auf seine Zeitabhängigkeit hin untersucht. Die Kinetik der stimulierten IL-2-Freisetzung, der stimulierten Expression des IL-2-Rezeptors und der konsekutiven Freisetzung von $TNF\alpha$ zeigen keine Unterschiede zu normalen Zellen. Die

Aktivierung folgt physiologischen Mechanismen. Eine Veränderung in der Regulation dieser Gensegmente liegt nicht vor [Müller-Quernheim, 1993].

1.4.2.3. Alveolarmakrophagen

Über eine Vielzahl von Mediatoren werden Monozyten und Lymphozyten aus dem Blut ins Gewebe rekrutiert und aktiviert. Die Blutmonozyten werden durch den monozytenchemotaktischen Faktor angelockt und durch den Monozyten-Migrations-Hemmfaktor (MMF) ortsständig.

Durch das ebenfalls von T_H1-T-Zellen freigesetzte γ -IF werden die angelockten Monozyten zu Makrophagen aktiviert. Diese wiederum produzieren den TNF α .

Parallel zu dieser überschießenden Produktion von TNF α wurde eine vermehrte Expression des Adhäsionsmoleküles ICAM-1 (interstitial adhesion molecule-1) beobachtet [Müller-Quernheim J, 1998].

In einer Arbeit von Ziegenhagen wurden Patienten unter der Fragestellung untersucht, ob es Parameter der BAL oder des Serums ermöglichen, den Krankheitsverlauf vorherzusagen. Eine vermehrte Freisetzung von TNF α aus kultivierten Alveolarmakrophagen und/oder ein erhöhter Serumspiegel des Interleukin-2-Rezeptor wurden mit einem Fortschreiten der Erkrankung assoziiert [Ziegenhagen MW, 1998].

Asano fand die Zytokine γ -IF, $\text{TNF}\alpha$ und $\text{IL1-}\beta$ auch in befallenen Lymphknotengewebe bei Patienten mit Sarkoidose in verschiedenen Stadien [Asano M, 1991].

Desweiteren können aktivierte Alveolarmakrophagen den Kalziumstoffwechsel verändern. Für den Kalziumhaushalt spielt das Vitamin D die entscheidende Rolle. Es wird aus verschiedenen Vorstufen in Haut, Leber und Niere zu der potentesten Form, dem Calcitriol, umgewandelt. Der letzte Schritt der Entwicklung von Calcidiol zu Calcitriol geschieht durch die 1α -Hydroxylase, die in der Niere produziert wird. Das Kalzium wird dann aus dem Intestinum und aus der Niere resorbiert und aus dem Knochen mobilisiert. Ist genügend Calcitriol im Blut vorhanden, so führt dies zu einem negativen Feedback auf die 1α -Hydroxylase, was die weitere Bildung von Calcitriol hemmt [Harendza U, et al 1992].

Bei Patienten mit Sarkoidose ist dieser Regelkreis scheinbar außer Kraft gesetzt. Das Enzym wird ektop in den Makrophagen produziert. Diese Eigenschaft konnte an Makrophagen, die bei Bronchoskopien isoliert wurden, nachgewiesen werden [Adams JS et al., 1983; Reichel H, et al., 1987]. Limitiert wird die Produktion von Calcitriol somit durch das Angebot seiner Vorstufen: Calcidiol und Calcidiol. Die Ursache für dieses Phänomen ist nicht bekannt.

Über zwei Pathomechanismen führt die Hypercalcämie zur eingeschränkten Nierenfunktion. Zum einen wird durch Überschreiten des Löslichkeitsproduktes die Entstehung von Kalziumoxalatsteinen und Mikroverkalkungen in den

Glomerula begünstigt; zum anderen führt die Anwesenheit von zu viel Kalzium zu einer verminderten Rückresorption von Natrium und Chlorid. Außerdem blockiert Kalzium die Wirkung von ADH an den Sammelrohren [Harendza U et al., 1997]. Betroffene Patienten leiden folglich an einer Zwangsdurese, was bei ungenügender Flüssigkeitssubstitution zu einem prärenalen Nierenversagen führen kann.

Braun et al. konnte nachweisen, das Calcitriol die Expression von ICAM-I auf Alveolarmakrophagen stimuliert. Das Phänomen zeigte sich an Sarkoidosepatienten und an gesunden Kontrollprobanden. In der Literatur gibt es dazu noch keine Vergleichsstudien. Calcitriol ist möglicherweise ein autokriner Mediator für die Unterhaltung einer lymphozytären Entzündung [Braun J, 1999].

1.4.3. Granulom

Die aktivierten Makrophagen wandeln sich in Epitheloidzellen um, die ACE produzieren. Diese Zellen bilden die Bausteine für das charakteristische Sarkoidosegranulom, welches das Produkt der beschriebenen Ereigniskette ist. Das ACE wird routinemäßig bei den Patienten bestimmt und spiegelt die Granulomlast des Körpers wider.

2. Fragestellung und Hypothesen

Anhand einer retrospektiven Analyse sollte in dieser Arbeit versucht werden, die Häufigkeit von Blutbildveränderungen und Organmanifestationen bei Patienten mit manifester Sarkoidose zu objektivieren.

Der Fall einer Patientin mit ausgeprägter Thrombo- und Leukozytopenie, letztlich auf eine histologisch gesicherte Sarkoidose zurückzuführen, hat das Interesse an der Fragestellung geweckt, wie häufig Blutbildveränderungen bei Patienten mit Sarkoidose nachzuweisen sind. Folgenden Fragestellungen soll nachgegangen werden:

1. Wie verteilen sich Häufigkeit und Ausprägung von Blutbildveränderungen bei Patienten mit Erstmanifestation einer Sarkoidose?
2. Welche Organe sind in welcher Häufigkeit in einem Patientenkollektiv, rekrutiert aus der Poliklinik des Medizinischen Zentrums, betroffen?

3. Material und Methode

3.1. Patientenauswahl

Die Patientenauswahl erfolgte aus einem Patientenkollektiv, bei dem im Zeitraum von Februar 1994 bis April 1998 die Diagnose einer Sarkoidose gestellt werden konnte. Die Erhebung der Daten stützt sich auf die kritische Durchsicht der Patientenakten.

Es wurden 108 Patienten mit der Diagnose Sarkoidose gefunden, davon konnten die Daten von 78 Patienten in die Auswertung eingehen. 30 Patienten konnten aus folgenden Gründen nicht berücksichtigt werden:

- Bei sieben Patienten waren die Akten nicht mehr auffindbar.
- Bei 14 Patienten war die Aktenlage unvollständig. Die Akten reichten nicht bis zur Diagnosestellung zurück oder es fehlten Befunde, wie die Auswertung der BAL oder ein histologischer Beweis der Diagnose.
- Neun Patienten, die bereits vor einer endgültigen Diagnosestellung mit Kortison antherapiert waren, konnten ebenfalls nicht in die Auswertung eingehen.

Die Diagnose einer Sarkoidose wurde gestellt bei

- einem histologischen Nachweis nicht-verkäsender Epitheloidzellgranulome. Der Nachweis gelang an

- verschiedenen Stellen:
1. tastbaren peripheren Lymphknoten
 2. Hautveränderungen
 3. mediastinalen Lymphknoten (Mediastinoskopie)
 4. Bronchialschleimhaut (Bronchoskopie)
- einem positivem BAL-Befund im Sinne einer Verschiebung der T-Helfer/ T-Supressor-Quotienten zugunsten der T-Helferzellen und einer lymphozytären Alveolitis.
 - einem Löfgren-Syndrom mit Arthritis, Erythema nodosum und bilateraler Adenopathie
 - einem Heerfordt-Syndrom mit Parotisschwellung, Iridozyklitis und Fazialisparese

Alle Patienten waren an einer Erstmanifestation der Sarkoidose erkrankt. Zum Zeitpunkt der Diagnose wurden die Patienten nicht mit Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva behandelt. Die Laborwerte wurden alle in der Abteilung für Klinische Chemie der Universität Marburg erhoben. Blutbild und Differentialblutbild wurden maschinell ausgezählt.

3.2. Fragebogen

Bei der Aktendurchsicht diente ein Fragebogen der strukturierten Erfassung der Patientendaten. Es wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

Zur Person wurden das Alter, das Geschlecht, das Geburtsdatum und das Datum der Erstvorstellung

dokumentiert. Das klinische Bild mit den häufigsten Beschwerden wie Fieber, Husten, Dyspnoe und Arthritis wurden festgehalten.

3.2.1. Radiologische Befunde

Radiologisch wurde die Sarkoidose der Lunge nach der international gültigen Einteilung in vier Typen unterschieden:

Typ 0	Normalbefund bei isolierter extrapulmonaler Organsarkoidose
Typ I	Bihiläre Lymphadenopathie
Typ II	Bihiläre Lymphadenopathie mit Lungenbefall
Typ III	Lungenbefall ohne Lymphadenopathie
Typ IV	Lungenfibrose

3.2.2. Laborbefunde

Das Blutbild wurde zum Zeitpunkt der Erstmanifestation mit folgenden Werten und Referenzbereichen dokumentiert:

- Leukozyten (Referenzbereich: 4.3–10G/l)
- Erythrozyten (Referenzbereich: m=4.4–6.0T/l,
w=4.2–5.5T/l)
- Hämoglobin (Referenzbereich: m=140–180g/l
w=120–160g/l)
- Thrombozyten (Referenzbereich: 150–350G/l)

das Differentialblutbild mit

- Neutrophilen (Referenzbereich: 42–75%)
- Eosinophilen (Referenzbereich: 0–7%)
- Basophilen (Referenzbereich: 0–2%)
- Monozyten (Referenzbereich: 2–13%)
- Lymphozyten (Referenzbereich: 20–45%)

die Entzündungsparameter mit

- BSG (Referenzbereich: m=3–10mm/h,
w=6–20mm/h)
- CRP (Referenzbereich: <5mg/l)
- Gammaglobulin (Referenzbereich: 11–18g/l)
- Alpha-1-Protein (Referenzbereich: 2–6g/l)
- Alpha-2-Protein (Referenzbereich: 6–11g/l)

die spezifischen Entzündungsparameter mit

- ACE
- IL2-Rezeptor

Die Leberwerte mit

- AST (Referenzbereich: m=5–17U/l,
w=5–15U/l)
- ALT (Referenzbereich: m=5–23U/l,
w=5–19U/l)
- γ -GT (Referenzbereich: m=9–40U/l,
w=9–35U/l)

- Alkalische Phosphatase
(Referenzbereich: m=44–155U/l
w=38–145U/l)
 - Bilirubin (Referenzbereich: 0.2–1mg/dl)
 - Calcium (Referenzbereich: 2.1–2.6mmol/l)
- [Gressner, 1996]

3.2.3. Manifestationsformen

Das Löfgren-Syndrom und das Heerfordt–Syndrom wurden gesondert aufgeführt.

3.2.4. Lymphome

Lymphome wurden auf wie folgt diagnostiziert:

- Hilär im Röntgen-Thorax
- Abdominell und peripher durch Palpation und/oder durch eine Sonographie.

3.2.5. Dermatologische Befunde

Erfaßt wurde die chronische Form, die akrale frostbeulenartige, häufig an der Nase (alter Name Lupus pernio) lokalisierte, subkutan–knotige Sarkoidose [Rassner, 1997].

3.2.6. Durchführung diagnostischer Maßnahmen

Die Bronchoskopie kann, wenn eine endobronchiale und/oder transbronchiale Biopsie erfolgreich durchgeführt wurde, den histologischen Beweis der Verdachtsdiagnose Sarkoidose ermöglichen.

Die Befunde von Bronchoskopie, Biopsie und bronchoalveolärer Lavage (BAL) wurden dokumentiert.

Die Differentialzytologie der BAL ermittelte den prozentualen Anteil an Lymphozyten, Makrophagen und Granulozyten. Die Abgrenzung gegenüber anderen Lymphozytenalveolitiden war durch die Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen möglich. Der prozentuale Anteil der T-Helferzellen beträgt bei der Sarkoidose mehr als 90%. Mit Hilfe von Oberflächenmarkern kann man T-Helfer (CD4+) und T-Supressorzellen (CD8+) unterscheiden.

Bei Patienten mit aktiver Erkrankung ist der Quotient CD4/CD8, der normalerweise bei ca. 1.7 liegt, deutlich erhöht (bei ca. 50–60 % aller Patienten), aber abhängig von der Krankheitssituation [Fabel, 1995]. Ein Quotient >5 hat eine Spezifität von 97,5% und eine Sensitivität von 47,3 % [Costabel U, 1990]. Dieser Wert diene als Richtwert.

3.2.7. Augenbefund

Die Patienten wurden in der Augenklinik vorgestellt.

3.2.8. Milzbefund

Die Diagnose Splenomegalie wurde nach sonographischen Kriterien ab einer Milzgröße von mehr als 11x5cm (Länge x Breite) gestellt [Rettenmaier, Seitz, 1992].

3.2.9. Leberbefund

Die Diagnose Lebersarkoidose wurde nur dann gestellt, wenn ein positiver histologischer Befund vorlag.

3.3. Auswertung

Die statistische Auswertung der erworbenen Labordaten umfaßt

- die Anzahl der Werte für eine bestimmte Größe
- die Mittelwerte
- die Mediane
- die Standardabweichungen
- die Minimal- und Maximalwerte

Die klinischen Daten wurden auf ihre Häufigkeit hin ausgewertet.

4. Ergebnisse

4.1. Beschreibung des Patientenkollektivs

78 Patientenprotokolle konnten in die Auswertung eingehen. Das Alter der Patienten lag im Mittel bei 45 Jahren (Range: 21-77 Jahre). 38 (49%) der Untersuchten waren Frauen.

Die Symptomatik, mit der sich die Patienten in der Medizinischen Poliklinik vorstellten, verteilte sich wie folgt: Über Husten klagten 29 Patienten (37%). Dyspnoe beschrieben 23 (30%) und eine Arthritis konnte bei 22 Personen (29%) diagnostiziert werden. Fieber hatten zwei Patienten (2.6%).

In 11 Fällen (14%) des gesamten Patientenkollektivs wurde die Sarkoidose im Rahmen einer anderen diagnostischen Maßnahme zufällig entdeckt. Die Patienten hatten einen auffälligen Befund des Röntgenthorax im Sinne einer bilhilären Lymphadenopathie.

Tab. 3. Patientendaten

	ANZAHL (n)	PROZENT (%)
FRAUEN	38	49
MÄNNER	40	51
FIEBER	2	3
HUSTEN	29	37
DYSPNOE	23	30
ARTHRITIS	22	29
ZUFALLSBEFUND	11	14

4.2. Thoraxbefunde

Die radiologischen Stadien verteilten sich in dem Kollektiv folgendermaßen:

5 Patienten (6.5%) hatten einen unauffälligen Röntgen-Thoraxbefund. Es fanden sich mit Typ I n=44 (56%), mit Typ II n=24 (31%) und mit Typ III n=5 (6.5%). Typ IV war nicht vertreten.

Tab. 4. Röntgenbefunde

	ANZAHL (n)	PROZENT (%)
Typ 0	5	6.5
Typ I	44	56
Typ II	24	31
Typ III	5	6.5

4.3. Durchgeführte Diagnostik und Befunde

Die Diagnose Sarkoidose wurde anhand der Befundkonstellationen jedes einzelnen Patienten sowie der Ergebnisse der histologischen Befunde gestellt. Die Befunde der BAL und die spezifischen Entzündungsparameter wurden mit einbezogen.

Nach Aktendurchsicht ergaben sich verschiedene Befundkonstellationen und Eingriffe, die bei den Patienten notwendig wurden.

Die angegebenen Prozentzahlen überschreiten in ihrer Summe 100, weil bei manchen Patienten zum Untersuchungszeitpunkt mehrere Befunde erhoben werden konnten.

Tab.5a. Durchführung von invasiven Maßnahmen und Ergebnisse

	Durchführung		Positiv bezüglich Sarkoidose	
	n	% (bezogen auf die gesamte Stichprobe)	n	% (bezogen auf die Fallzahl der jeweils durchgeführten Maßnahme)
Bronchoskopie	76	97		
Biopsie von Bronchialschleimhaut zentral	66	87	29	44
BAL	73	94	44	60
Subsetanalyse (CD4/CD8) der Lavageflüssigkeit			49	67
Leberbiopsie	5	6	5	100
Magenbiopsie	1	1	1	100
Hautbiopsie bei Lupus pernio	5	6	5	100

Tab.5b. Akutformen der Sarkoidose

	Anzahl (n)	Prozent (%)
Löfgren-Syndrom	21	27
Heerfordt-Syndrom	2	3

4.4. Laborbefunde

Die Laborbefunde wurden in verschiedene Kategorien zusammengefaßt: Blutbild, Differentialblutbild, Entzündungsparameter und spezifische Entzündungsparameter. Die Leberwerte wurden im Ergebnisteil der Organmanifestation zugeordnet.

4.4.1. Blutbild

Leukozytopenien konnten in sechs Fällen (7.7%), Anämien in neun Fällen (11.5%) und Thrombozytopenien in zwei Fällen (2.6%) objektiviert werden (siehe Tabelle 6).

Tab. 6. Blutbild

	Leuko- zyten	Erythro- zyten	Hämoglobin	Thrombo- zyten
MW±SD	6.4±1.8	5.1±0.5	144.1±24.7	269±75.6
Range	2–15.9	4.0–6.8	121–184	81–490
Erniedrigte Werte in %	7.7%	M=3.9% W=2.6%	M=11.5% W=0%	2.6%
Erhöhte Werte in %	1.3%	M=1.3% W=2.6%	M=1.3% W=0%	15.4%
Referenz- Bereich	4.3–10 G/L	M=4.4–6.0 T/L W=4.2–5.5 T/L	M=140–180 g/l W=120-160 g/l	150-350 G/L

4.4.2. Differentialblutbild

Die Auswertung des Differentialblutbildes ergab eine Erhöhung der neutrophilen Granulozyten bei neun Patienten (11,7%), der eosinophilen Granulozyten bei drei Patienten (3,9%), der basophilen Granulozyten bei einem Patienten (1,3%) und der Monozyten bei n=5 (6,5%) Patienten.

Die Lymphozyten waren bei 34 (44.2%) PatientInnen erniedrigt. Bei den Granulozyten und Monozyten wurden

hingegen in unterschiedlichen Anteilen erhöhte Werte festgestellt.

Tab. 7. Differentialblutbild

	X	<Referenzwert	>Referenzwert	Referenzbereich
Neutrophile Granulozyten	Range: 48–84 X=68±7.3	0%	11.7%	42–75%
Eosinophile Granulozyten	Range: 0–15 X=3±2.3	0%	3.9%	0–7%
Basophile Granulozyten	Range: 0–3 X=0.8±0.5	0%	1.3%	0–2%
Monozyten	Range: 3–16 X=8±2.9	0%	6.5%	2–13%
Lymphozyten	Range: 8–35.5 X=20±5.9	44.2%	0%	20–45%

4.4.3. Entzündungsparameter

Eine Erhöhung der Blutkörperchen-senkungsgeschwindigkeit war bei n=10 (30.3%) männlichen und n=23 (67.6%) weiblichen PatientInnen zu objektivieren. Diese Angaben beziehen sich auf ein Patientenkollektiv von N=67.

Das c-reaktive Protein (CRP) war bei n=39 (56%) von 70 Patienten erhöht.

Die Entzündungsparameter γ -Globulin, α -1-Protein und α -2-Protein konnten von insgesamt 72 Patienten eruiert werden.

Hervorzuheben ist eine Erhöhung der γ -Globuline bei n=31 (40.5%) Patienten.

Tab. 8. Entzündungsparameter

	X	<Referenzwert	>Referenzwert	Referenz-Bereich
BSG N=67	Range: 1–110 X=12±22.5	Entfällt	M=30.3% W=67.6%	M=3–10 mm/H W=6–20 mm/H
CRP N=70	Range: 4–145 X=7±27.2	0%	56%	>5mg/l
Gamma-Globulin N=72	Range: 9.9–33.2 X=17±4.5	2.6%	40.5%	11–18g/l
α -1-Protein N=72	Range: 1.4–4.8 X=2.9±0.7	1.3%	0%	2–6g/l
α -2-Protein N=72	Range: 5.7–12.4 X=8.2±1.6	0%	9.7%	6–11g/l

4.4.4. Interleukin II und ACE-Werte

Unter dieser Rubrik sind die Parameter für Sarkoidoseaktivität und die Granulomlast des Körpers zusammengefaßt. Es handelt sich hierbei um die Erhöhung des Spiegel für den Interleukin-2-Rezeptor und das ACE im Serum. Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste bei der Messung für ACE n=76 und bei IL2-Rezeptor n=77 Patienten.

Bei n=34 (45%) war das ACE und bei n=55 (71%) der Fälle der IL2-Rezeptor im Serum erhöht.

4.5. Organmanifestationen

Eine vergrößerte Milz zeigte sich in 21 Fällen (27%). Eine isolierte bilhiläre Lymphadenopathie lag bei 44 (56%), ein isolierter Befall der Lunge bei 5 (6.5%) und eine Kombination aus bilhilärer Lymphadenopathie und der Lunge bei 24 (31%) der Patienten vor.

Vergrößerte periphere Lymphknoten (LK) waren in 10 Fällen (13%) palpatorisch und/ oder sonographisch nachweisbar. Eine histologisch verifizierte Magensarkoidose lag bei einem Patienten vor.

Hinsichtlich einer möglichen Leberfunktionsstörung fanden sich die folgenden laborchemischen Befundkonstellationen: Von 78 Patienten war bei fünf Patienten (6%) allein das Bilirubin erhöht. In zwei Fällen (3%) fanden wir eine Erhöhung der Transaminasen und der γ -GT. Die alkalische Phosphatase (AP) war bei fünf Patienten (6%) isoliert erhöht. Ausgeprägtere pathologische Enzymkonstellationen wurden bei weiteren fünf Patienten (6%) gefunden. Es zeigte sich eine kombinierte Erhöhung von γ -GT und AP. Zusätzlich fand sich bei drei Patienten ein Anstieg der Transaminasen.

In den oben beschriebenen fünf Fällen wurden Leberbiopsien durchgeführt und die Verdachtsdiagnose Sarkoidose der Leber konnte histologisch bestätigt werden. Bei 34 Patienten

wurde eine augenärztliche Untersuchung veranlasst und bei n=5 (6%) konnte ein Befall der Augen durch Sarkoidose diagnostiziert werden. Bei ebenfalls 5 Patienten fand sich ein Befall der Haut mit einem Lupus pernio. Das Erythema nodosum, das im Rahmen eines Löfgren-Syndroms vorkommt, wird hier nicht extra aufgeführt.

Tab. 9. Organmanifestationen

Lungenparenchym N=78	Splenomegalie N=78	Augen N=34
37%	27%	6%

LK hilär N=78	LK peripher N=78	LK Abdomen N=78
87%	13%	10%
Magen	Haut (Lupus pernio)	Leber
1.3%	6%	6%

Die folgenden Tabelle schlüsselt die Ausmaße der Milzgröße genauer auf.

Tab. 10a. Milzgröße

Breite (cm)	Range: 3.6–9.7 X=5.1±1.3
Länge (cm)	Range: 8.6–17 X=12.4±2
Pathologisch Vergrößert	27%
Normalbefund	73%

4.5.1. Blutbildveränderungen und Splenomegalie

Die Kombination von Splenomegalie und gleichzeitig bestehenden Blutbildveränderungen zeigt die folgende Tabelle.

Tab.10b: Blutbildveränderungen in Kombination mit Splenomegalie

Blutbildveränderung	N (%)
Thrombozytopenie	2 (2.6)
Anämie	4 (5.2)
Leukozytopenie	1 (1.3)

5. Diskussion

1997 stellt sich eine Patientin mit unklarer Leukozytopenie (2.0G/l; Normbereich: 4.3-10.0), Thrombozytopenie (98G/l; Normbereich: 150-350) und Hautsarkoidose in der Medizinischen Poliklinik vor. Die Patientin hat zusätzlich eine Splenomegalie. Die Knochenmarkuntersuchung ergibt eine geringgradige Infiltration des Knochenmarks mit ca. 5% Befall der Fläche des Markraumes. Eine Immunthrombozytopenie ist ausgeschlossen [Köhler U et al, 1998].

Die vorliegende, selten in der Literatur beschriebene, Befundkonstellation gibt den Anstoß, Daten zur Verteilung von Blutbildveränderungen, Organmanifestationen und diagnostischen Maßnahmen in einem eigenen Patientenkollektiv zu untersuchen. Die Blutbildveränderungen der durchgeführten Studie verteilen sich wie folgt: Leukozytopenie in 7.7%, Anämie in 11.5% und Thrombozytopenie in 2.6% der Fälle.

Im Vergleich zu Angaben aus der Literatur hinsichtlich Blutbildveränderungen im kleinen Blutbild bei Sarkoidose ist festzustellen, dass die Zahlen teilweise sehr unterschiedlich sind, wobei die Angaben zur Häufigkeit bei bis zu 85% der erkrankten Fälle liegen [Kennedy DM et al., 1992].

Lynch et al. fassen beschriebene Häufigkeiten in einer Übersichtsarbeit zusammen. Die Angaben schwanken für Anämien zwischen 4-20% und für die Leukozytopenie zwischen 28-41% [James DG, 1992; Kennedy DM et al., 1992; Lower EE et al., 1988; Lynch III JP et al., 1998].

Eine Thrombozytopenie kann bei Sarkoidose in ca. 1.9% vorkommen [Maycock et al., 1962]. Diese Komplikation bei Sarkoidose beschreibt Jersild erstmalig 1938. In der Literatur existieren hierzu viele Kasuistiken [Costabel U et al.,1990; Hisada et al., 1990; Jersild M, 1938; Knodel AR, 1980; Köhler U et al.,1998; Lerner AJ et al.,1990; Lawrence HF, 1985; Roedel Ch, 1992; Thomas LLM et al., 1982]. Es werden auch lebensbedrohliche Fälle und Todesfälle beschrieben [Dickermann JD, 1972; James DG, 1998; Knodel AR, 1980; Lerner AJ, 1990].

Eine Ausnahme zu diesem Thema ist die Studie von Maycock et al.. Die Datenzusammenstellung umfaßt insgesamt 1254 Krankheitsfälle. Das Patientenkollektiv von Maycock et al. setzt sich aus 145 Personen zusammen. Die Betroffenen stellen sich in einem Zeitraum von sechs Jahren an zwei Kliniken in Philadelphia vor. Bei allen Patienten ist die Diagnose durch einen positiven Biopsiebefund gesichert. Die erhobenen Daten vergleichen die Autoren in Form einer Metaanalyse mit den Ergebnissen von neun anderen Studien, die aus Krankenhäusern in den Vereinigten Staaten und in Großbritannien stammen. Drei Studien sind aus der United States Armed Forces und eine vierte aus der United States Veterans Administration. Studien ohne eine histologische Beweisführung sind nicht berücksichtigt [Maycock RL et al., 1963].

Die folgende Tabelle zeigt die erhobenen Blutbildveränderungen unserer Studie im Vergleich zu Maycock. Die Angaben sind in Prozent.

Tab. 11. Blutbildveränderungen im Vergleich

	Maycock et al., 1963 N=1254	Aktuelle Studie N=78
Leukozytopenie	31	7.7
Thrombozytopenie	1.9	2.6
Anämie	17	11.5
Eosinophilie	24	3.9
Hypergamma-globulinämie	47	40.5

Eine ähnliche Häufigkeit ergibt sich bei dem Symptom Thrombozytopenie. Die Unterschiede der verglichenen Patientenkollektive bestehen zum einen in einem unterschiedlichen Erkrankungsalter und zum anderen in dem hohen Männeranteil der Studie von Maycock. Das Erkrankungsalter der Patienten in der aktuellen Studie liegt im Mittel bei 44.5 ± 14.3 Jahren. In der Metaanalyse von Maycock gibt es einen Erkrankungsgipfel in der 3. Dekade.

Durch die Studienprotokolle der United States Armed Forces und der United States Veterans sind 60% der Untersuchten Männer. In der aktuellen Studie hingegen beträgt der Anteil erkrankter Frauen 49%.

Die Tatsache, dass 60% der Fälle von Maycock der afroamerikanischen Bevölkerung zugehörig sind, könnte als Erklärung für den, im Vergleich zur aktuellen Studie, hohen Anteil an Anämien herangezogen werden. Dieses Symptom

tritt in dieser Rasse häufiger als in der kaukasischen Rasse auf [Kennedy et al., 1992; Lower EE et al., 1988].

Bei der Betrachtung des Differentialblutbildes fällt ein vergleichsweise hoher Anteil an Lymphozytopenien (44,2%) auf. Dieser Befund entspricht den, in der Literatur, angegebenen Häufigkeiten [Kennedy D, 1992]. Auffällig ist jedoch, daß der hohe Anteil an Lymphozytopenien sich nicht im kleinen Blutbild demarkiert. Eine Erklärungsmöglichkeit hierfür ergibt sich zum einen aus der Tatsache, daß im Mittel eher diskrete Lymphozytopenien vorliegen, zum anderen daraus, daß die Lymphozytopenien durch die anderen im hochnormalen oder erhöhten Bereich liegenden Zellanteile des Differentialblutbildes möglicherweise maskiert werden. Somit sollte das Differentialblutbild in den diagnostischen Algorithmus mit einbezogen werden, da sich unterschiedliche Befunde in Differentialblutbild und Blutbild objektivieren lassen.

In der Literatur werden für die Pathogenese der Blutbildveränderungen im wesentlichen drei Möglichkeiten diskutiert. Hierzu gehört eine Infiltration des Knochenmarks mit konsekutiver Verdrängung blutbildender Zellen, die vor allem als Ursache für die Leukozytopenie vermutet wird [Kennedy D et al., 1992]. Die Angaben für einen Befall des Knochenmarks schwanken zwischen 5-10% [Browne et al., 1990; Crystal RG, 1985; Tunkel et al., 1990; James DG, 1999].

Desweiteren werden regelmäßig folgende Erklärungsmodelle beschrieben: sekundärer Hypersplenismus oder ein

autoimmunes Geschehen. Sekundärer Hypersplenismus ist definiert als Splenomegalie, die mit einer vermehrten Sequestrierung und mit einem Pooling einer oder mehrerer Zellreihen einhergehen kann, wobei Erythrozyten und Thrombozyten die primär sequestrierten Zellen sind.

In unserem Patientenkollektiv gibt es zwei Patientinnen mit einer Thrombozytopenie (PI mit 98G/l, PII mit 81G/l) in Kombination mit einer Splenomegalie. Eine Kombination aus Anämie und Splenomegalie manifestiert sich bei 4 (5.2%) Patienten. In einem Fall lag eine Leukozytopenie mit Splenomegalie vor. Bei 17,9% der Patienten lag eine Splenomegalie ohne pathologische Veränderungen im kleinen Blutbild vor.

Vergleicht man diese Befundkonstellationen mit den Angaben aus der Literatur, so wird die Häufigkeit von Splenomegalie bei Sarkoidose für die westliche Welt zwischen 1-6% angegeben. Es existieren hier Berichte mit kleinen Patientenkollektiven [DeBlasio F et al., 1993; Nickenig G et al., 1996; Webb AK et al., 1979; Warshauer DM et al., 1995]. Noch seltener wird die Kombination einer Splenomegalie mit einem sekundärem Hypersplenismus erwähnt. Es gibt hauptsächlich Fallberichte zu diesem Thema [Köhler U et al., 1998; Matzdorff A et al., 1996; Thadani U et al., 1975].

Ein autoimmunes Geschehen als Ursache der Thrombozytopenie bei Sarkoidose untersuchen und beleuchten verschiedene Autoren [Dickerman JD et al., 1972; Enzenauer RJ et al.1992; Henke M et al., 1986; Hisada M et al., 1990; Lawrence HJ et al., 1985; Müller-Quernheim J,

1993; Roedel Ch. et al., 1992; Scully RE et al., 1978; Thomas LLM et al., 1982].

Die beschriebenen Krankheitsfälle zeigen im Knochenmark eine normale oder gesteigerte Megakaryopoese ohne Granulome. Diese Tatsache und der prompte Therapieerfolg mit Corticosteroiden spricht eher für ein immunologisches Geschehen als für einen primären Befall des Knochenmarks [Roedel Ch, et al., 1992]. In mehreren Fällen konnte bei Patienten mit Sarkoidose und Thrombozytopenie Plättchen-assoziiertes IgG (PAIgG) im Serum nachgewiesen werden [Egli F, 1991; Henke M et al., 1986; Gernsheimer T et al., 1989; Thomas LLM et al., 1982; Schneider RM et al., 1982; McMillan R et al., 1987; Hisada M et al, 1990].

Im folgenden wird auf die Organbeteiligung bei Sarkoidose eingegangen. Die vorliegende Tabelle (Tab.12) zeigt die Daten der durchgeführten Studie im Vergleich mit Studien aus der Literatur, die größere Fallzahlen aufweisen. Neben der vorbeschriebenen Metaanalyse von Maycock geht eine in Deutschland durchgeführte Studie von Kirsten ein. Er erhebt 1992 retrospektiv Daten von 651 Patienten, die in der Deutschen Sarkoidose Vereinigung organisiert sind. 408 (62.6%) der Befragten sind Frauen. Das Durchschnittsalter beträgt 48 ± 12 Jahre. Die Diagnosesicherung erfolgt in 19% der Fälle ausschließlich durch das Röntgen-Thoraxbild. In den anderen Fällen gelingt die histologische Beweisführung durch unterschiedliche Biopsien an den Schleimhäuten des Respirationstraktes, der Haut, der mediastinalen Lymphknoten und verschiedenen Organen [Kirsten D, 1992].

In einer weiteren Übersicht stellt James Daten aus verschiedenen Erdteilen zur Organbeteiligung bei Sarkoidose zusammen. Die Fallzahl beträgt 3676. Die unten eingefügten Daten (Tab.12) entsprechen denen der Verteilung in der westlichen Welt [James DG, 1992]. Für diese Daten liegen keine Zahlen zur Geschlechterverteilung und Diagnosesicherung vor.

Die Multizenterstudie von Baughman umfasst 699 Fälle. Die Patientendaten wurden in den ersten sechs Monaten nach Diagnosestellung erhoben. Die Fälle sind histologisch gesichert. Hier liegt der Anteil erkrankter Frauen bei 64%. Das Durchschnittsalter beträgt 40 Jahre [Baughman RP et al., 2001].

Tab. 12. Organmanifestationen im Vergleich

	James 1992	Baughman 2001	Aktuelle Studie	Maycock et al., 1963	Kirsten 1992
Anzahl n	3676	699	78	1254	651
Spleno- Megalie	6%		27%	18%	
Lymphome thorakal	87%	76.4%	87%	71%	85%
Lymphome peripher		15.2%	13%	73%	
Auge	15%	11.8%	6%	21%	17%
Haut	9%	15.9%	6%	8.1%	20%
Leber		11.5%	6.4%	21%	15%

Baughman et al. und Kirsten berücksichtigen die Splenomegalie nicht. In ihre Erhebungen geht die Milz, im Falle eines positiven histologischen Befundes, im Sinne einer Sarkoidose, ein.

Relativ einheitlich gestaltet sich die Datenlage bezüglich der thorakalen Lymphknoten. Ein peripherer Lymphknotenbefall, der histologisch gesichert ist, ist nur in der Studie von Baughman berücksichtigt. Maycock et al. und die durchgeführte Studie bewerten einen Lymphknotenbefall durch die Klinik, in Form von vergrößerten und verhärteten Lymphknoten. Eine Augenbeteiligung scheint im Patientenkollektiv der aktuellen Studie gering zu sein. Dies könnte aber erklärbar dadurch sein, dass nur bei 34 Patienten ein augenärztliches Konsil durchgeführt wurde.

Die Diagnose Leberbefall bei Sarkoidose wird bei Maycock nur durch die Palpation einer vergrößerten Leber vermutet. Hier liegen keine bioptischen Befunde vor. Diese Tatsache schränkt die Vergleichbarkeit des vorliegenden Wertes ein, da alle anderen Studien eine histologische Beweisführung berücksichtigen.

Bezüglich der Datenerhebung von Kirsten ist kritisch anzumerken, dass es sich um ein hochselektiertes Patientenkollektiv aus einer Selbsthilfeorganisation handelt und vielfach um chronisch kranke Patienten. Dies könnte auch ein Erklärungsansatz für den im Vergleich großen Anteil an Patienten mit einem Lupus pernio sein, der die chronische Form der Hautsarkoidose darstellt.

Die unterschiedliche Patientenzusammenstellung bezüglich Alter, Geschlecht, Rasse und Stadium der Erkrankung machen eine Beurteilung der Daten von verschiedenen Patientenkollektiven, die es in der Literatur gibt, schwierig [James DG, 1997; Hunninghake GW et al., 1999].

Seit der Gründung der World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) im Jahre 1950 wird für die Diagnose Sarkoidose der Nachweis von Granulomen in mindestens zwei Organen ohne mögliche andere Ursache für eine granulomatöse Entzündung empfohlen.

Eine isoliert vorkommende positive Histologie mit nicht-verkäsenden Epitheloidzellgranulomen besitzt weder Spezifität noch Sensitivität für die Diagnose Sarkoidose. Dieses Vorgehen scheint sich in der Praxis allerdings nicht konsequent durchgesetzt zu haben. Die Diagnose sollte sich auf mehrere Pfeiler stützen: Radiologische Befunde, Histologie und Ausschluß anderer Grunderkrankungen, die für die eine granulomatöse Erkrankung ursächlich in Frage kommen [Baughman RP et al., 2000].

So erschweren ungenaue Angaben in der Diagnosestellung ohne eindeutige Histologie oder das meist heterogene, klinisches Bild in den verschiedenen Sarkoidosestadien eine korrekte Schlußfolgerung aus den Ergebnissen [Hunninghake GW et al., 1999; Kirsten D et al., 1995+1998; Loddenkemper R et al., Lynch JP et al., 1998; Maycock et al., 1963; Newman LS, 1997; Pfeifer S, 1994; Schmidt M et al., 1995;].

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird der Frage nach der Häufigkeit von Blutbildveränderungen bei Patienten mit manifester Sarkoidose nachgegangen. 1997 hatte sich in der Medizinischen Poliklinik eine Patientin mit unklarer Leukopenie (2.0 G/l; Normbereich: 4.3-10.0) sowie Thrombozytopenie (98G/l; Normbereich: 150-350) bei vorbekannter Hautsarkoidose vorgestellt.

Die retrospektiv angelegte Untersuchung erfaßte einen Zeitraum von 4 Jahren. 108 Patienten mit Sarkoidose konnten rekrutiert werden, von 78 Patienten ist die Datenerhebung vollständig. Das Alter der Patienten lag im Mittel bei 45 Jahren (Range: 21-77 Jahre). 38 (49%) der Untersuchten waren Frauen.

Bezüglich der Blutbildveränderungen konnten im kleinen Blutbild folgende Befunde erhoben werden: 7.7% der Patienten hatten eine Leukozytopenie (Normwertbereich siehe oben), 11.5% eine Anämie (Normwertbereiche: 120-160g/l bei Frauen, 140-180g/l bei Männern) und 2.6% eine Thrombozytopenie (Normwertbereich siehe oben) vor. Der minimale Leukozytenwert beträgt 2.0G/l, der minimale Hb-Wert 121g/l (nur bei Männern diagnostiziert), der minimale Thrombozytenwert 81G/l. Im Differentialblutbild lag bei 44,2% der Patienten eine Lymphozytopenie vor. Bei der Beurteilung der Organmanifestationen der Sarkoidose konnte eine Affektion der Hiluslymphknotenvergrößerung in 87%, der Lunge in 37%, der Milz in 27%, der peripheren Lymphknoten in 13% objektiviert werden. Augen, Leber und Haut waren in jeweils 6% betroffen.

Die beiden Patienten mit einer Thrombozytopenie hatten eine ausgeprägte Splenomegalie (2.6%). Eine Kombination aus Anämie und Splenomegalie fand sich bei vier weiteren Patienten (5.2%). In einem Fall lag eine Splenomegalie und eine Leukozytopenie kombiniert vor. 17,9 Prozent hatten eine Splenomegalie ohne begleitende Blutbildveränderungen im kleinen Blutbild.

Verglichen mit den Daten der Literatur zeigt sich eine weitgehende Übereinstimmung der Häufigkeit von Blutbildveränderungen. Einer Metaanalyse von Maycock zufolge konnte eine Thrombozytopenie in 1.9%, eine Anämie in 17% und eine Leukopenie in 31% gefunden werden. Kasuistisch werden in der Literatur lebensbedrohliche Komplikationen und auch Todesfälle, bedingt durch eine schwere Thrombozytopenie, beschrieben. Bei unklaren Blutbildveränderungen muß demzufolge auch die Sarkoidose differentialdiagnostisch berücksichtigt werden. Zudem erscheint es sinnvoll neben dem Blutbild ein Differentialblutbild durchzuführen, da mögliche pathologische Befunde im Differentialblutbild durch das Blutbild maskiert werden können.

Die Unterschiedlichkeit der Angaben bezüglich der Organmanifestationen bei Sarkoidose ist am ehesten auf die Heterogenität der Stichproben sowie eine nicht einheitlich durchgeführte Diagnostik zurückzuführen.

7. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
α	Alpha
ACE	Angiotensin-converting-enzyme
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
β	Beta
BB	Blutbild
BSG	Blutkörperchensenkungs- geschwindigkeit
CFM	Chemotaxisfaktor für Monozyten
cm	Zentimeter
dl	Deziliter
G	Giga
g	Gramm
γ -GT	gamma-Glutamyltransferase
h	Hora(e), Stunde
HLA	Humanes-Leukozyten-Antigen
HWZ	Halbwertszeit
IL1	Interleukin 1
IL2	Interleukin 2
IL2-Rezeptor	Interleukin-2-Rezeptor
IMM	Inhibition der Makrophagenmigration
kg	Kilogramm
l	Liter
LK	Lymphknoten

M	Männer
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MMI	Makrophagen-Migrationsinhibition
mm	Millimeter
MW	Mittelwert
μ	Micro
N, n	Anzahl
RES	Retikulo-endotheliales System
SD	Standardabweichung
Tab	Tabelle
T	Tera
TGFβ	transforming growth factor β
TNFα	Tumornekrosefaktor Alpha
U	Aktivität
Wo	Woche
W	Frauen
X	Mittelwert±Standardabweichung
ZNS	Zentrales Nervensystem

8. Abbildungsverzeichnis

1. Zellen und Rezeptoren der
Immunpathogenese.....22
2. Botenstoffe und davon beeinflusste Zellen in der
Immunpathogenese der Sarkoidose.....29

9. Tabellenverzeichnis

1.	Organbefall und Symptome im weltweiten Überblick.....	9
2.	HLA-Verwandschaften bei Sarkoidose.....	24
3.	Patientendaten.....	43
4.	Röntgenbefunde.....	43
5a.	Durchführung invasiver Maßnahmen und Ergebnisse.....	45
5b.	Akutformen der Sarkoidose.....	45
6.	Blutbild.....	47
7.	Differentialblutbild.....	48
8.	Entzündungsparameter.....	49
9.	Organmanifestation.....	51
10a.	Milzgröße.....	52

10b. Blutbildveränderungen in Kombination mit Splénomegalie.....	52
11. Blutbildveränderungen im Vergleich.....	55
12. Organmanifestationen im Vergleich.....	59

10. Literaturverzeichnis

1. Adams JS: Hypercalcemia and Hypercalciuria in extrapulmonary sarcoidosis. Part.1 Sem Respir Medicine 1992; Vol 13, No 5:402-10.
2. Asano M, Minagawa T, Ohmichi M & Hiraga Y: Detection of endogenous cytokines in sera or in lymph nodes obtained from patients with sarcoidosis. Clin exp Immunol 1991; 84:92-6.
3. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager JR., Bresnitz EA, DePalo L, Hunninghake G, Ianuzzi MC, Johns CJ, McLennan G, Moller DR, Newman LS, Rabin DL, Rose C, Rybicki B, Weinberger SE, Terrin ML, Knatterud GL, Cherniak R, and a case control etiology study of sarcoidosis access research group: clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Medicine 2001, Vol 164, Number 10, 1885-9.
4. Baughman RP, Ianuzzi MC: Diagnosis of sarcoidosis. When is a peek good enough? Chest. 2000; 117:931-32.
5. Besnier E: Lupus pernio de la face-synovites fongueues (scrofulo-tuberculeuses) symmetriques des extremities superieures. Ann Derm Syph 1889; 10:33-6.

6. Bittorf A, Kuznitzky E: Boecksches Sarkoid mit Beteiligung innerer Organe. Münch Med Wschr 1915; 62:1349.
7. Boeck C: Multiple benign sarcoid of the skin. J cutan genitourinary Dis 1899; 17:543-50.
8. Bost TW, Riches DWH, Schuhmacher B et al. : Alveolar macrophages from patients with beryllium disease and sarcoidosis express increased levels of mRNA for TNF α and IL6 but not IL1 β . Am J Respir Cell Mol Biol 1994; 10:506-13.
9. Braun J, Dinkelacker C, Bohnet S, Kreft B, Dahlhoff K: 1,25-Dihydroxycholecalciferol stimulates ICAM-1 expression of human alveolar macrophages in healthy controls and patients with sarcoidosis. Lung 1999; 177:139-49.
10. Brincker H: Sarcoid reaction and sarcoidosis in Hodgkin' disease and other malignant lymphomata. Br J Cancer 1972; 126:120-8.
11. Browne PM, Sharma OP, Salkin D: Bone marrow sarcoidosis. JAMA 1978; Vol 240, No 24:2654-56.
12. Casella FJ, Allon M: The kidney in sarcoidosis. J Am Soc Nephrol 1993; 3:1555-62.

13. Costabel U, Teschler H, Guzman J, Kroegel C: Bronchoalveoläre Lavage: Zwischenbilanz nach 10 Jahren. Med Klin 1990; 85:376-87.
14. Cruzado JM, Poveda R, Mana J, Carreras L, Carrera M, Grinyo, Alsina J: interstitial nephritis in sarcoidosis: simultaneous multiorgan involvement. Am J Kidney Diseases 1995; Vol 26, No 6:947-51.
15. Crystal RG: Sarcoidosis. Harrison's principles of internal medicine tenth edition; 1922-8.
16. Crystal RG, West JB, Webel ER, Barnes PJ: The lung scientific foundation 1997; Vol 2, second edition:2400-09.
17. DeBlasio F, Perna A, Pezza A: Sarcoidosis presenting as isolated giant splenomegaly. Europ J Med 1993; 2:245-6
18. De Wall N, Atay Z, Endres P: T4/T8-Quotient in der bronchoalveolären Lavage (BAL) bei Sarkoidose-Marker von Aktivität und/oder Prognose? Pneumologie 1993; 47:53-9.
19. Dickermann JD, Holbrook PR, Zinkham WH: Etiology and therapy of thrombocytopenia associated with sarcoidosis. J Pediatr 1972; 81:758-64.

20. Egli F: Therapie der Immunthrombozytopenie. Schweiz med Wschr 1991; Vol 121, No 23:851-7.
21. Enzenauer RJ, West SG: Sarcoidosis in autoimmune disease. Seminars in Arthritis and Rheumatism 1992; Vol 22, No 1:1-17.
22. Fabel: Pneumologie 1995; 2. Auflage:465-70.
23. Fanburg BL: Sarcoidosis. Cecil textbook of internal medicine 1992; 430-35.
24. Fefer A: Enlargement of lymph nodes and spleen. Harrison' principles of internal medicine tenth edition.
25. Feuerhake F, Fuchsl G, Bals R, Welsch U: Expression of inducible cell adhesion molecules in the normal human lung: immunohistochemical study of their distribution in pulmonary blood vessels. Histochem Cell Biol 1998; 110:387-94.
26. Fronhoffs S, Bokemeyer D, Heidgen FJ, Vetter H: Fieber unklarer Genese. Schweizerische Rundschau für Medizin 1995; Vol 84, No 29/30:834-8.
27. Gernsheimer T, Stratton J, Ballem PJ, Slitcher SJ: Mechanisms of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 1989; 974-80.

28. Greene WC: sarcoidosis and interleukin-2 receptors. Am Rev Respir Dis 1988; 137: 757-8.
29. Heerfordt CF: Ueber eine „Febris uveo-parotidea subchronica“. Graefes Arch Clin Exp Ophthalm 1909; 70:254.
30. Harendza S, Helmchen U, Stahl RAK: Akutes Nierenversagen: isolierte Manifestation einer Systemerkrankung. Der Internist 1997. 38:606-09.
31. Henke M, Engler H, Engelhardt R, Löhr GW: Successful therapy of sarcoidosis-associated thrombocytopenia refractory to corticosteroids by a single course of human gammaglobulins. Klin Wochenschr 1986; 64:1209-11.
32. Heyll A, Meckenstock G, Aul C, Söhngen D, Borchard F, Hadding U, Mödder U, Leschke M & Schneider W: Possible transmission of sarcoidosis via allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplantation 1994; 14:161-4.
33. Hisada M, Okamoto S, Nakajima H, Nogawa S, Shigeta Y, Kawamura K: Chronic immune thrombocytopenia in sarcoidosis. Keio J Med 1990; 30:261-4.

34. Holter JF, Park HK, Sjoerdsma KW; Kataria YP: Nonviable autologous bronchoalveolar lavage cell preparations induce intradermal epitheloid cell granulomas in sarcoidosis patients. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:864-71.

35. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, Du Bois R, Eklund A, Kitaichi M, Lynch J, Rizzato G, Rose C, Selroos O, Semenzato G, Sharma Om P: ATS/ ERS/ WASOG-statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16:149-73.

36. Hunninghake GW, Costabel U: Statement on sarcoidosis by american thoracic society. *Am J Respir Crit Medicine*, Volume 160, Number2, 1999, 736-755.

37. Hutchinson J: *Illustrations of clinical surgery*. London, J and A Churchill, 1875.

38. Hutchinson J: case of livid papillary psoriasis. *Illustrations of clinical surgery*, London, J and A Churchill 1877; 42.

39. Hutchinson J: On eruptions which occur in connection with gout. Mortimer's malady. *Arch surg* 1898; 9: 307-15.

40. Hüttemann U: *Sarkoidose. Innere Medizin in Klinik und Praxis* 1992; 4. Auflage:3.176-85.

41. Ikonomopoulos JA, Gorgoulis V, Zacharatos PV, Manolis EN, Kanavaros P, Rassidakis A, Kittas C: Multiplex polymerase chain reaction for the detection of mycobacterial DNA in cases of tuberculosis and sarcoidosis. *Mod Pathol* 1999; 12(9):854-62.
42. James DG: Epidemiology of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1992; 9:79-87.
43. James DG: Descriptive definition and historic aspects of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; Vol 18, No 4:663-79.
44. James DG: Life-threatening situations in sarcoidosis. *Sarc Vasc Diffuse Lung Dis* 1998; 15:134-9.
45. James DG: Sarcoidosis: milestones to the millenium. *Sarc Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16:174-82.
46. Jersild M: The syndrome of Heerfordt (uveo-parotid-fever), a manifestation of Boeck's sarcoid. *Act Med Scand* 1938; 97: 322.
47. Kennedy D, Yamahido M: Haematologic manifestations of sarcoidosis. *Sem Resp Med* 1992. Vol 13, No 6:455-8.

48. Kirsten D: Sarkoidose in Deutschland: Analyse einer Fragebogenaktion im Jahre 1992 bei Patienten der Deutschen Sarkoidose Vereinigung. *Pneumologie* 1995; 49:378-82.
49. Kirsten D: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Sarkoidose. *Pneumologie* 1998; 52:26-30.
50. Knodel AR, Beekman JF: Severe thrombocytopenia and sarcoidosis. *JAMA* 1980; Vol 243, No 3:258-9.
51. Köhler U, Bauer C, Jerrentrup A, Grote L, Wetscher U, Wolf M, v. Wichert P: Sekundäres Hypersplenie-Syndrom – Ursache einer Thrombo- und Leukozytopenie bei Sarkoidose? *Internist-Berlin* 1998; Vol 39, No 11:1181-4
52. Kveim A: En ny og. Spesifikk kutanneaksjon ved Boeck's sarcoid. *Nord Med* 1941; 9:169-72.
53. Larner AJ, Dollery CT, Cox TM, Bloom SR, Scadding JG, Rees AJ: Life threatening thrombocytopenia in sarcoidosis. *Br Med J* 1990; 300:317-9.
54. Lawrence HF, Greenberg BR: Autoimmune thrombocytopenia in sarcoidosis. *Am J Med* 1985; 79: 761-9.

55. Loddenkemper R, Kloppenburg A, Schoenfeld N, Grosser H, Costabel U for the WATL Study group: Clinical findings in 715 patients with newly detected pulmonary sarcoidosis – results of a cooperative study in former West Germany and Switzerland. *Sarc Vasc Diffuse Lung Dis* 1998; 15:178-82.
56. Lower EE, Smith JT, Martelo OJ, Baughman RP: The anemia of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1988 Mar;5 (1):51-5.
57. Lynch JP, Sharma OmP, Baughman RP: Extrapulmonary sarcoidosis. *Sem Respir Infections* 1998; Vol 13, No 3:229-54.
58. Matzdorff A, Lohmeyer J, Pralle H: Pancytopenie bei extrathorakaler Sarkoidose. *Med Klin* 1996; Vol 91, No 5: 313-6.
59. Mauer UM, Zeelen U: Ulcus duodeni bei Sarkoidose. *Munch Med Wschr* 1995; Vol 137, No 17:283-4
60. Maycock RL, Bertrand P, Morrison CE: Manifestations of sarcoidosis. Analysis of 145 patients, with a review of nine series selected from the literature. *Am J Med* 1963; 35:67-89.

61. McMillan R, Tani P, Millard F, Berchtold P, Renshaw L, Woods VL: Platelet-associated and plasma anti-glycoprotein autoantibodies in chronic ITP. *Blood* 1987; 70:1040-5.
62. Meuthen I, Kirsch L, Saborowski F: Hypercalcämie bei florider Lungen- und Halslymphknotentuberkulose. *Dtsch Med Wschr* 1991; 116:899-902.
63. Moller DR: Cells and cytokines involved in the pathogenesis of sarcoidosis. *Sarc Vasc Diffuse Lung disease* 1999; 16:24-31.
64. Müller-Quernheim J: Serum markers for the staging of disease activity of sarcoidosis and other interstitial lung disease of unknown etiology. *Sarc Vasc Diffuse Lung Dis* 1998; 15:22-37.
65. Müller-Quernheim J: Klinische und immunbiologische Betrachtungen zur entzündlichen Aktivität der Sarkoidose. *Pneumologie* 1996; 50:40-8.
66. Müller-Quernheim J: Die bronchoalveoläre Lavage: Ein Zugang zur Immunpathogenese interstitieller Lungenerkrankungen unbekannter Ätiologie. *Pneumologie* 1993; 47:289-302.
67. Muther RS, McCarron DA, Bennett WM: Renal manifestations of sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1981; 141:643-5.

68. Newman LS, Rose CS, Maier LA: sarcoidosis. N Engl J Med 1997; Vol 336, No 17:1224-34.
69. Nickenig G, Ko Y, Wanning C, Müller-Miny H, Zhou K, Vetter H: Isolierte Splenomegalie. Der Internist 1996; 37:632-5.
70. Pabst R, Schuster M, Tschernig TH: Lymphocyte dynamics in the pulmonary microenvironment: implications for the pathophysiology of pulmonary sarcoidosis. Sarc Vasc Diffuse Lung Dis 1999; 16: 197-202.
71. Pfeifer S, Müller-Quernheim J: Subtypisierung von T-Lymphozyten bei Sarkoidose. Pneumologie 1994; 48:427-32.
72. Rassner G: Dermatologie. Urban&Schwarzenberg 1997; 192-4
73. Reich JM: Sarcoidosis and cancer revisited. Eur Respir J 1999; 12:482-4.
74. Riede UN, Schaefer HE: Allgemeine und spezielle Pathologie. Thieme Verlag Stuttgart 1995; 236

75. Rømer FK, Hommelgaard P, Schou G: Sarcoidosis and cancer revisited: a long-term follow-up study of 555 danish sarcoidosis patients. Eur Respir J 1998; 12:906-12.
76. Rømer FK: Sarcoidosis and cancer. Sarcoidosis and other granulomatous disorders (James DG, New York. Marcel Dekker) 1994; 401-15.
77. Reich JM: Sarcoidosis mortality in the united states. Am J Med 1997; 102:131.
78. Reich JM, Johnson RE: course and prognosis of sarcoidosis in a nonferral setting – Analysis of 86 patients observed for 10 years. Am J Med 1985; 78:61-7.
79. Reichel H, Koeffler HP, Bishop JE, Norman AW: 25-hydroxyvitamin D3 metabolism by lipopolysaccharide-stimulated normal human macrophages. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64:1-9.
80. Rettenmaier G, Seitz K: Sonographische Differentialdiagnostik. VCH Verlagsgesellschaft 1990.347-56.
81. Roedel Ch, Flury G: Schwere Thrombozytopenie bei systemischem M.Boeck. Schweiz Med Wschr 1992; 122:1582-5.

82. Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, Thompson BW, Rossman MD, Bresnitz EA, Terrin ML, Moller DR, Barnard J, Baughman RP, DePalo L, Hunninghake G, Johns C, Judson, MA, Knatterud, GL, McLennan G, Newman LS, Rabin DL, Rose C, Teirstein AS, Weinberger SE, Yeager H, Cherniack R and the access research group: familial aggregation of sarcoidosis-a case control etiology study, *Am J Respir Crit Care Medicine*, Volume 164; Number 11, 2001, 2085-91.
83. Salazar A, Mana J, Pinto X, Argimon JM, Castineiras MJ, Fiol C, Pujol R: Low levels of high density lipoprotein cholesterol in patients with active sarcoidosis. *Atherosclerosis* 1998; 136:133-7.
84. Scharhoff Th: Epidemiologie der Sarkoidose. *Pneumologie* 1993; 47:588-92.
85. Schaumann J: Etudes sur le Lupus pernio et ses rapports avec les sarcoides et la tuberculose. *Ann Derm Syph (Paris)* 1917; 5:357.
86. Schaumann J: Lymphogranuloma benigna in the light of prolonged clinical observations and autopsy findings. *Br J Dermatol* 1936; 48:399.
87. Schindlbeck NE, Lechner M, Scherer B: Niereninsuffizienz als Folge einer Sarkoidose. *Dtsch Med Wschr* 1992; 117:494-8.

88. Schmidt M, Wirtz H: Sarkoidose der Lunge: Klinischer Verlauf und entzündliche Aktivität. *Pneumologie* 1995; 49:226-32.
89. Schneider RM, Worsley A, Lichtman S: Sarcoidosis with immune haemolytic anaemia and thrombocytopenia: humoral aberrations responding to steroids or splenectomy. *MT Sinai J Med* 1982; 49:115-20
90. Schönfeld N, Schaberg T, Lode H, Loddenkemper R: Diagnostik der Sarkoidose. *Dtsch Med Wschr* 1995; 120:687-9.
91. Scully RE, Galdabini JJ, McNelly BU: case records of the Massachusetts General Hospital – weekly clinopathological exercises. *New Engl J Med* 1978; 299:765-9.
92. Sharma Om P: Sarcoidosis. *Textbook of internal medicine, second edition 1992 (Kelley WN)*; Chapter 364:1742-6.
93. Sharma OmP P: Beethoven's illness: Whipple disease rather than Sarcoidosis? *J Royal Society Med* 1994; 87:283-5.
94. Strausz J, Müller-Quernheim J, Ferlinz R: Sezernierter Interleukin-2-Rezeptor als Aktivitätsparameter der Sarkoidose. *Dtsch Med Wschr* 1989; 114:744-9.

95. Thadani U, Aber CP, Taylor JJ: Massive splenomegaly, pancytopenia and haemolytic anaemia in sarcoidosis. *Acta haemat* 1975; 53:230-40.
96. Thomas LLM, Alberts C, Pegels JG, Balk AG & Von Dem Borne AEGK: Sarcoidosis associated with autoimmune thrombocytopenia and selective IgA deficiency. *Scand J Haematol* 1982; 82:357-9.
97. Thurn P, Bücheler E, Lackner KJ, Thelen M: Einführung in die radiologische Diagnostik. Thieme Verlag 1998; 282 ff.
98. Trillo A, Orozco R, Jindal K: Glomerular calcinosis in sarcoidosis. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116:1221-5.
99. Tunkel AR, Sebastianelli KJ, Pandit N, Brody JI: Development of 5q- Myelodysplasia in a patient with sarcoidosis. *Am J Haematol* 1990; 34:225-7.
100. Ucar G, Yildirim Z, Ataol E, Erdogan Y & Biber C: Serum angiotensin converting enzyme activity in pulmonary diseases: correlation with lung function parameters. *Life Sciences* 1997; 61:1075-82.

101. Van Dinther-Janssen ACHM, van Maarsseveen TCMTh, Eckert H, Newman W, Meijer CJLM: Identical expression of ELAM-1, VCAM-1, and ICAM-1 in sarcoidosis and usual interstitial pneumonitis. *J Pathol* 1993; 170:157-64.
102. Warshauer DM, Molina PL, Hamman SM, Koehler RE, Paulson EK, Bechtold RE, Perlmutter ML, Hiken JM, Francis IR, Cooper CJ, Woosley JT: Nodular sarcoidosis of the liver and spleen: analysis of 32 cases. *Radiology* 1995; 195:757-62.
103. Webb AK, Mitchell DN, Bradstreet CMP, Salsbury AJ: Splenomegaly and splenectomy in sarcoidosis. *J Clin Pathol* 1979; 32:1050-3.
104. Ziegenhagen MW, Benner UK, Zissel G, Zabel P, Schlaak M, Müller-Quernheim: Sarkoidose: Die TNF α -Freisetzung der Alveolarmakrophagen und der Serumspiegel des IL-2R sind prognostische Parameter. *Pneumologie* 1998; 52:714-22.
105. Zissel G, Ziegenhagen MW, Bäumer I, Müller-Quernheim J: Zellaktivierung und Zytokinfreisetzung bei der pulmonalen Sarkoidose Immunologische Analysen und deren klinische Relevanz. *Pneumologie* 1998; 52:192-5.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren Universitätsprofessoren: Amon, Arnold, Aumüller, Aurich, Austermann, Aziz, Basler, Bauer, Baum, Beato, Berendes, Berger, Berndt, Bertalanffy, Besedowsky, Bien, Blankenburg, Braasch, Cetin, Czubayko, Daume, Daut, Dibbets, Dittrich, Dombrowski, Doss, Egbring, Eilers, Engel, Engenhardt-Cabillic, Eschenbach, Feuser, Flores de Jacoby, Friedrich, Fruhstorfer, Fuhrmann, Ganz, Garten, Gemsa, Geus, Göke, Golenhofen, Gotzen, Graul, Gressner, Griss, Gröne, Grundner, Grzeschik, Habermehl, Happle, Hardewig, Hartmann, Hasilik, Havemann, Hebebrand, Heeg, Hering, Heß, Hildebrand, Hilgermann, Hoffmann, Huffmann, Ihm, Jones, Joseph, Kälble, Kaffarnik, Kalbfleisch, Karlson, Katschinski, Kern, Kleine, Kleinsasser, Klenk, Klötzer, Klose, Knoll, Koecke, Köhler, Koolmann, Koransky, Kraft, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Küster, Kuhn, Kuni, Kußmann, Lang, Lange, Lauer, Lehmann, Lennartz, Lill, Lorenz, Lotzmann, Ludwig, Lührmann, Lütcke, Maisch, Martin, Martini, Mannheim, Massarat, Mennel, Moll, Moosdorf, Mueller, Müller, Netter, Neurath, Niemeyer, Niessing, Oepen, Oertel, Petry, Pfab, Pieper, Podszus, Pohlen, Portig, Radsak, Rehder, Remschmidt, Richter, Riedmiller, Rinze, Rothmund, Schachtschabel, Schäfer, Schiff, Schmidt, Schmitz-Moormann, Schneider, Schüffel, Schulz, Schwarz, Schwerk, Seifart, Seitz, Seyberth, Siegrist, Slenczka, Steiniger, Stempel, Sturm, Sommer, Thomas, Unsicker, Vogelmeier, Voigt, Wagner, Weber, Weihe, Werner, Wesemann, v.Wichert, Wiegandt, Wolf.

Danksagung

Mein Dank gilt zum einen Prof. Dr. C. F. Vogelmeier, der mir die Möglichkeit gab, in seiner Abteilung meine Promotion durchzuführen.

Zum anderen möchte ich mich besonders bei Herrn Prof. Dr. U. Köhler bedanken, der mir ein sehr hilfreicher und humorvoller Doktorvater war. Ich schätze unsere Zusammenarbeit immer sehr.

Bei der statistischen Auswertung der Arbeit unterstützte mich Herr D. Dugnus.

Tiefe Dankbarkeit gilt meiner Mutter, die sich über diesen weiteren Schritt meines beruflichen Werdegangs bestimmt sehr gefreut hätte.

