

Aus der Medizinischen Klinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Ertl

**Die Abhängigkeit der Prognose einer Lungensarkoidose von Lungenfunktion
und Zytologie aus bronchoalveolärer Lavage**

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
vorgelegt von

Gudrun Ulrike Weber
aus Neumarkt

Würzburg, Mai 2001

Referent: Prof. Dr. med. M. Schmidt

Korreferent: Prof. Dr. med. G. Ertl

Dekan: Prof. Dr. med. V. ter Meulen

Tag der mündlichen Prüfung: 20.11.2001

Die Promovendin ist Ärztin

ABKÜRZUNGEN

BALF	: bronchoalveoläre Lavage-Flüssigkeit
GesZZ	: Gesamtzellzahl
PMN	: polymorphe Neutrophile
LY	: Lymphozyten
EO	: Eosinophile
MC	: Mastzellen
SpIVol	: Spülvolumen bei der bronchoalveolären Lavage (BAL)
AspVol	: aspiriertes Volumen bei der bronchoalveolären Lavage
GesE(-b)	: Gesamteiweiß (in der BALF)
Alb(-b)	: Albumin (in der BALF)
ACE	: Angiotensin-converting enzyme
IL	: Interleukin
TNF α	: Tumor-necrosis-factor α
INF	: Interferon
AM	: Alveolarmakrophagen
VC	: Vitalkapazität
FEV-1	: forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde
ITGV	: intrathorakales Gesamtvolumen
TLC	: totale Lungenkapazität
R tot	: Gesamtemwegswiderstand
MEF-50	: max. expir. Fluß bei 50% der Vitalkapazität
MEF-25	: max. expir. Fluß bei 25% der Vitalkapazität
DCO	: Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid im steady state
V'O ₂ max	: max. Sauerstoffaufnahme bei Laufbandbelastung
PO ₂	: Sauerstoffpartialdruck in Ruhe

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	S.1
2. FRAGESTELLUNG	S.5
2.1 Lassen sich nach dem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren zwei Prognosegruppen A und B (verbessert oder verschlechtert) unterscheiden und wie unterscheiden sich hierbei die Lungenfunktionen?	
2.2 Wie unterscheiden sie sich in den biometrischen Daten?	
2.3 Wie unterscheiden sie sich in den Laborwerten aus Serum und BALF?	
2.4 Kann man aus unseren Daten prognostisch wichtige Faktoren erkennen?	
3. PATIENTEN	S.5
4. METHODEN	S.6
4.1 Gruppeneinteilung der Patienten	
4.2 Lungenfunktionsanalysen	
4.3 Bronchoalveoläre Lavage	
4.4 Statistische Auswertung	
4.4.1 U-Test	
4.4.2 Spearman-Test	
5. ERGEBNISSE	S.9
5.1 Lungenfunktionsunterschiede der Prognosegruppen A (verbessert) und B (verschlechtert)	
5.1.1 Gruppe A: Lungenfunktionswerte bei Diagnosestellung	
5.1.2 Gruppe B: Lungenfunktionswerte bei Diagnosestellung	
5.2 Biometrische Daten der Prognosegruppen A und B	
5.3 Biochemische und zellbiologische Daten	
5.3.1 Blutanalyse der Gruppe A	
5.3.2 Blutanalyse der Gruppe B	
5.3.3 BALF-Analyse	
5.4 Statistik	
5.4.1 Gruppenunterschiede aller Patienten (Gruppe A und B) im U-Test	
5.4.2 Gruppenunterschiede der Patienten der Gruppe A im U-Test	
5.4.3 Gruppenunterschiede der Patienten der Gruppe B im U-Test	
5.4.4 Gruppenunterschiede aller Patienten im Spearman-Test	
5.4.5 Gruppenunterschiede der Patienten der Gruppe A im Spearman-Test	
5.4.6 Gruppenunterschiede der Patienten der Gruppe B im Spearman-Test	
6. DISKUSSION	S.19
7. ZUSAMMENFASSUNG	S.25
8. ANHANG	S.26
9. LITERATURVERZEICHNIS	S.32

1. EINLEITUNG

Die Sarkoidose ist eine systemische Erkrankung mit charakteristischen, nicht-verkäsenden Granulomen, die aus Makrophagen, Epitheloidzellen, Riesenzellen, Lymphozyten und Fibroblasten bestehen. Obwohl die Erkrankung als solche nun schon seit über einem Jahrhundert bekannt ist, seit dem Hutchinson 1877 erstmalig über sie berichtete (14), und seit dieser Zeit viele Wissenschaftler und Kliniker versuchten, ihre Geheimnisse zu erforschen, gibt es doch am Ende des 20. Jahrhunderts noch viele ungelöste Fragen. So ist z.B. die Ursache, das auslösende Agens, bis heute noch unbekannt.

Sharma und Kadakia (30) diskutierten die unterschiedlichen bisherigen Denkmodelle und Ansätze verschiedener Untersucher. Wegen der histologischen Ähnlichkeiten der Tuberkulose- und der Sarkoidose-Granulome und der gelegentlich aus Sarkoidose-Granulomen isolierten Mykobakterien wurde von einigen Untersuchern angenommen, daß die Sarkoidose ebenfalls durch Mykobakterien, eventuell durch atypische, nicht-säurefeste oder alternierte Formen hervorgerufen wird.

Andere Wissenschaftler meinten in Viren (Mumps-, Influenza-, Masern-, Ebstein-Barr-, Herpes- oder Newcarth-Gruppen-Viren), Mykoplasmen, Pilzen und Propionibakterium acnes die ursächlichen Erreger für die Sarkoidose gefunden zu haben, ohne jedoch jeweils endgültige Beweise dafür zu finden.

Auch der Kveim-Siltzbach-Test läßt ein wie auch immer geartetes immunogenes Agens vermuten, da sich bei diesem Test nach intradermaler Injektion von Material aus einer Sarkoidosebefallenen Milz an dieser Stelle ein Sarkoidose-Granulom ausbildet. (16)

Ein weiterer Ansatz neben den Infektionen ist die Möglichkeit einer allergischen Reaktion. So wurde wegen einer Häufung von Sarkoidose-Erkrankungen in einer Piniengegend im Südosten der USA eine allergische Reaktion auf Pinienpollen postuliert; Forschungsergebnisse aus anderen Ländern haben das aber nicht bestätigen können. (30)

In einem Review-Artikel im New England Journal of Medicine (21) wurde zusätzlich noch angeführt, daß bei dieser Erkrankung wohl auch genetische Faktoren eine Rolle spielen, obwohl es unwahrscheinlich ist, daß ein einzelnes Gen dafür verantwortlich gemacht werden kann. Es sieht so aus, als ob in genetisch prädisponierten Menschen, getriggert durch ein Agens, eine überschießende zelluläre Immunantwort und damit Granulombildung stattfindet. Die genetische Anlage ist wahrscheinlich nicht nur für das totale Risiko an Sarkoidose zu erkranken, sondern auch für die Art der Erkrankung, ihren Schweregrad und ihre Prognose bestimmend.

Es wurden gewisse Zusammenhänge mit Klasse I HLA-A1 und -B8 sowie Klasse II HLA-DR3 bei Weißen gefunden, die aber nicht so eindeutig sind wie bei anderen Autoimmunerkrankungen. Die Heterogenität der Sarkoidose-assoziierten HLA-Antigene spiegelt die Heterogenität der Erkrankung wieder.

Noch am besten erforscht sind die pathologischen und immunologischen Veränderungen bei der Sarkoidose.

Wenn wir zunächst die histologisch-pathologischen Veränderungen betrachten, wird schnell klar, daß das Hauptkriterium, das nicht-verkäsende Granulom, zwar sarkoidose-typisch, aber nicht -spezifisch ist.

Granulome gibt es auch bei vielen anderen Erkrankungen, wie z.B. entlang der lymphatischen Drainagewege von Tumoren (solide Tumore, maligne Lymphome), als Lymphknotenreaktion nach Chemo- und/oder Radiotherapie, Fremdkörpergranulome, bei Infektionen (Tbc, Lepra, Brucellose, Yersinia pseudotub., Spirochäten, Toxoplasmose, Leishmaniose, Bilharziose, Histoplasmose, Coccidiomykose) oder Chemikalienkontakt (Beryllium, Talkum, Silikat) und Medikamenten (z.B. Methotrexat). Weitere Erkrankungen, die Sarkoidose-Granulome imitieren können, sich aber nur in der Lunge ausbreiten, sind die exogen allergische Alveolitis, Histozytosis X, der M. Wegener und die lymphoide Granulomatose. (18)

Die granulomatöse Entzündung ist eine Spezialform einer chronischen Entzündung, bei der mononukleare Zellen, Makrophagen, Epitheloid- und Riesenzellen zusammen mit Lymphozyten, Plasmazellen und Fibroblasten eine Rolle spielen.

Das Zentrum der Granulome besteht vor allem aus Epitheloidzellen, die zu Langhans-Zellen fusionieren können, und aus wenigen Lymphozyten, vor allem T-Helferzellen. In der Peripherie findet man T-Suppressor-Zellen, Antigen-präsentierende Makrophagen sowie Fibroblasten und Kollagen. (12)

Bei Untersuchungen von Semenzato (28) 1986 sowie von Maarsseveen et al. (20) 1993 wurden Clusterbildungen zwischen jeweils einem Makrophagen und mehreren Lymphozyten entdeckt. Maarsseveen et al. fanden bei einer vergleichenden Untersuchung der Clusterbildung bei Sarkoidose-Patienten mit der bei Patienten mit exogen allergischer Alveolitis, daß der Cluster bei Sarkoidose-Patienten aus einem Makrophagen umgeben von drei oder vier Lymphozyten besteht, die über Zellmembranadhäsionen mit dem Makrophagen verbunden sind. Ein aktivierter Makrophage mit Membranbewegungen, aktivem Nukleus und sich bewegender intrazytoplasmatischer Granula setzte sich im Versuch am Deckglas fest, die Lymphozyten wanderten aktiv auf diesen zu und traten mit ihm in Kontakt, manchmal für Stunden, indem sie rund um ihn herumwanderten. Nach den Untersuchern korrelierte außerdem die Intensität der Alveolitis mit der Zeit, wie lange der Cluster bestand. Die somit bei den pathologisch-histologischen Untersuchungen wichtigsten Zellgruppen wurden auch von vielen anderen Arbeitsgruppen im Blutserum und in der bronchoalveolären Lavage-Flüssigkeit (BALF) untersucht.

Eine österreichische Gruppe (22) untersucht die Veränderungen des zellulären und humoralen Immunsystems in der BALF von 22 Sarkoidose-Patienten im Vergleich zu 14 Kontrollpersonen sowie deren Korrelationen zu den radiologischen Stadien und zu den Lungenfunktionsparametern. Die BALF der Sarkoidose-Patienten zeigte deutlich erhöhte Werte für die Gesamtzellzahl, die Zellen pro ml, die Lymphozyten insgesamt sowie die CD4-Lymphozyten und die

OKT4+DR+Lymphozyten im besonderen, und für den CD4+/CD8+-Quotienten, sowie im humoralen System für Albumin, IgG, Kappa-Ketten-Isotypen, Transferrin, den IgG/Albumin-Quotienten, den Kappa-Albumin-Quotienten sowie den Transferrin/Albumin-Quotienten. Die einzige Zellgruppe, die niedrigere Werte zeigte als in der Kontrollgruppe waren die CD8+-Lymphozyten. Die Erhöhung der einzelnen Parameter wird auf verschiedene Gründe zurückgeführt.

Gesamtzellzahl und Lymphozytose (besonders der CD4+-Lymphozyten) kommt durch die aktive Wanderung, v.a. von Lymphozyten und Makrophagen an die erkrankte Stelle/Organ, angezogen von mehreren chemotaktischen Faktoren, zustande. Dadurch daß die CD8+-Lymphozyten im Blut zurückbleiben, steigt auch der CD4+/CD8+-Quotient. Daß das Albumin ansteigt, wird durch Kapillar- Lecks zu erklären versucht und die vermehrte Immunglobulin-Bildung könnte durch eine lokal angefachte, vermehrte Produktion durch IL-2 (29,17,25) als Epiphänomen zustande kommen, oder wie nach Ansicht dieser Arbeitsgruppe (22) durch das Transferrin.

Ob und ggf. wie diese Parameter in BALF und Serum mit der Klinik und dem Verlauf korrelieren und ob man anhand bestimmter Werte eine Aussage über die Prognose bei einzelnen Patienten treffen kann, war schon Gegenstand zahlreicher Untersuchungen, ohne daß man bisher zu einem einheitlichen, überzeugenden Ergebnis gekommen wäre.

Die Hauptaufgabe der Makrophagen sind Antigen-Präsentation für die Lymphozyten sowie Synthese und Sekretion von Mediatoren (z.B. IL-1, TNF, Gamma-INF, Prostaglandine) zur Stimulierung und Suppression von anderen Zellen. (6)

Spiteri, Clarke und Poulter (31) haben sich in mehreren Untersuchungen einer besonderen Untergruppe der Alveolarmakrophagen gewidmet, nämlich den RFD1+7+-Makrophagen.

Die Alveolarmakrophagen (AM) in gesunden Kontrollpersonen tragen entweder das Oberflächenantigen RFD1 oder RFD7, was sie in sog. dendritische Zellen und klassische Makrophagen teilt.

Aktiviert T-Zellen sezernieren Gamma-Interferon, das wiederum die AM aktivieren kann. Es erhöht die Zahl der RFD1+-Zellen und unterdrückt die Expression von RFD7+-Oberflächenantigenen. So könnte es also sein, daß auf RFD7+-Makrophagen zusätzlich das RFD1+-Antigen exprimiert wird und die AM, die nur mit dem RFD7+-Antigen ausgerüstet sind, verschwinden, so daß die Anzahl an RFD1+7+-Makrophagen ansteigt. In funktionellen Tests konnte nachgewiesen werden, daß sie eine gesteigerte Fähigkeit haben, die T-Zellproliferation zu unterdrücken. Eine solche Suppressorfunktion ist wichtig, damit die durch das auslösende Agens angestoßene Immunantwort nach dessen Bekämpfung auch wieder zur Ruhe und damit zur Ausheilung kommt.

Diese Kontrolle scheint bei den meisten Patienten zu funktionieren; was passiert also bei den Kranken, bei denen die Krankheit fortschreitet?

Einerseits könnte es sein, daß die Suppressorfunktion dieser AM nicht ausreicht und die fortgesetzte Immunreaktion das Gewebe schädigt. Es könnte aber auch sein, daß die Suppression so

gründlich erfolgt, daß die körpereigene Abwehr das Agens nicht ganz beseitigen kann und es so zu einer chronischen Entzündungsreaktion kommt.

O'Connor und FitzGerald (9) bemerkten noch dazu, daß sie bei ihren eigenen Untersuchungen fanden, daß die akzessorische Zellfunktion der Sarkoidose-AM bei Patienten mit einem CD4/CD8-Quotienten kleiner gleich 1 vermindert war und der CD4/CD8-Quotient bei Patienten mit progressiver, prolongierter Erkrankung niedriger ist als bei denen mit einer weniger schweren Erkrankung; dadurch würde die Hypothese gestützt, daß eine übertriebene Suppression der T-Zellantwort ein Faktor für die Entwicklung einer progressiven Erkrankung ist.

Veränderungen auf eine Kortisontherapie hin oder Marker, die ein Ansprechen auf eine solche Therapie voraussagen könnten, waren für andere Forschungsgruppen Ziel ihrer Studien. Patricia L. Haslam (13) berichtet über Ergebnisse einer Studie mit 25 Patienten mit chronischer Sarkoidose. Dabei wurde unter anderem untersucht, ob serielle Messungen der Entzündungsparameter einen Wert zur Vorhersage des Ansprechens auf eine Kortisontherapie haben. Es wurden Korrelationen zwischen der Abnahme eines Markers und der Verbesserung eines klinischen Parameters gesucht, wobei man lediglich bei einer Abnahme der Spiegel von Serum-Lysozym, BALF-ACE und Serum-ACE eine Verbesserung der DCO fand.

Die klinischen Tests wurden bei allen Patienten wegen der Langzeitprognose nach drei Jahren noch mal wiederholt und dabei ergab sich, daß die Patienten mit den höchsten BALF-Lymphozytenzahlen vor der Therapie die wenigsten röntgenologischen Veränderungen zeigten, hatten also ein besseres outcome. Keine BALF-Lymphozyten-Subgruppe oder Aktivitätsmarker (CD22, CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, IL-2-Rezeptor, Transferrinrezeptor, HLA-DR, DQ+DP) zeigten sich als prognostisch hilfreich. Nur ein erhöhter Gamma-Interferon-Spiegel vor der Therapie war assoziiert mit einer Verbesserung unter Kortisontherapie, wie Prior und Haslam bereits in einem Artikel 1991 festgestellt hatten. (24)

Baughman et al. (5) fanden, daß Patienten mit mehr CD4+-Zellen in der BALF, einem höheren CD4/CD8-Quotienten, einem hohen uptake im Gallium-Scan und einer hohen Albuminkonzentration eher dazu prädestiniert waren, daß sich die VC unter einer Kortisontherapie besserte. Keine Verbindung konnte hergestellt werden zwischen Gesamtlymphozytenzahl in der BALF und der VC-Veränderungen nach Therapie.

Später führten Baughman et al.(4) bei 44 Patienten eine Gallium-Szintigraphie, eine BAL und eine Serum-ACE-Bestimmung durch, therapierten dann mit Kortison (Prednison 40 mg/d für zwei Monate, dann individuelle Anpassung) und führten dann die Untersuchungen nach zwei Jahren erneut durch.

Die Patienten mit negativem Gallium-Scan zeigten nach zwei Jahren nie eine klinische Verschlechterung; dafür war die Erkrankung bei 21 von 31 Patienten mit positivem Gallium-Scan progredient. ACE-Spiegel und BAL-Werte vor der Therapie waren nicht so aussagekräftig; es wurden allerdings bei dieser Studie nur BAL-Proben aus einem Lungenareal entnommen.

Der CD4/CD8-Quotient war nur aussagekräftig für eine Kurzzeitprognose (über zwei Monate), nicht über zwei Jahre, wie Baughman et al. (5) drei Jahre zuvor in einer Studie gezeigt hatten. Aber schon dort fanden sie, daß die Gallium-Szintigraphie ein guter Marker für das Ansprechen auf eine Kortisontherapie ist; auch für den Albuminspiegel wie für die Anzahl von CD4+-Zellen fanden sie in dieser Studie Zusammenhänge mit klinischen Veränderungen unter Therapie.

2. FRAGESTELLUNG

Bei der vorliegenden Arbeit ging es darum herauszufinden, ob man aufgrund irgendwelcher biometrischer, Lungenfunktions-, Serum- und/oder BALF-Werte zum Zeitpunkt der Diagnose Aussagen machen kann, ob sich der klinische Verlauf der Patienten, in diesem Fall gemessen an der Lungenfunktion, verbessert oder verschlechtert.

2.1 Lassen sich nach dem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren zwei Prognosegruppen A und B (verbessert oder verschlechtert) unterscheiden und wie unterscheiden sich hierbei die Lungenfunktionen?

2.2 Wie unterscheiden sie sich in den biometrischen Daten?

2.3 Wie unterscheiden sie sich in den Laborwerten aus Serum und BALF?

2.4 Kann man aus unseren Daten prognostisch wichtige Faktoren erkennen?

3. PATIENTEN

Wir suchten aus der Patientenkartei des Schwerpunktes Pneumologie der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg alle Patienten mit der gesicherten Diagnose einer Sarkoidose sowie mit einer Lungenfunktionsmessung zwei Jahre nach Diagnosestellung (1985-1991) heraus.

Diese Kriterien erfüllten schließlich 32 Patienten, 16 Frauen und 16 Männer, die bei Diagnosestellung zwischen 22 und 69 Jahre alt waren.

4. METHODEN

4.1 Gruppeneinteilung der Patienten:

Um die Patienten in zwei Gruppen -„verbessert“ und „verschlechtert“- einzuteilen, nahmen wir als Kriterium die Veränderung der Lungenfunktionswerte nach zwei Jahren als Grundlage und zwar vor allem die Vitalkapazität (VC), die totale Lungenkapazität (TLC) und den Perfusionsgra-

dienten für Sauerstoff (PO₂), da diese Werte für eine Lungenerkrankung, die bei Progredienz zu einer Verschlechterung des Gasaustausches führt, am aussagekräftigsten bei der Beurteilung des Verlaufes sind. Leider waren jedoch diese drei Werte nicht immer bei den verschiedenen Lungenfunktionsmessungen aller Patienten vorhanden, so daß wir, nach Häufigkeit der vorhandenen Parameter und ihrer Wertigkeit, folgende Einteilung trafen. Der Gruppe „verbessert“ ordneten wir alle Patienten zu, die sich bei Vorhandensein aller drei Werte in allen drei oder in mindestens zwei Parametern verbessert hatten. Bei nur zwei vorhandenen Werten, immer inklusive der Vitalkapazität, war diese ausschlaggebend. Gleichgebliebene Werte, entsprechend einer Veränderung um weniger als 4%, wurden bei einer potentiell progredienten Erkrankung, wie der Sarkoidose, als besserer Verlauf gewertet.

4.2 Lungenfunktionsanalysen:

Es wurden die folgenden Lungenfunktionsparameter am Vortag der bronchoalveolären Lavage (BAL) und bei Kontrolluntersuchungen bestimmt und sie, wenn nötig, in Prozent des patientenbezogenen Soll-Wertes angegeben, um eine interindividuelle Vergleichbarkeit zu erreichen.

Lungenfunktionsparameter	Abkürzung	Einheit	Sollwert nach
Vitalkapazität	VC	Prozent (%)	Amrein et al. 1969 (2)
Forciertes Expirationsvolumen der 1. Sekunde	FEV-1	„	„
Intrathorakales Gasvolumen	ITGV	„	„
Totale Lungenkapazität	TLC	„	„
Gesamtatemwegwiderstand	R-tot	kPa/l/s	
Max. expir. Fluß bei 50% der VC	MEF-50	Prozent (%)	Cherniack et al. (6)
Max. expir. Fluß bei 25% der VC	MEF-25	„	„
Lungenfunktionsparameter	Abkürzung	Einheit	Sollwert nach
Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid im steady state	DCO	„	Dechoux et al. 1971 (8)
Max.Sauerstoffaufnahme bei Laufbandbelastung	V'O ₂ max	„	Albers 1968 (1)

PO2 in Ruhe	PO2-Ruhe	mmHg	
PO2 bei max Belastung	PO2-Belastung	mmHg	

Die Messungen erfolgten mit Pneumotachographen, einem Ganzkörperplethysmographen, CO-CO₂- und O₂-Analysegeräten, einem Laufband (E.-Jaeger, Würzburg) und einem Blutgasanalysegerät (Radiometer, Kopenhagen).

4.3 Bronchoalveoläre Lavage:

Die BAL wird in der Pneumologischen Abteilung der Universitätsklinik Würzburg in Anlehnung an die Methodenbeschreibung Reynolds, modifiziert nach dem Londoner (P.L.Haslam, persönliche Mitteilung) und Frankfurter (M.Rust, persönliche Mitteilung) Vorgehen mit einigen Besonderheiten durchgeführt.(27)

Eine BAL wurde nur durchgeführt, wenn eine Bronchoskopie indiziert war und die Patienten wurden über die zusätzlich möglichen Nebenwirkungen aufgeklärt, wie z.B. über häufige Temperaturanstiege zwischen der sechsten und der zwölften Stunde nach dem Eingriff wegen der relativ hohen Spülmenge, die jedoch durch Paracetamol-Suppositorien problemlos zu unterdrücken waren.

Nach schriftlicher Aufklärung am Vorabend wurde ein langwirksames Diazepam-Präparat zur Nacht verabreicht; am Morgen vor der Untersuchung bekam der Patient 0,5 mg Atropinsulfat i.m. und 7,5 mg Hydrocodon-HCl (Dicodid) i.m. verabreicht. Über eine periphere Armvene wurde in wenigen Fällen 5 mg Midazolam-HCl (Roche) verabfolgt.

Der liegende Patient wurde über das Bronchoskop (BF, Olympus Co. Hamburg) mit einem Woodbridge-Tubus Nr.8,5 intubiert, nachdem vorher der Rachenraum bis zu den Stimmlippen mit 4%-iger und die Trachea mit 1%-iger Lidocainlösung anästhesiert worden war; oft war auch eine weitere Lokalanästhesie in den tiefergelegenen Abschnitten des Bronchialbaumes nötig. Die 1%-ige Lidocainlösung interferierte nicht mit den Labormethoden. Blutstillung wurde mit +4°C-kalter 0,9%-iger Kochsalzlösung vorgenommen. Nach der Routine-Inspektion wurde vorsichtig, wenn irgend möglich, ein Mittellappensegment okkludiert, mit dem ersten 20-ml-Aliquot einer 37°C-warmen, sterilen 0,9%-igen Kochsalzlösung gespült und mit einem Druck von -0,4 mbar (maximal) in ein silikonisiertes Glasgefäß, welchem ein Gazefilter (2 Lagen sterile Verbandsgaze) eingebaut war, und in Eiswasser stand, abgesaugt. Die erste aspirierte Portion wurde verworfen; nach 2x20 ml Spülvolumen wurde jeweils wieder abgesaugt, bis ein Aspirationsvolumen von wenigstens 150 ml erreicht war. Als Obergrenze für die Spülvolumina galten 400 ml.

Es wurde nur unblutige BAL-Flüssigkeit, getestet sofort nach BAL mit Briefchentest auf occultes Blut, verwendet, da Serumbestandteile und Hämoglobin einige der Labormethoden verfälschen

konnten. Bei allen Weiterverarbeitungsschritten wurde die Kühlkette nicht unterbrochen. Für die Messungen im Zellpellet der BAL-Flüssigkeit wurde das Pellet nach Zentrifugieren zunächst in 1 ml 0,9%-iger +4°C-kalter Kochsalzlösung aufgewirbelt, auf eine Suspension von 10 Zellen eingestellt und bei -20°C eingefroren.

Spätestens nach zwei Wochen wurde bei +4°C aufgetaut und die Zellsuspension in einer kleinen, kühlbaren Druckkammer bei ständig wechselnden Drücken (N₂, 0-100 bar, +4°C) homogenisiert. Die mikroskopische Kontrolle zeigte zwischen 96 und 100% rupturierte Zellen. Nach Zentrifugieren (20 min., +4°C, 4000G) konnten die Bestimmungen durchgeführt werden.

4.4 Statistische Auswertung:

Die statistische Auswertung wurde auf dem Personal Computer mit einem Statistik-Programm (EASY und STASY, PIC GmbH, München) vorgenommen. Da die Daten nicht normalverteilt waren, kamen nicht-parametrische Tests zur Anwendung: U-Test (Mann-Whitney) und Spearman's Rangkorrelation (Sachs 1978). (20)

4.4.1 U-Test: der U-Test ist ein Rangsummentest für den Vergleich zweier unabhängiger Stichproben bei nicht-normalverteilten Grundgesamtheiten.

4.4.2 Spearman-Test: der Korrelationskoeffizient (r_S) gibt die Korrelation von zwei Reihen von Meßwerten an, auch bei kleinem Stichprobenumfang, nicht-binormal verteilten Werten und nicht-linearen, sondern logarithmischen oder exponentiellen Zusammenhängen.

5. ERGEBNISSE

5.1 Lungenfunktionsunterschiede der Prognosegruppen A (verbessert) und B (verschlechtert)

Unter den obengenannten Kriterien (4.1) fielen 21 Patienten (11 Frauen und 10 Männer) in die Gruppe „verbessert“ und 11 (5 Frauen und 6 Männer) in die Gruppe „verschlechtert“.

Bei den Lungenfunktionsdaten war die Verteilung der Werte in den beiden Gruppen wie folgt:

5.1.1 In der Gruppe A : Lungenfunktionswerte bei Diagnosestellung

Lungenfunktionsparameter	Spannweite	Anzahl (n)
0-VC	34,0 – 106,8%	21
0-FEV 1	35,1 – 104,8%	21
0-ITGV	59,6 – 142,1	21
0-TLC	53,0 – 103,8%	21
0-Rtot	0,071 – 0,399	21
0-MEF 50	24,7 – 123,0%	21
0-MEF 25	12,6 – 172,1%	20
0-DCO	20,8 – 102,9	10
0-PO2	66,4 – 100,8	14

Lungenfunktionswerte nach zwei Jahren

Lungenfunktionsparameter	Spannweite	Anzahl (n)
2-VC	76,6 – 115,0%	21
2-FEV 1	72,6 – 111,5%	21
2-ITGV	54,6 – 136,9%	15
2-TLC	75,3 – 100,5%	18
2-Rtot	0,078 – 0,256	15
2-MEF 50	43,7 – 125,5%	15
2-MEF 25	31,1 – 140,3%	15
2-DCO	28,8 – 142,0	9
2-PO2	80,8 – 92,3	7

5.1.2 In der Gruppe B : Lungenfunktionswerte bei Diagnosestellung

Lungenfunktionsparameter	Spannweite	Anzahl (n)
0-VC	61,8 – 104,5%	11
0-FEV 1	58,8 – 110,6%	11
0-ITGV	87,3 – 145,6%	11
0-TLC	74,5 – 105,9%	11
0-Rtot	0,08 – 0,25	11
0-MEF 50	46,3 – 122,0%	11
0-MEF 25	17,5 – 140,2%	11
0-DCO	67,1 – 94,3	5
0-PO2	73,0 – 97,6	8

Lungenfunktionswerte nach zwei Jahren

Lungenfunktionsparameter	Spannweite	Anzahl (n)
2-VC	60,0 – 94,0%	11
2-FEV 1	23,6 – 96,4%	10
2-ITGV	57,1 – 105,4%	7
2-TLC	56,0 – 92,4%	11
2-Rtot	0,078 – 0,333	7
2-MEF 50	29,3 – 147,0%	7
2-MEF 25	22,7 – 292,2%	7
2-DCO	32,8 – 111,8	7
2-PO2	65,9 – 93,2	5

5.2 Biometrische Daten der Prognosegruppen A und B

Die beiden Gruppen (verbessert/verschlechtert) unterscheiden sich in den biometrischen Daten der Patienten wie folgt.

Wie oben angegeben, konnten wir von unseren 32 Patienten 21, davon 11 Frauen, in die Gruppe „verbessert“ (A) und die restlichen 11, davon 5 Frauen, in die Gruppe „verschlechtert“ (B) einteilen.

Sechs Patienten, 3 Frauen und 3 Männer, in der Gruppe „verbessert“ (A) waren Raucher, und 13 Patienten, 7 Frauen und 6 Männer, erhielten Kortison.

In der Gruppe „verschlechtert“ (B) waren 2 Frauen Raucher und 7 Patienten, davon 4 Frauen, erhielten Kortison.

Das Alter bei Diagnosestellung lag in der Gruppe „verbessert“ (A) zwischen 22 und 52 Jahren, durchschnittliches Alter der Frauen: 34,8 Jahre und der Männer: 36,5 Jahre, und in der Gruppe

„verschlechtert“ (B) zwischen 30 und 56 Jahren, durchschnittliches Alter der Frauen: 54,5 Jahre und der Männer: 45,3 Jahre.

5.3 Biochemische und zellbiologische Daten

An Serumwerten waren bei den Patienten folgende Parameter gemessen worden: BSG, Leukozyten, Gesamteiweiß, Albumin und ACE.

5.3.1 Blutanalyse der Gruppe A

Serumparameter	Spannweite	Arithmetisches Mittel
BSG	3/11 bis 68/118	21/45
Leukozyten	3200 bis 9750/mcl	5750/mcl
Gesamteiweiß	6,6 bis 9,1 g/dl	7,45 g/dl
Albumin	3,4 bis 5,3 g/dl	4,5 g/dl
ACE	20,1 bis 147,3 U/l	64,89 U/l

5.3.2 Blutanalyse der Gruppe B

Serumparameter	Spannweite	Arithmetisches Mittel
BSG	0/10 bis 61/80	17/34
Leukozyten	3800 bis 6200/mcl	4973/mcl
Gesamteiweiß	6,5 bis 8,2 g/dl	7,3 g/dl
Albumin	3,8 bis 4,8 g/dl	4,38 g/dl
ACE	38,5 bis 157,9 U/l	68,87 U/l

5.3.3 BALF-Analyse: Gesamtzellzahl (GesZZ), Alveolarmakrophagen (AM), polymorphe Neutrophile (PMN), Lymphozyten (LY), Eosinophile (EO), Mastzellen (MC), Spülvolumen (SpIVol), aspiriertes Volumen (AspVol), Gesamteiweiß (GesE), und Albumin (Alb).

5.3.3.1 BALF der Gruppe A

BAL-Parameter	Spannweite	Arithmetisches Mittel
Gesamtzellzahl (GesZZ)	81250 bis 1150000/ml	275390/ml
Alveolarmakrophagen (AM)	23 bis 80%	52,8%
Polymorphe Neutrophile (PMN)	3 bis 43%	12,3%
Lymphozyten (LY)	13 bis 63%	33,5%
Eosinophile (EO)	0 bis 3%	1,2%
Mastzellen (MC)	0 bis 6%	1,3%
Spülvolumen (SpIVol)	80 bis 300 ml	190,5 ml
Aspiriertes Volumen (AspVol)	10 bis 180 ml	87,3 ml
Gesamteiweiß (GesE)	0,07 bis 0,72 g/l	0,224 g/l
Albumin (Alb)	0,021 bis 0,32 g/l	0,107 g/l

5.3.3.2 BALF der Gruppe B

BAL-Parameter	Spannweite	Arithmetisches Mittel
Gesamtzellzahl (GesZZ)	43750 bis 492500/ml	212594/ml
Alveolarmakrophagen (AM)	12 bis 86%	61,2%
Polymorphe Neutrophile (PMN)	1 bis 19%	8,6%
Lymphozyten (LY)	5 bis 77%	2,3%
Eosinophile (EO)	0 bis 2%	0,64%
Mastzellen (MC)	0 bis 5%	0,73%
Spülvolumen (SpIVol)	140 bis 300 ml	223,6 ml
Aspiriertes Volumen (AspVol)	94 bis 200 ml	126,6 ml
Gesamteiweiß (GesE)	0,02 bis 0,34 g/l	0,198 g/l
Albumin (Alb)	0,005 bis 0,34 g/l	0,093 g/l

5.4 Statistik

In den obengenannten Tests stellten sich einige signifikante Konstellationen heraus, die im Folgenden aufgezeigt werden sollen; dabei wird jeweils angegeben, um welchen Test es sich handelt und ob die Werte von allen Patienten zusammen oder nur die der Gruppe „verbessert“ (A) oder „verschlechtert“ (B) zu den jeweiligen Untersuchungen herangezogen wurden.

5.4.1 Gruppenunterschiede aller Patienten (Gruppe A und B) im U-Test

Bei Vergleich **aller** Patienten im **U-Test** stellten sich folgende Konstellationen als signifikant heraus.

5.4.1.1 Gesamtzellzahl in der BALF(1/ml) - 2-FEV1(%)

	Mittelwert: GesZZ	Standardabweichung	P-Wert
< 81,9	190066,92	120651,29	0,16
> 81,9	310800,75	253822,73	

Somit hatte die Gruppe mit der höheren Gesamtzellzahl in der BALF bei der Diagnosestellung nach zwei Jahren die höhere FEV 1% und somit eine Befundverbesserung.

5.4.1.2 2-TLC(%) - ACE im Serum(U/l)

	Mittelwert: ACE im Serum	Standardabweichung	P-Wert
< 82,5	74,581	35,56	0,33
> 82,5	55,669	28,60	

Patienten mit höheren Werten für ACE im Serum bei Diagnosestellung hatten nach zwei Jahren einen niedrigeren Wert für die TLC, wohl korrelierend mit einer vermehrten Granulombildung und damit verbundenen restriktiven Veränderungen, also Befundverschlechterung.

5.4.1.3 Gesamtzellzahl in der BALF(1/ml) - 2-MEF 50(%)

	Mittelwert: Gesamtzellzahl	Standardabweichung	P-Wert
< 95,7	202585,18	126135,48	0,039
> 95,7	268781,2	88638,85	

Die Gruppe mit der höheren Gesamtzellzahl in der BALF hatte nach zwei Jahren den höheren Wert für MEF-50%, hatten sich also verbessert.

Außerdem verglichen wir **alle** (aus Gruppe A und B) bestimmten Werte (Serum- und BALF-Werte sowie Lufu-Werte) gegen die unabhängige Variable „verbessert“ (Grp 1 ja, Grp 2 nein) im **U-Test**. Dabei ergaben sich folgende Signifikanzen.

5.4.1.4 Verbessert - Alter(Jahre) (Grp 1:verbessert, Grp 2:verschlechtert)

	Mittelwert Alter	Standardabweichung	P-Wert
Verbessert	41,238	8,94	0,02
Verschlechtert	52,636	11,2	

Die Patienten, deren Lungenfunktion sich nach zwei Jahren im Vergleich zu den anderen verbessert hatte, waren im Durchschnitt jünger.

5.4.1.5 Verbessert - Alveolarmakrophagen in der BALF(%)

	Mittelwert: AM	Standardabweichung	P-Wert
Verbessert	53,66	17,34	0,31
Verschlechtert	61,18	20,45	

Die Gruppe mit einer verbesserten Lungenfunktion nach zwei Jahren hatte bei Diagnosestellung weniger Alveolarmakrophagen in der BALF.

5.4.2 Gruppenunterschiede der Patienten der Gruppe A (verbessert) im U-Test

Weiterhin im **U-Test**, aber nun nur gegen die Werte der Patientengruppe „**verbessert**“ (A), stellten sich folgende Signifikanzen heraus, und zwar zunächst bei dem Vergleich gegen den Parameter **Rauchen** (Gruppe 1 ja, Gruppe 2 nein).

5.4.2.1 Rauchen - Albumin im Serum(g/dl) (Grp 1: Raucher, Grp 2: Nichtraucher)

	Mittelwert: Albumin	Standardabweichung	P-Wert
ja Rauchen	41600,000	4827,0039	0,43
nein	45666,668	4064,9246	

Raucher hatten bei Diagnosestellung weniger Albumin im Serum.

5.4.2.2 Rauchen - 0-ITGV(%)

	Mittelwert:0-ITGV	Standardabweichung	P-Wert
ja Rauchen	113,967	22,330	0,033
nein	95,369	21,947	

Raucher hatten bei Diagnosestellung die höheren Werte für das intrathorakale Gasvolumen, ev. als Neigung zum Emphysem deutbar.

5.4.2.3 Rauchen - Alveolarmakrophagen in der BALF(%)

	Mittelwert: AM	Standardabweichung	P-Wert
ja Rauchen	69,00	11,63	0,04
nein	45,31	17,41	

Raucher hatten bei Diagnosestellung mehr Alveolarmakrophagen in der BALF.

5.4.2.4 Rauchen - Lymphozyten in der BALF(%)

	Mittelwert: LY	Standardabweichung	P-Wert
ja	19,33	5,65	0,009
nein	40,44	19,04	

Raucher hatten in der BALF bei Diagnosestellung weniger Lymphozyten.

Beim Vergleich der Werte der Patientengruppe „**verbessert**“ (A) gegen die Variable **Kortison** stellten sich zu verschiedenen Lungenfunktionsparametern (bei Diagnosestellung, nach ein und zwei Jahren) signifikante Korrelationen dar, mit der Aussage, daß die Patienten mit der schlechteren Lungenfunktion zu Beginn Kortison bekamen (Therapiebedingung!) und dies auch nach einem und zwei Jahren so blieb.(Tabellen dazu im „Anhang“).

5.4.3 Gruppenunterschiede der Patienten der Gruppe B (verschlechtert) im U-Test

Weiterhin im **U-Test** wurden die Parameter „**Rauchen**“ (Gruppe 1 ja, Gruppe 2 nein) und „**Kortison**“ (Gruppe 1 nein, Gruppe 2 ja) nun gegen die Werte der Patientengruppe „**verschlechtert**“ (B) verglichen.

5.4.3.1 Rauchen - Alter(Jahre) (Grp 1: Raucher, Grp.2: Nichtraucher)

	Mittelwert: Alter	Standardabweichung	P-Wert
ja	38,50	3,54	0,018
nein	53,50	7,37	

Die Raucher unter den Patienten waren durchschnittlich jünger als die Nicht-Raucher.

5.4.3.2 Rauchen - polymorphe Neutrophile in der BALF(%)

	Mittelwert:PMN	Standardabweichung	P-Wert
ja	3,0	2,83	0,033
nein	10,0	4,87	

Raucher hatten in der BALF zu Beginn weniger polymorphe Neutrophile.

Auch in der Patientengruppe „**verschlechtert**“ (B) zeigten sich im Vergleich der Lungenfunktions-Werte der einzelnen Jahre gegen den Parameter **Kortison** mehrere signifikante Korrelationen, die aber ebenfalls nur bestätigten, daß die Patienten Kortison erhalten hatten, die die schlechtere Ausgangs-Lungenfunktion hatten, und daß die Lungenfunktion dieser Patienten im Vergleich zu den anderen auch nach einem und nach zwei Jahren schlechter war (Tabellen siehe „Anhang“).

5.4.4 Gruppenunterschiede aller Patienten im Spearman-Test

5.4.4.1 1-FEV 1 - Gesamtzellzahl in der BALF (R: +0,468; N: 28; p: 0,006)

Je höher die Gesamtzellzahl in der BALF bei Diagnosestellung, desto höher die FEV 1% nach einem Jahr.

5.4.4.2 1-DCO - Eosinophile in der BALF (R: -0,588; N: 19; p: 0,004)

Je weniger Eosinophile in der BALF, desto höher ist die Diffusionskapazität nach einem Jahr.

5.4.5 Gruppenunterschiede der Patienten der Gruppe A (verbessert) im Spearman-Test

5.4.5.1 1-FEV 1 - Gesamtzellzahl in der BALF (R:+0,462; N: 19; p: 0,023)

Je höher die Gesamtzellzahl in der BALF bei Diagnosestellung, desto besser die FEV 1% nach einem Jahr

5.4.5.2 1-TLC - Leukozyten im Serum (R: -0,491; N:19; p: 0,015)

Je weniger Leukozyten im Serum bei Diagnosestellung gezählt werden, desto höher ist die totale Lungenkapazität nach einem Jahr.

5.4.5.3 1-MEF 50 - Gesamtzellzahl in der BALF (R: +0,478; N: 16; p: 0,03)

Je höher die Gesamtzellzahl in der BALF, desto höher die MEF 50 nach einem Jahr.

5.4.5.4 1-MEF 50 - Gesamteiweiß in der BALF (R: +0,526; N: 15; p: 0,021)

Je höher das Gesamteiweiß in der BALF bei Diagnosestellung, desto höher die MEF-50 nach einem Jahr.

5.4.5.5 1-MEF 50 - Albumin in der BALF (R: +0,454; N: 15; p: 0,043)

Je höher das Albumin in der BALF, desto höher die MEF 50 nach einem Jahr.

5.4.5.6 1-DCO - Eosinophile in der BALF (R: -0,659; N: 14; p: 0,005)

Je weniger Eosinophile in der BALF, desto höher die Diffusionskapazität nach einem Jahr.

5.4.5.7 2-MEF 50 - Gesamteiweiß in der BALF (R: +0,606; N: 14; p: 0,01)

Je mehr Gesamteiweiß in der BALF, desto höher die MEF 50 nach zwei Jahren.

5.4.5.8 2-MEF 50 - Albumin in der BALF (R: +0,459; N: 14; p: 0,048)

Je höher das Albumin in der BALF, desto höher die MEF 50 nach zwei Jahren.

5.4.5.9 2-DCO - Mastzellen in der BALF (R: +0,573; N: 10; p: 0,041)

Je mehr Mastzellen in der BALF, desto höher die Diffusionskapazität nach zwei Jahren.

5.4.6 Gruppenunterschiede der Patienten der Gruppe B (verschlechtert) im Spearman-Test

5.4.6.1 0-TLC - ACE im Serum (R: -0,552; N: 10; p: 0,048)

Je höher das ACE im Serum, desto niedriger die totale Lungenkapazität in der Ausgangslungenfunktion.

5.4.6.2 2-FEV 1 - polymorphe Neutrophile in der BALF (R: -0,678; N: 9; p: 0,022)

Je weniger polymorphe Neutrophile in der BALF, desto besser die FEV 1 nach zwei Jahren.

6. DISKUSSION

Die Sarkoidose ist auch heute noch eine Erkrankung mit vielen ungeklärten Rätseln; so ist z. B. noch immer nicht das auslösende Agens bekannt, während man in der Pathogenese und dem Zusammenwirken der beteiligten Zellen und des humoralen Systems einige Fortschritte verzeichnen konnte.

Eine der wichtigsten Fragen, nämlich wie die Krankheit bei dem einzelnen Patienten verläuft und ob dieses im Einzelfall anhand irgendwelcher Parameter vorhersagbar ist und somit auch eine Abwägung der Therapieindikation zuläßt, wird jedoch ebenfalls noch kontrovers diskutiert. So wurden in den letzten Jahren viele Studien am veränderten zellulären und humoralen System bei dieser Erkrankung durchgeführt mit der Fragestellung, ob sich aufgrund der Ergebnisse Aussagen über den Verlauf und die Prognose im individuellen Fall machen lassen. Diese Frage lag auch unserer Arbeit zugrunde, als wir die Daten von 32 Patienten, bei denen eine Sarkoidose-Erkrankung in der Inneren Medizin, Schwerpunkt Pneumologie, der Universität Würzburg von 1985-1991 diagnostiziert worden war, statistisch auswerteten.

Bei unseren Untersuchungen ergab sich als häufigste signifikante Paarung die der **Gesamtzellzahl** in der bronchoalveolären Lavage-Flüssigkeit (BALF) mit Lungenfunktionswerten.

Es ließen sich bei unseren durchgeführten Tests jedoch keine signifikanten Korrelationen zwischen den Lungenfunktionswerten und der Lymphozytenanzahl in der BALF darstellen, nur beim Vergleich mit der Gesamtzellzahl.

Aufgrund unserer Ergebnisse kamen wir zu der Schlußfolgerung, daß sich eine höhere Gesamtzellzahl bei Diagnosestellung prognostisch günstig auswirkt, da sie jeweils mit verbesserten Lungenfunktionswerten nach ein und zwei Jahren (FEV-1 und MEF-50) einhergingen.

Baughman et al. (5) fanden jedoch keine signifikante Korrelation zwischen der Vitalkapazitätsveränderung unter Therapie und der Gesamtzellzahl, sowie der Makrophagen-, Lymphozyten- und CD8-Lymphozytenzahl und des Wertes für ACE im Serum. Sie fanden nur eine positive Abhängigkeit der Vitalkapazität von dem CD4/CD8-Quotienten und der Anzahl der CD4-Lymphozyten in der BALF.

Die Untersucher fanden außerdem, daß die Gallium-Szintigraphie zur Beurteilung des Entzündungsausmaßes und somit des Ansprechens auf Therapie besser geeignet ist als die BALF, da diese nur jeweils nur einen Teil der Lunge repräsentiert.

In einer anderen Untersuchung stellte Baughman (4) jedoch fest, daß der CD4/CD8-Quotient nur hilfreich für die Aussage zur Kurzzeitprognose nach Kortison-Therapie ist, nicht aber für die Langzeitprognose.

O'Connor und FitzGerald (9) zeigen, entsprechend auch der Studien von Laviolette et al. (19), daß die Anzahl aller Lymphozyten in der BAL-F kein guter prognostischer Parameter für den Verlauf der Krankheit und auch nicht für die Therapieindikation ist.

Verstraeten et al. (32) fanden erhöhte BAL-CD4-Lymphozyten Spiegel und erhöhte CD4-/CD8-Quotienten assoziiert mit röntgenologischer Verbesserung sowie mit einem Anstieg der DCO.

Ein anfangs hoher CD4-/CD8-Quotient sei somit kein Indikator für eine schlechtere Prognose, sondern zeige eher einen aktiven Immunprozeß an, der den Patienten vor weiterem Schaden bewahre.

O'Connor und FitzGerald (9) fanden in ihren eigenen Untersuchungen einen hohen CD4-/CD8-Quotienten eher bei Patienten mit einem Erythema nodosum, als bei Patienten mit respiratorischen Symptomen. Angenommen, daß eine erhöhte T-Lymphozytenzahl bei der Sarkoidose sehr wahrscheinlich antigeninduziert ist, leuchtet es durchaus ein, daß ein besserer Verlauf bei Patienten mit einem hohen CD4-/CD8-Quotient eine effektive Immunantwort widerspiegelt und das Agens eliminiert.

Patricia L. Haslam (13) stellt in ihrem Artikel die Ergebnisse von verschiedenen Studien einander gegenüber.

Keogh et al. (17) teilen die Sarkoidose-Alveolitis in eine „high-intensity-alveolitis“ (Definition: T-Zellen in der BAL-F über 28 % und Gallium-Scan positiv) und eine „low-intensity-alveolitis“ (T-Zellen unter 28% und/oder negativer Gallium-Scan) ein. Sie folgern aus ihren Studienergebnissen, daß eine „high-intensity-alveolitis“ fast immer eine funktionelle Verschlechterung nach sich zieht, während die „low-intensity-alveolitis“ funktionelle Stabilität und/oder Verbesserung anzeigt. Ceuppens et al. (7) vertreten die Ansicht, daß der CD4-/CD8-Quotient zur Zeit der Diagnosestellung keinen prognostischen Wert über die folgenden vier Monate ohne Therapie habe, aber eine Abnahme des Quotienten begleitet oder geht einer radiologischen und klinischen Verbesserung voraus.

Costabel et al. (10) finden, daß ein normaler CD4-/CD8-Quotient keine Verschlechterung, jedoch ein erhöhter Quotient, ebenso wie hohe Zahlen von aktivierten HLA-DR-positiven T-Lymphozyten in der BAL-F eine Verschlechterung anzeigen.

Israel-Biet et al. (15) halten, ähnlich wie Ceuppens et al. (7), die Lymphozytenzahl in der BALF in den Frühstadien der Erkrankung nicht für prognostisch aussagekräftig; jedoch eine Persistenz der BALF-Lymphozytose über ein Jahr fanden sie assoziiert mit Ausbildung einer chronischen Sarkoidose.

P. Haslam (13) selbst räumt ein, daß eine BAL-Lymphozytose mit Episoden klinischer Verschlechterung einhergehen kann, diese Episoden hätten jedoch keinen prognostischen Wert für die Langzeitentwicklung. Wichtig seien also vor allem longitudinale Verlaufsbeobachtungen, mehr als einzelne Messungen. Der prognostische Wert der Messung hängt auch vom Zeitpunkt innerhalb der Krankheitsentwicklung ab. Sie legt dann ihre eigenen Ergebnisse einer Studie an Patienten mit chronischer Sarkoidose mit Messungen (BALF, ACE im Serum, Lungenfunktion) vor und nach Kortisontherapie dar und führt aus, daß bei Untersuchung nach drei Jahren die Patienten mit den höchsten BALF-Lymphozytenzahlen vor der Therapie die wenigsten Veränderungen im Röntgen-Thorax zeigten. Ihre weiteren Forschungen in Richtung der Lymphozyten und ihrer Aktivitätsmarker (CD22,CD3,CD4,CD8,CD4-/CD8-Quotient, IL-2R, Transferrin-Rezeptor, HLA-DR, DQ und DP, DAN) ergaben keine prognostische Aussagekraft.

Poulter et al. (23) kommen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, daß die T-Zellenzahl zu variabel ist für einen prognostischen Indikator, daß es aber eine leichte Korrelation gibt zwischen einem erhöhten CD4-/CD8-Quotienten und einer schlechteren Prognose.

In unseren statistischen Auswertungen fanden wir außerdem eine positive Korrelation zwischen einer Verbesserung der Lungenfunktion und einer niedrigeren Anzahl von **Alveolarmakrophagen**.

In Studien über die Bedeutung der Alveolarmakrophagen stehen jedoch weniger die Anzahl der Zellen, als vielmehr ihre Funktion und ihre Besonderheiten bei der Erkrankung Sarkoidose im Mittelpunkt.

Du Bois (6) führt aus, daß die Alveolarmakrophagen eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Sarkoidose spielen durch ihre Fähigkeit, das Antigen den Lymphozyten zu präsentieren, sowie Zytokine zu produzieren und zu sezernieren. Des weiteren wurde eine besondere Untergruppe von Makrophagen bei der Sarkoidose am Entzündungsherd gefunden, die charakterisiert ist durch die Oberflächenantigene RFD1 und RFD7. Ainslie et al.(1) fanden diese RFD1+RFD7+-Makrophagen in besonders hoher Anzahl bei ausgedehntem pulmonalen Befall.

Spiteri et al.(31) untersuchten die Alveolarmakrophagen mit diesem Phänotyp eingehender und entdeckten dabei besondere Wirkungen auf und Interaktionen mit den Lymphozyten.

Die Alveolarmakrophagen sind eine heterogene Gruppe von Zellen, unterschieden durch monoklonale Antikörper in dendritische und klassische Makrophagen. In der BALF von Sarkoidose-Patienten kommt eine Subgruppe von Alveolarmakrophagen vor, die mit beiden makrophagenspezifischen monoklonalen Antikörpern (RFD1 und RFD7) reagieren; aus der BALF isoliert, haben diese Zellen andere Eigenschaften als die anderen Makrophagen. Sie adhären an Glas, haben eine erhöhte phagozytische Kapazität, exprimieren Fc- und C3b-Oberflächenrezeptoren und enthalten Fibronectin; außerdem kann diese Zellgruppe die Induktion der T-Zell-Antwort vermindern.

Die Daten der vorliegenden Studie lassen vermuten, daß die Balance zwischen stimulierenden und supprimierenden Alveolarmakrophagen bei einer Sarkoidose-Erkrankung zu Gunsten der Suppressor-Makrophagen verschoben ist.

Das bisher unbekannt Agens regt eine lokale zelluläre Immunantwort durch T-Zellen und Alveolarmakrophagen an. Das dabei freigesetzte Gamma-Interferon fördert die D1-Antigen-Expression an der Oberfläche und verhindert die Ausbildung von D7-Antigenen; damit werden schon D7-positive Zellen zu D1+ D7+-Zellen. Diese Makrophagengruppe hält somit möglicherweise die Entzündungsreaktion in Schranken, indem sie die Proliferation der T-Zellen begrenzen über die inhibitorische Aktivität von Zytokinen, wie Prostaglandin E2, TNF-alpha und Interferon-gamma.

Auch O'Connor und FitzGerald (9) berufen sich in ihrem Artikel auf die Voruntersuchungen von Spiteri et al. und machen selbst die Beobachtung, daß die akzessorischen Zellfunktionen der Alveolarmakrophagen verringert waren bei Patienten mit CD4/CD8-Quotient < 1, und daß dieser

Quotient bei Patienten mit progressiver und langandauernder Erkrankung signifikant niedriger ist, als bei Patienten mit weniger schwerer Erkrankung; damit würde die Hypothese unterstützt, daß eine überschießende Suppression der T-Zell-Antwort, die vor allem durch CD4-Zellen vermittelt wird, ein Faktor für den Verlauf der Erkrankung sein könnte.

In den Untersuchungen von van Maarsseveen et al. (20) wird das Zusammenspiel von Lymphozyten und Makrophagen nicht nur über die Funktionen (z.B. Sekretion von Zytokinen), sondern auch räumlich dargestellt.

Vor Ausbildung eines Granuloms kommt es zu einem lokalen monozytischen Infiltrat aus T-Lymphozyten und Makrophagen und dabei insbesondere zur Akkumulation (Clustering) von mehreren Lymphozyten um einen Makrophagen, was wahrscheinlich notwendig ist für die Induktion einer Immunantwort durch die Antigen-Präsentation für die CD4-Lymphozyten und Austausch der Zell-Zell-Signale. Beim Vergleich ähnlicher Phänomene bei der extrinsischen allergischen Alveolitis konnten große Unterschiede in der Dauer der Clusterbildung festgestellt werden. Bei der extrinsischen allergischen Alveolitis ist der CD4/CD8-Quotient erniedrigt und die Dauer der Clusterbildung kurz, während bei der Sarkoidose der CD4/CD8-Quotient erhöht und die Clusterdauer länger ist und dabei auch noch eine positive Korrelation besteht, nämlich eine um so längere Dauer der Clusterbildung bei um so höherem CD4/CD8-Quotient. Da bei der Sarkoidose-Erkrankung wesentlich mehr Granulome im befallenen Gewebe gefunden werden als bei der extrinsischen allergischen Alveolitis, wird angenommen, daß nur diese CD4-Cluster zur Granulombildung führen.

Gianpietro Semenzato befaßte sich in seinen Studien (28,29) ebenfalls mit der Immunologie der Sarkoidose. Über die Alveolarmakrophagen sagt er, daß es zu ihrer Vermehrung am Ort der Erkrankung nicht nur durch Migration von Monozyten aus dem Blut, sondern auch durch in-situ-Proliferation kommt. Sarkoidose-Patienten haben hohe Spiegel an 1,25-(OH)₂-Vitamin D, das die Differenzierung von Monozyten zu Makrophagen und Epitheloidzellen induziert; die Alveolarmakrophagen von Sarkoidose-Patienten ihrerseits konvertieren das Vitamin in seine aktiven Metaboliten und steuern so selbst ihre Umwandlung in Epitheloidzellen. Makrophagen aus der BALF von Sarkoidose-Patienten sind außerdem dadurch charakterisiert, daß sie vermehrt HLA-DQ-Determinanten exprimieren und somit eine erhöhte Fähigkeit haben, einen engen Zell-Zell-Kontakt (Cluster/Peripolexis) mit Lymphozyten einzugehen. Das Antigen wird auf der Makrophagen-Oberfläche präsentiert, Interleukin 1 wird von den Makrophagen produziert und sezerniert, das dann auf die T-Helfer-Zellen wirkt, die wiederum Interleukin 2 produzieren und vermehrt Interleukin-2-Rezeptoren an ihrer Oberfläche exprimieren und somit proliferieren und zu Effektorzellen differenzieren können.

Der Alveolarmakrophagen-abhängige-fibroblast-growth-factor aktiviert pulmonale Fibroblasten, Fibronectin und Faktor VII, und der macrophage-derived-chemotactic-factor lockt Neutrophile aus dem Blut in die Lunge, die dann mit für die Initiierung der Lungenfibrose verantwortlich sein sollen.

Roth et al. (25) fanden, daß Neutrophile in der BALF von Sarkoidose-Patienten mit fortgeschrittener Krankheit vermehrt vorgefunden werden. Neutrophile und ihre proteolytischen Enzyme schädigen wohl das Gewebe, das dann durch Fibrozyten und Kollagen ersetzt wird; dadurch kommt es zu fortschreitenden Fibrose und zur funktionellen Verschlechterung und im Röntgenbild zu fortgeschrittenen Stadien.

Unterstützend für diese Ausführungen fanden wir bei unseren eigenen Untersuchungen eine signifikante Korrelation zwischen der FEV 1 nach zwei Jahren und den polymorphen Neutrophilen (PMN) in der BALF mit der Aussage, daß die FEV 1 nach zwei Jahren umso besser ist, desto weniger PMN in der BALF bei Diagnosestellung zu finden waren.

In unseren Untersuchungen fanden wir außerdem zwei signifikante Korrelationen zwischen der im Serum gemessenen **ACE-Konzentration** und der totalen Lungenkapazität (TLC) bei Diagnosestellung sowie nach zwei Jahren, die besagt, daß bei erhöhten ACE-Werten die TLC niedriger ist, somit also eine schlechtere Prognose anzeigt.

In den Studien von P.L. Haslam (13) wurden bei 40% der Patienten mit einer chronischen Sarkoidose der ACE-Spiegel im Serum erhöht gefunden; diese erhöhten Spiegel korrelierten mit einer erniedrigten Diffusionskapazität für Kohlenmonoxyd (DCO).

Zur Überprüfung des Ansprechens auf eine Therapie mit Kortison wurden die Messungen nach etwa 13 Monaten wiederholt und dabei ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen Abfall des Serum-Lysozyms, des Serum-ACE und des ACE-Spiegels in der BALF und dem Anstieg der DCO. Somit scheint ein Monitoring des Ansprechens auf die Therapie über den ACE-Spiegel möglich zu sein.

Im Artikel von T. Izumi (14) wird ebenfalls die Rolle des ACE untersucht. Bei etwa zwei Dritteln der Patienten mit bilateraler hilärer Lymphknotenvergrößerung ist der ACE-Wert erhöht, sezerniert von Makrophagen und Epitheloidzellen, was jedoch nicht spezifisch für die Sarkoidose ist.

Das ACE spielt vielleicht eine Rolle bei der Progression der Granulome, da es Angiotensin II bildet, welches an Makrophagen bindet und auch chemotaktisch auf Lymphozyten wirkt und somit eine Rolle in der Unterhaltung der T-Lymphozyten-Alveolitis spielen könnte.

Baughman et al. (4) fanden dagegen nur wenig Korrelation zwischen dem ACE-Level vor Therapie und der Änderung der Vitalkapazität im Verlauf und konnten ihm so keinen prognostischen Wert zuschreiben.

Zu unseren anderen signifikanten Korrelationen wie Albumin und Gesamteiweiß in der BALF zum MEF 50 (mittlerer expir. Flow bei 50% ausgeatmeter Luft) nach ein und zwei Jahren mit der Aussage, daß der MEF 50 um so besser ist, je höher das Albumin oder das Gesamteiweiß, fanden wir nur eine korrespondierende Literaturstelle, nämlich in einer Studie von Baughman et al. (4). Dort wurde ausgeführt, daß der Wert von Albumin aus der BALF bei Sarkoidose-Patienten erhöht ist und daß der Albuminwert in der BALF mit dem Ansprechen auf eine Kortison-Therapie korreliert und es eine Korrelation zwischen dem Albumin-Spiegel in der BALF und

der Veränderung der Vitalkapazität gibt, in dem Sinn, daß die Vitalkapazität um so besser ist, je mehr Albumin in der BALF vorhanden ist.

Für die anderen Korrelationen in unseren Untersuchungen wie z.B.1) je weniger Eosinophile in der BALF bei Diagnosestellung, desto höher die Diffusionskapazität für CO nach einem Jahr, 2) je weniger Leukozyten im Serum bei Diagnosestellung, desto höher die totale Lungenkapazität nach einem Jahr, 3) je mehr Mastzellen in der BALF, desto höher die DCO nach zwei Jahren, fanden wir keine korrespondierenden Aussagen in der Literatur.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Die Sarkoidose ist, nach ihrer Erstbeschreibung von Hutchinson 1877, auch nach Jahren der intensiven Forschung weiterhin eine Erkrankung mit vielen ungelösten Rätseln.

Das auslösende Agens ist noch immer nicht identifiziert und es bleiben nach wie vor viele Fragen bezüglich des Verlaufes und der Prognose offen. Am besten erforscht sind die pathologischen und immunologischen Veränderungen, bei denen zwei Zellgruppen, die Lymphozyten und Makrophagen, im Mittelpunkt stehen. In zahlreichen Studien wurden ihre Veränderungen und Interaktionen untersucht und dabei versucht, prognostisch aussagefähige Konstellationen zu finden, um den Verlauf der Erkrankung beim einzelnen Patienten und den richtigen Zeitpunkt zur therapeutischen Intervention vorauszusagen.

Dies hatten auch wir uns in der vorliegenden Arbeit zum Ziel gesetzt.

Zu den signifikanten Korrelationen aus unseren Daten zwischen der Gesamtzellzahl und Lungenfunktionswerten (FEV 1% und MEF 50 nach zwei Jahren) gibt es in der Literatur viele widersprüchliche Studien, ebenso für die Korrelationen zwischen dem ACE-Spiegel im Serum und der Lungenfunktion (TLC).

Die Alveolarmakrophagen, die in der Auswertung unserer Daten bei je niedrigerer Anzahl in der BALF mit um so höheren, also verbesserten Lungenfunktionswerten korrelierten, wurden in der Literatur allerdings weniger nach ihrer Anzahl, als vielmehr nach ihrer Funktion und der Besonderheiten dieser Zellen bei dieser Krankheit untersucht.

Zu der Korrelation zwischen Albumin- und Gesamteiweißspiegel in der BALF und Lungenfunktionswert (MEF 50) fanden wir eine korrespondierende Studie von Baughman et al. (4) mit ähnlicher Aussage.

Die Anzahl der eosinophilen Zellen und Mastzellen in der BALF, sowie der Leukozyten im Serum waren in den anderen ausgewerteten Studien nicht Gegenstand der Untersuchung.

Somit läßt sich abschließend feststellen, daß sich Trends zu bestimmten messbaren Werten als prognostische Parameter absehen lassen, jedoch sind die verschiedenen Studien zu diesem Thema oft widersprüchlich oder mit einer kleinen Anzahl von Patienten durchgeführt, so daß sich letztlich bisher kein allgemein anerkannter Parameter als prognostischer Wert anbietet.

In den neueren Studien wurden denn auch immer mehr die humoralen Aspekte der Erkrankung in den Mittelpunkt der Untersuchungen gerückt, um so zu versuchen, weiter in die Geheimnisse dieser Krankheit einzudringen und damit sie und ihren Verlauf besser beurteilen und voraussagen zu können.

8. ANHANG

Tabellen der signifikanten Korrelationen beim Vergleich der Patientengruppe „verbessert“ gegen die Variable „Kortison“ (Gruppe 1 ja, Gruppe 2 nein)

1) Kortison - Vitalkapazität bei Diagnosestellung

	Mittelwert: 0-VC	Standardabweichung	P-Wert
Kortison ja	74,76	20,92	0,02
Kortison nein	92,0	8,07	

2) Kortison - forc. expir. Vitalkapazität bei Diagnosestellung

	Mittelwert: 0-FEV 1	Standardabweichung	P-Wert
Kortison ja	71,29	18,384	0,002
Kortison nein	92,075	8,159	

3) Kortison - Widerstand (total) bei Diagnosestellung

	Mittelwert:0- Rtot	Standardabweichung	P-Wert
Kortison ja	0,176	0,085	0,01
Kortison nein	0,107	0,021	

4) Kortison - mittl. expir. Flow 50% bei Diagnosestellung

	Mittelwert: 0-MEF 50	Standardabweichung	P-Wert
Kortison ja	72,2	23,583	0,044
Kortison nein	89,7	20,045	

5) Kortison – Sauerstoffdiffusionskapazität bei Diagnosestellung

	Mittelwert:0-DCO	Standardabweichung	P-Wert
Kortison ja	56,963	26,412	0,045
Kortison nein	86,825	16,907	

6) Kortison - forc. expir. Vitalkapazität nach 1 Jahr

	Mittelwert:1-FEV1	Standardabweichung	P-Wert
Kortison ja	84,750	12,850	0,022
Kortison nein	93,688	12,319	

7) Kortison - intrathor. Gasvolumen nach 1 Jahr

	Mittelwert:1-ITGV	Standardabweichung	P-Wert
Kortison ja	80,820	16,361	0,016
Kortison nein	103,886	13,914	

8) Kortison - totale Lungenkapazität nach 1 Jahr

	Mittelwert:1-TLC	Standardabweichung	P-Wert
Kortison ja	81,858	9,177	0,021
Kortison nein	91,071	7,215	

9) Kortison - mittl. exspir. Flow 25% nach 1 Jahr

	Mittelwert:1-MEF 25	Standardabweichung	P-Wert
Kortison ja	58,010	30,178	0,025
Kortison nein	85,786	24,387	

10) Kortison – Diffusionskapazität für CO nach 1 Jahr

	Mittelwert:1-DCO	Standardabweichung	P-Wert
Kortison ja	64,814	14,874	0,024
Kortison nein	83,071	20,045	

11) Kortison - Vitalkapazität nach 2 Jahren

	Mittelwert:2-VC	Standardabweichung	P-Wert
Kortison ja	90,936	11,648	0,038
Kortison nein	96,938	6,881	

12) Kortison - totale Lungenkapazität nach 2 Jahren

	Mittelwert:2-TLC	Standardabweichung	P-Wert
Kortison ja	83,709	5,846	0,01
Kortison nein	91,314	6,366	

Tabellen der signifikanten Korrelationen beim Vergleich der Patientengruppe „verschlechtert“ gegen die Variable „Kortison“.

13) Kortison – forc. expir. Kapazität der ersten Sekunde bei Diagnosestellung

	Mittelwert:0-FEV1	Standardabweichung	P-Wert
Kortison ja	80,70	10,118	0,044
Kortison nein	97,225	14,525	

14) Kortison – intrathor. Gasvolumen bei Diagnosestellung

	Mittelwert:0-ITGV	Standardabweichung	P-Wert
Kortison ja	96,817	12,665	0,044
Kortison nein	112,225	12,288	

15) Kortison – Gesamtwiderstand bei Diagnosestellung

	Mittelwert: 0-Rtot	Standardabweichung	P-Wert
Kortison ja	0,18517	0,06590	0,044
Kortison nein	0,11775	0,01374	

16) Kortison – mittlerer expir. Flow bei 50% bei Diagnosestellung

	Mittelwert:0-MEF 50	Standardabweichung	P-Wert
Kortison ja	58,400	16,509	0,044
Kortison nein	88,475	25,204	

17) Kortison – Eosinophile in der BALF

	Mittelwert: Eosinophile	Standardabweichung	P-Wert
ja	1,0	0,63	0,033
Kortison nein	0,25	0,5	

18) Kortison – forc. expir. Volumen der ersten Sekunde nach einem Jahr

	Mittelwert:1-FEV 1%	Standardabweichung	P-Wert
ja	75,15	8,868	0,035
Kortison nein	93,067	17,769	

19) Kortison – intrathorakales Gasvolumen nach einem Jahr

	Mittelwert:1-ITGV	Standardabweichung	P-Wert
ja	80,0	20,781	0,039
Kortison nein	101,0	6,188	

20) Kortison – Gesamtwiderstand nach einem Jahr

	Mittelwert: 1-Rtot	Standardabweichung	P-Wert
ja	0,23925	0,14454	0,017
Kortison nein	0,11867	0,01069	

21) Kortison – Diffusionskapazität für CO nach einem Jahr

	Mittelwert: 1-DCO	Standardabweichung	P-Wert
Kortison ja	81,933	10,961	0,042
Kortison nein	57,550	2,475	

22) Kortison – forc. expir. Kapazität der ersten Sekunde nach zwei Jahren

	Mittelwert: 2-FEV 1%	Standardabweichung	P-Wert
Kortison ja	73,067	11,868	0,035
Kortison nein	86,0	9,021	

23) Kortison – max. expir. Flow bei 25% der VC nach zwei Jahren

	Mittelwert: 2-MEF 25%	Standardabweichung	P-Wert
Kortison ja	41,133	4,631	0,042
Kortison nein	82,70	32,951	

9. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Albers C: Nomogramm zur Berechnung des Sauerstoffverbrauches mit dem offenen System. *Int. Z. angew. Physiol. Arbeitsphysiol.* 25 (1968), 80-88
- (2) Amrein R, Keller R, Joos H, Herzog H: Neue Normalwerte für die Lungenfunktionsprüfung mit der Ganzkörperplethysmographie. *Dt. med. Wschr.* 94 (1969), 1785-1793
- (3) Baughman RP, Shipley R, Eisentrout CE: Predictive Value of Gallium-Scan, Angiotensin-converting Enzyme Level, and Bronchoalveolar Lavage in Two-Year Follow-Up of Pulmonary Sarcoidosis. *Lung* 1987; 165: 371-377
- (4) Baughman RP, Fernandez M, Bosken CH, Mantil J, Hurtubise P: Comparison of Gallium-67-Scanning Bronchoalveolar Lavage, and Angiotensin-Converting Enzyme Levels in Pulmonary Sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: 76-681
- (5) du Bois RM: The Alveolar Macrophage in Sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1990; 7: 15-18
- (6) Ceuppens JL, Lacquet LM, Marien G, Demedts M, Van den Eeckhout A, Stevens E: Alveolar T-cell subsets in pulmonary sarcoidosis: correlation with disease activity and effect of steroid treatment. *Am.Rev.Respir.Dis.*, 1984; 129: 563-568.
- (7) Cherniack RM, Raber MB: Normal standards for ventilatory function using an automated wedge spirometer. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 106 (1972), 38-46
- (8) O'Connor CM, FitzGerald MX: Speculation on Sarcoidosis. *Respiratory Medicine* 1992; 86: 277-282
- (9) Costabel U, Bross KJ, Guzman J, Nilles A, Ruhle KH, Matthys H: Predictive value of bronchoalveolar lavage T-cell subsets for the course of pulmonary sarcoidosis. In: Johns (ed). *Proceedings of the Tenth International Conference on Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders.* *Ann.NY.Acad.Sci.*, 1986; 465: 418- 426.

- (10) Dechoux J, Pivoteau C: Einleitendes Referat (zur Untersuchung des CO-Transfers), Kommission der Europäischen Gemeinschaften, Symposium Physiopathologie und Klinik der chronischen Erkrankungen der Atemwege, Wiesbaden 2.-4. Juni 1970, Luxemburg 1971, Schriftenreihe Arbeits-Hygiene und Arbeitmedizin Nr. 13, 383-389
- (11) Gibbs AR, Jones Williams W : The Pathology of Sarkoidosis. Seminars in Respiratory Medicine, Volume 8, Number 1, July 1986
- (12) Haslam PL: Clinical evaluation of different markers of inflammation in relation to disease activity, and long-term outcome in pulmonary sarcoidosis. Sarcoidosis Suppl. 1992; 9: 37-42
- (13) Izumi T: Sarcoidosis in the 1990's. Avenues for the Future. Respir. 1990; 57: 176-179
- (14) Israel-Biet D, Venet A, Chretien J: Persistent high alveolar lymphocytosis as a predictive criterion of chronic pulmonary sarcoidosis. In: Johns CJ (ed). Proceedings of the Tenth International Conference on Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Ann.NY.Acad.Sci., 1986; 465:395-406.
- (15) James DG, Jones Williams W: Kveim-Siltzbach Test Revisited. Sarcoidosis 1991; 8: 6-9
- (16) Keogh BA, Hunninghake GW, Line BR, Crystal RG: The Alveolitis of Pulmonary Sarcoidosis. Am. Rev. Respir. Dis. 1983; 128: 256-265
- (17) Klech H: Sarcoidosis: Differential Diagnosis. Seminars in Respiratory Medicine, Volume 8, Number 1, July 1986
- (18) Laviolette M, La Forge J, Tennina S, Boulet LP: Prognostic value of bronchoalveolar lavage lymphocyte count in recently diagnosed pulmonary sarcoidosis. Chest 1991; 100: 380-384.
- (20) van Maarsseveen AC, de Groot J, Stam J, van Diest PJ : Peripolexis in Alveolar Sarcoidosis. Am Rev. Respir. Dis. Volume 147, pp. 1259-1263, 1993
- (21) Newman LS, Rose CS, Maier LA: Sarcoidosis. N Engl J Med; 336, 1224-1234
- (22) Popp W, Herkner K, Böck A, Rauscher H, Wanke T, Ritschka L, Zwick H : Influences

of the cellular and humoral Immune System in Bronchoalveolar Lavage on Lung Function in Pulmonary Sarcoidosis. *Respiration* 1992; 59:89-93

- (23)Poulter LW, Rossi GA, Bjermer L, Costabel U, Israel-Biet D, Klech H, Pohl W, Velluti G: The value of bronchoalveolar lavage in the diagnosis and prognosis of sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 3 (8) 93, 943-44
- (24)Prior C, Haslam PL: Increased Levels of Serum Interferon-Gamma in Pulmonary Sarcoidosis and Relationship with Response to Corticosteroid Therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 53-60
- (25)Roth C, Huchon GJ, Arnoux A, Stanislas-Leguem G, Marsac JH, Chretien J: BronchoalveolarCells in Advanced Pulmonary Sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 124:9-12
- (26)Sachs L: *Angewandte Statistik*. Berlin-Heidelberg-New York 1978, 5. Aufl., Springer-Verlag
- (27)Schmidt M: *Habilitationsschrift*, Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg 1988
- (28)Semenzato G : The Immunology of Sarcoidosis. *Sem. in Respir. Med.* Vol.8, Nr.1. July 1986
- (29)Semenzato G, Angi MR, Chilosi M :Immunology of Extrapulmonary Sarcoid Lesions *Sem. in Respir. Med.* Vol.13, Nr.5, Sept. 1992
- (30)Sharma OP, Kadakia D: Etiology of Sarcoidosis. *Sem. In Respir. Med.* Vol. 8, Number 1, July 1986
- (31)Spiteri MA, Clarke SW, Poulter LW: Alveolar macrophages that suppress T-cell responses may be crucial to the pathogenetic outcome of pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.*, 5: 394-403
- (32)Verstraeten A, Demedts M, Verwilghen J, van den Eeckhout A, Marien G, Laquet LM, Ceuppens JL: Predictive value of bronchoalveolar lavage in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1990; 98: 560-567.

DANKSAGUNG

Herzlich bedanken möchte ich mich bei

Herrn Prof. emeritus Dr.hc.Dr.med. K. Kochsiek für die Möglichkeit, an seiner Klinik die Promotionsarbeit beginnen zu dürfen,

Herrn Prof.Dr med. G. Ertl für die Möglichkeit, die Arbeit beenden zu können sowie für die freundliche Übernahme des Korreferates, und bei

Herrn Prof.Dr.med. M. Schmidt für die freundliche und geduldige Betreuung der vorliegenden Arbeit.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name: Weber
Vorname: Gudrun Ulrike
Geburtsdatum: 24.10.1969
Geburtsort: Ratzeburg
Anschrift: Flutgrabenweg 5
92318 Neumarkt
Tel. 09181/290781
e-mail-Adresse: g.weber.nm@gmx.de
Familienstand: ledig
Eltern: Dr. Einhard Weber, Arzt
Renate Weber, Ärztin

Ausbildung

Schule 1975-1979 Grundschule in Nürnberg und Creußen
1979-1988 Markgräfin-Wilhelmine-Gymnasium
Bayreuth
1988 Abschluß mit Abitur
Studium WS 1988/89 bis SS 1995, Abschluß mit dem
3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 24.10.1995
Ärztin im Praktikum 01.11.1995 bis 30.04.1997 in der Inneren Medizin
des Landeskrankenhauses Coburg

Bisherige Arbeitsstellen

Allgemeinarztpraxis Dr. Einhard Weber vom 01.05.1997 bis 15.03.1998
Klinikum Neumarkt Innere Medizin seit 16.03.1998

Gudrun Weber