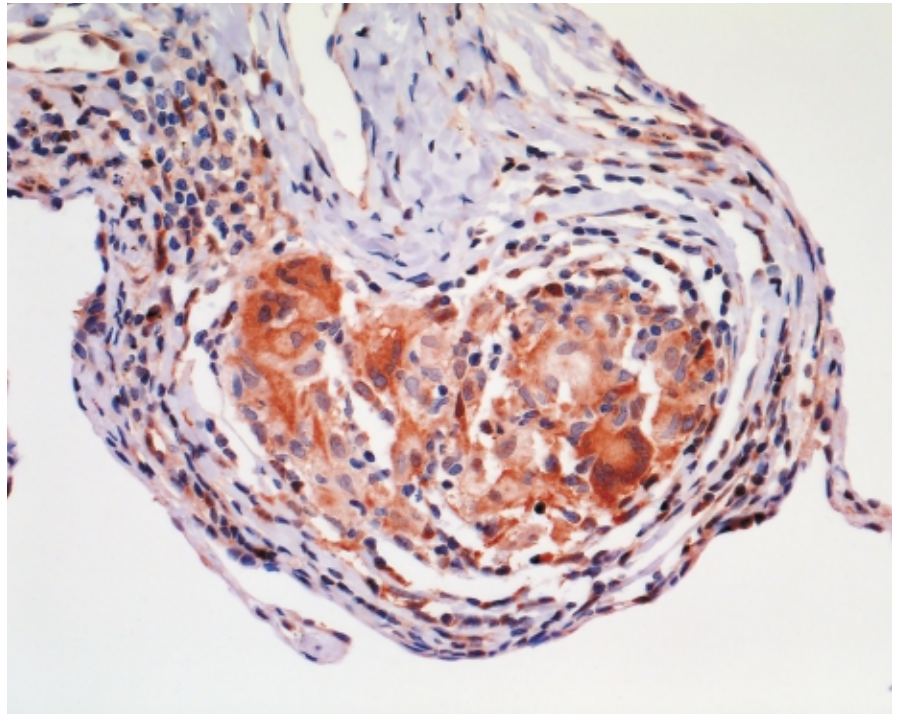


Was ist Sarkoidose?

Die Sarkoidose (Synonyme: Morbus Boeck, Morbus Schaumann-Besnier) ist eine Erkrankung der inneren Organe, welche mit einer Ansammlung von weissen Blutkörperchen, so genannten «Granulomen», einhergeht. Diese Entzündung kann im Prinzip jedes Organ des Körpers betreffen. In über 90 Prozent der Fälle ist aber die Lunge betroffen.

In der Schweiz gibt es zirka 1500 bis 3000 Sarkoidose-Patienten. Trotzdem ist die Krankheit in der Bevölkerung weitgehend unbekannt. Etwa ein Drittel der Patienten macht einen Sarkoidose-Schub durch und ist dann geheilt. Die übrigen zwei Drittel leiden an einem chronisch schleichenden Verlauf unterschiedlicher Krankheitsaktivität. Solche Patienten bedürfen einer regelmässigen, interdisziplinären und umfassenden Betreuung. Die medikamentöse Therapie besteht während des Schubs aus entzündungshemmenden Medikamenten. Die Forschung arbeitet daran, für diese Patienten möglichst nebenwirkungsfreie Therapien zu finden. Dabei kommt auch modernste Technologie, wie die Genchip-Analyse, zum Einsatz.



Wie äussert sich die Sarkoidose?

Die Krankheitszeichen der Sarkoidose sind nicht immer sehr eindeutig. Die Diagnose ist deshalb nicht sehr einfach zu stellen. Symptome, welche häufig zur Abklärung einer Sarkoidose führen, sind: trockener Husten (50 Prozent), Atemnot bei Anstrengung (50 Prozent), Brustschmerzen (30 Prozent), Gewichtsverlust (20 Prozent) und das «Löfgren-Syndrom» (20 Prozent). Beim Letzteren handelt es sich um das gleichzeitige Auftreten von Fieber, schmerzhaften Hautknoten der unteren Extremitäten («Erythema nodosum»), Gelenkschmerzen und um eine typische Veränderung des Lungenröntgenbildes (Lymphknotenvergrösserung). Praktisch alle Patienten beklagen sich zudem über eine starke Müdigkeit und Antriebsmangel. Gelegentlich suchen Patienten den Arzt auch wegen Augen- und/oder Hautbeschwer-

Histologisches Bild einer Sarkoidose-befallenen Lunge mit einem Sarkoidose-Knötchen, einem so genannten Granulom (dunkelbraun gefärbte Areale). Dieses wird durch Entzündungszellen gebildet. Falls sehr viele solcher Granulome in der Lunge vorkommen, beeinträchtigt dies die Lungenfunktion und wird im Röntgenbild sichtbar. Die meisten dieser Granulome sind millimeterklein. Gelegentlich können diese aber an Grösse zunehmen und mit einem Tumor verwechselt werden. Erst in einer zweiten Phase kommt es in diesen Granulomen zu einer Narbenbildung. Die Gewebeentnahme erfolgt mittels Lungenspiegelung (Bronchoskopie).

den auf, welche sich dann als Sarkoidose herausstellen.

Die Diagnose

Die Diagnose einer Sarkoidose kann anhand von Röntgen- und Blutuntersuchungen vermutet werden. Sie sollte aber in den meisten Fällen durch eine Lungenspiegelung mit Gewinnung von Spülflüssigkeit und Gewebeprobe der Lunge erhärtet werden. Erst wenn der

Pathologe die Zellen eines Granulomes unter dem Mikroskop erkennt, kann die Diagnose definitiv gestellt werden. Die Lungenspiegelung erlaubt zudem, eine Lungentuberkulose – ebenfalls eine granulomatöse Krankheit – auszuschliessen. Gelegentlich kann eine Berufskrankheit, welche im Zusammenhang mit der Exposition gegenüber Beryllium entsteht, mit der Sarkoidose verwechselt werden. Deshalb muss Kontakt zu Beryllium bei diesen Patienten ausgeschlossen werden.

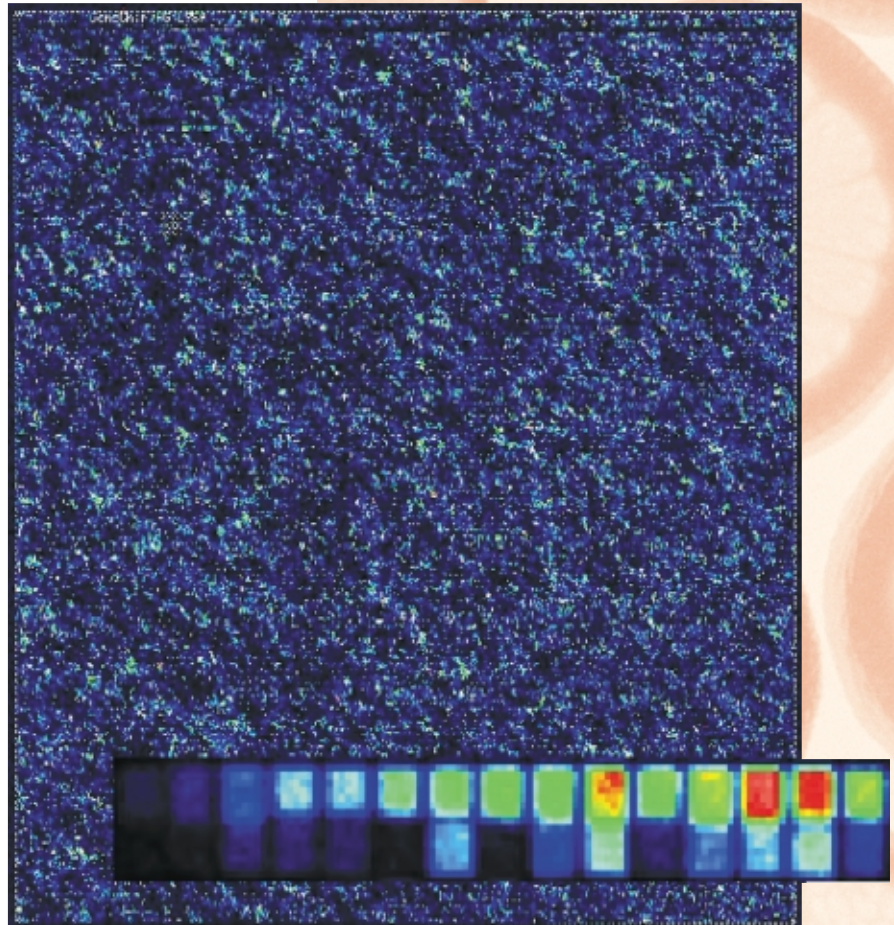
Kommt es zu einer Heilung?

Etwa ein Drittel der Patienten macht einen einzigen Sarkoidose-Schub durch und ist dann geheilt. Die übrigen zwei Drittel leiden an einem chronischen Verlauf unterschiedlicher Krankheitsaktivität. Im Langzeitverlauf sind die am häufigsten genannten Probleme verbleibende Atemnot bei Anstrengung, Müdigkeit und Gelenkschmerzen. Es gibt derzeit allerdings keine verlässlichen Kriterien, um den Krankheitsverlauf, d.h. die Prognose, vorherzusagen. Grobe Anhaltspunkte liefert das Röntgenbild der Lunge. Es lassen sich 4 Stadien unterscheiden. Je höher das Stadium, desto kleiner ist die Chance, dass es zu einer Heilung kommt (Stadium I 55–90 Prozent, Stadium II 40–70 Prozent, Stadium III 10–20 Prozent, Stadium IV 0 Prozent).

Welche Organe können betroffen sein?

Da die Sarkoidose prinzipiell jedes Organ des Körpers befallen kann, muss bei Sarkoidose-Patienten gezielt nach dem Befall der Organe gesucht werden. Das Minimalprogramm besteht aus Augenkontrolle, Elektrokardiogramm, Bestimmung der Blut-, Leber- und Nierenwerte, Messung der Kalzium-Ausscheidung im Urin, detaillierte Kontrolle der Haut und der psychischen Verfassung. Bevor eine Behandlung eingeleitet wird, sollten zudem eine Lungenfunktionsprüfung und ein Belastungstest durchgeführt werden, um das Ausmass des Lungenbefalls objektivieren zu können. Diese Analysen sollten im Verlauf wiederholt werden, um die Wirkung der Therapie messen zu können.

Anhand der zwischen 1990 und 2000 neu diagnostizierten Patienten mit Sarkoidose wurde in einer Basler Studie untersucht, welche Organe speziell betroffen sind. Durch Analyse der Krankengeschichten wurden 54 Patienten mit neu diagnostizierter Sarkoidose identifiziert. Es fanden sich folgende Organbeteiligungen: Lymphknoten ± Lunge 100 Prozent (Lymphknoten [hilär/mediastinal] 81 Prozent, Lunge 67 Prozent),



Mit einem einzelnen «Genchip» (Originalgrösse 1.2 x 1.2 cm) kann gleichzeitig die Konzentration von über 20 000 Genen gemessen werden (der Mensch hat je nach Schätzung 30 000 bis 40 000 Gene). Somit erlaubt die Genchip-Methode, das Zusammenspiel der verschiedenen Gene sehr detailliert zu untersuchen und Fehlregulationen bei der Sarkoidose, aber auch bei anderen Erkrankungen zu identifizieren. Das Bild zeigt einen eingescannten Genchip. Darauf erkennbar sind verschieden helle Farbtupfer. Jeder Tupfer entspricht einer Gensequenz. Je heller der Tupfer, desto höher ist die Konzentration dieses Gens. Dabei wird jedes Gen zirka 30-mal gemessen (stärkere Vergrösserung als Balken gezeigt), um präziser messen zu können. Die Analyse solcher Datenmengen ist allerdings sehr aufwendig und benötigt spezielle statistische Methoden.

Haut 46 Prozent, Augen 13 Prozent, Leber 11 Prozent, Herz 9 Prozent, zentrales Nervensystem 7 Prozent, Niere 7 Prozent. Dabei gab es keine relevanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Sarkoidose-Stadien. Das heisst, dass über die Hälfte der Patienten einen Befall von mehreren Organen entwickelte.

Stand der Sarkoidose-Forschung

Trotz intensiver Forschung ist die Ursache der Sarkoidose immer noch unbekannt. Es gibt keinen zuverlässigen Test, der den Verlauf der Krankheit voraussehen kann.

Die heutige Therapie umfasst häufig Kortison-Präparate (z. B. Prednison-Tabletten). Diese Therapie hat sich beim akuten Sarkoidose-Schub bewährt. Sie vermag jedoch Rückfälle häufig nicht zu verhindern, weist bei Langzeitanwendung erhebliche Nebenwirkungen auf und ist bei schwerem Lungenbefall nicht optimal. Häufig müssen bei schwerem Krankheitsverlauf verschiedene Medikamente kombiniert werden.

Dieser Kurzausschnitt über die Sarkoidose zeigt klar die wissenschaftlichen Hauptfragen auf: 1. Was ist die Ursache der Krankheit? 2. Welche Tests lassen den



Die Diagnose einer Sarkoidose kann anhand von Röntgen- und Blutuntersuchungen vermutet werden. Sie sollte aber in den meisten Fällen durch eine Lungenspiegelung mit Gewinnung von Spülflüssigkeit und Gewebeprobe der Lunge erhärtet werden.

Verlauf der Krankheit vorhersagen? und
3. Welche Therapien haben ein günstiges
Wirkungs-/Nebenwirkungs-Verhältnis?

Neuste Technologien

Um diesen brennenden Fragen gerecht zu werden, haben wir an den Universitätskliniken Basel (Pneumologie) neueste Technologien eingesetzt. So wurde eine umfassende Studie mit Genchips (Abbildung S. 5) durchgeführt. Damit können die Vorgänge in den Zellen und Organen untersucht werden. Es ist mit dieser Methode gelungen, wichtige Krankheitsvorgänge zu identifizieren und die Ursache der Sarkoidose einzugrenzen. So scheint die Zell-Maschinerie, welche fremde Stoffe erkennen kann und das Immunsystem entsprechend beeinflusst, zu den einleitenden und kritischen Schritten der Krankheitsentstehung zu gehören. Ein weiterer wichtiger Mechanismus, welcher zu Sarkoidose führen könnte, ist der programmierte natürliche Zelltod. Sobald eine Zelle ihr Schicksal erfüllt hat, stirbt sie ab. Falls dieser Mechanismus gestört ist, kommt es zu einer Anhäufung von bestimmten Zellen, die zu lange leben. Solche Zentren von angehäuften

Zellen stellen die Sarkoidose-Knötchen oder Granulome dar. Mit der Genchip-Methode konnten wir zeigen, dass der programmierte Zelltod bei Sarkoidose-Patienten reduziert ist. Des Weiteren konnten wir spezielle Wachstumsfaktoren identifizieren, welche bei der Sarkoidose die Vernarbung der Lunge und das Granulomwachstum unterstützen. Insgesamt ist es uns mit der Genchip-Methode gelungen, einen «mikroskopischen Blick» auf die Sarkoidose zu werfen, ein Krankheitsmodell zu entwickeln und neue Tests für die Bestimmung der Prognose zu identifizieren. Aufgrund dieser Resultate setzen wir zur Bestimmung der Prognose in der Klinik bereits heute Gen-Tests ein.

Weitere Forschungsanstrengungen sind nötig

Die Sarkoidose ist eine entzündliche, Granulom-bildende Erkrankung, welche zu über 90 Prozent die Lunge, aber prinzipiell jedes menschliche Organ betreffen kann. Sie verursacht unspezifische Symptome und ist deshalb schwierig zu diagnostizieren bzw. wird nur dann diagnostiziert, wenn man auch daran denkt! Die Prognose ist sehr unterschied-

lich und kann im Einzelfall nicht präzise vorhergesagt werden. Mehr Forschung zum Thema Sarkoidose ist nötig, um die Ursache der Sarkoidose zu identifizieren, bessere Prognose-Marker zu finden und neue, nebenwirkungsarme Therapien zu entwickeln.



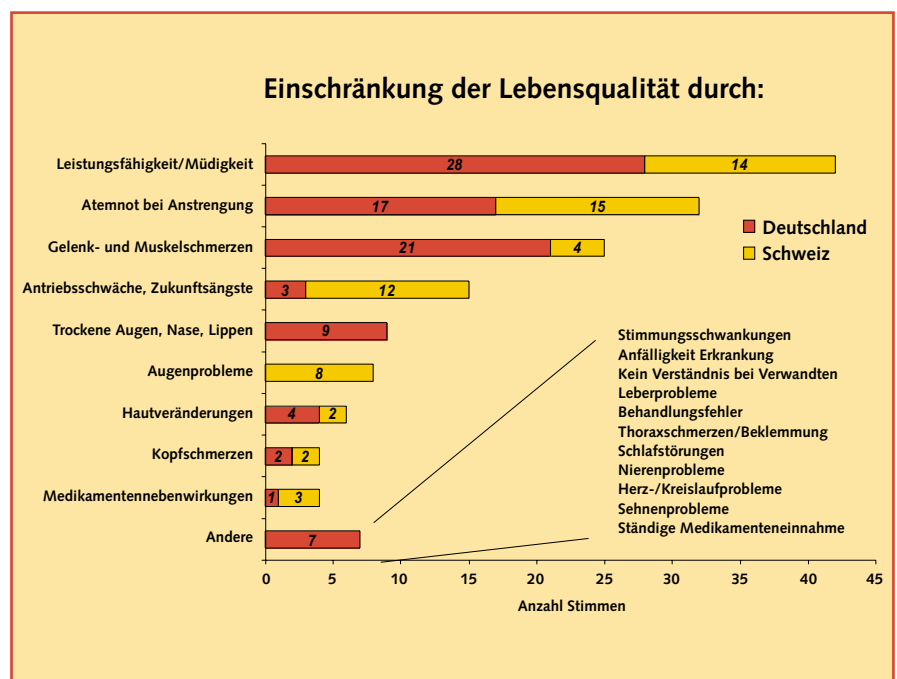
PD Dr. Dr. Martin H. Brutsche,
Stellv. Abteilungsleiter Pneumologie,
Universitätskliniken Basel,
Petersgraben 4, 4031 Basel

Lebensqualität und medizinische Betreuung bei Sarkoidose

Die Lebensqualität von Patienten mit chronisch verlaufender Sarkoidose ist nur wenig untersucht worden. Dabei klagen viele Patienten über eine verminderte Leistungsfähigkeit und täglich wiederkehrende zermürende Beschwerden. Gemäss einer neueren Untersuchung leiden bis zu 60 Prozent der Patienten an einer Art Depression.¹

Die Sarkoidose ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung, welche meist die Lunge, aber prinzipiell jedes Organ des Körpers betreffen kann. Je nach Organbefall kann eine Vielzahl von Symptomen vorkommen, die mit Sarkoidose zu vereinbaren sind, jedoch auch ganz «banal» sein können. Betroffene, Angehörige und medizinische Betreuer schwanken deshalb in ihrer Beurteilung gelegentlich von «...es könnte psychisch bedingt sein...» und «...es gehört zur Sarkoidose...» hin und her. Derzeit gibt es wenige verlässliche diagnostische Methoden, um die Aktivität der Sarkoidose mit Sicherheit zu beurteilen. Patienten sind häufig verunsichert und von Zukunftsängsten geplagt.

Die Sarkoidose vermag die Lebensqualität der Betroffenen teilweise erheblich zu beeinträchtigen. Anlässlich von Informations- bzw. Fortbildungsveranstaltungen der Schweizerischen Sarkoidose-Vereinigung SSARV (3. Jahresversammlung, Bern, 28. September 2002) und der Deutschen Sarkoidose-Vereinigung DSV (Sarkoidose-Symposium Medica, Düsseldorf, 23. November 2002) wurden 77 Betroffene zu diesem Thema befragt.² In einer so genannten «Nominal Group»-Diskussion wurde die Haltung einer Gruppe zu bestimmten Fragen objektiv erfasst. Gefragt wurde nach den Ursachen, welche die Lebensqualität beeinträchtigen (Abbildung oben), und nach den Schwächen der derzeitigen medizinischen Betreuung (Abbildung S. 9). Inter-



Wodurch beeinträchtigt die Sarkoidose die Lebensqualität der Betroffenen am meisten? – Die Grafik zeigt die Anzahl der abgegebenen Stimmen für jedes Argument. Die meisten Sarkoidose-Patienten beklagen sich demnach über eingeschränkte Leistungsfähigkeit, Atemnot bei Anstrengung, Schmerzen der Gelenke und Weichteile sowie psychische Symptome, wie Antriebsschwäche und Zukunftsängste. Von 144 möglichen Stimmen fielen 114 (79 Prozent) auf diese 4 Hauptbeschwerden. Die übrigen Beschwerden, obwohl im Einzelfall sehr relevant, scheinen in der Gesamtsicht weniger ins Gewicht zu fallen.

essanterweise ergab die Befragung in der Schweiz und in Deutschland vergleichbare Resultate. Demnach sind Patienten vor allem durch eingeschränkte Leistungsfähigkeit, Atemnot bei Anstrengung, Schmerzen der Gelenke und Weichteile sowie durch psychische Symptome, wie Antriebsschwäche und

Zukunftsängste, in ihrem täglichen Leben eingeschränkt. Von 144 möglichen Stimmen fielen 114 (79 Prozent) auf diese 4 Hauptbeschwerden. Die übrigen Beschwerden, obwohl im Einzelfall sehr relevant, scheinen in der Gesamtheit weniger ins Gewicht zu fallen.

¹ Chang B. et al. Depression in sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163(2): 329–34.

² Brutsche M. Lebensqualität und medizinische Betreuung bei Sarkoidose – die Meinung der Betroffenen! Sarkoidose Nachrichten und Berichte 2002; 59: 6–7.

Medizinische Betreuung – so interdisziplinär wie möglich!

Die ideale medizinische Betreuung basiert auf einem ganzheitlichen und interdisziplinären Ansatz. Es ist meines Erachtens sinnvoll, dass Patienten mit Sarkoidose von einem Spezialisten-Team beurteilt werden. Nicht selten kommen Patienten zu uns, welche während Jahren spezifisch für einen bestimmten Organbefall behandelt wurden, obwohl noch andere Organe mitbetroffen waren. Es handelt sich bei der Sarkoidose eben um eine Entzündungserkrankung, die meist den ganzen Körper betrifft, sich aber sehr

unterschiedlich in verschiedenen Organen bemerkbar macht.

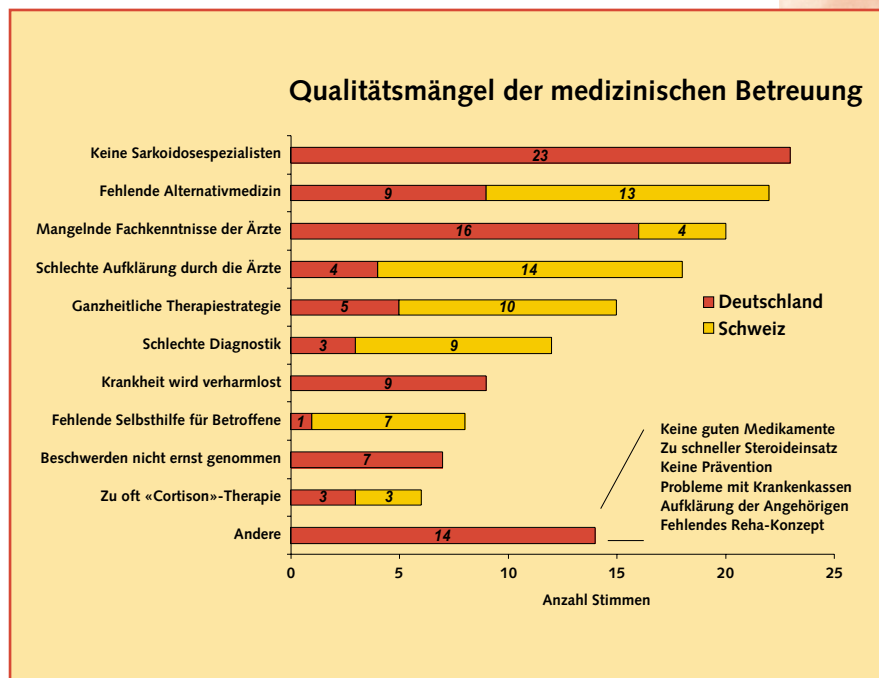
Gemäss den Betroffenen ist die gegenwärtige medizinische Betreuung in der Schweiz und in Deutschland verbesserungsfähig. Dabei gibt es für viele der genannten Punkte Verbesserungsmöglichkeiten. Der Wunsch nach einem interdisziplinären Therapiekonzept durch Sarkoidose-Spezialisten ist unüberhörbar. Nicht selten haben Patienten die Erfahrung gemacht, dass ihr Arzt mit dem Krankheitsbild der Sarkoidose wenig vertraut war. Unüberhörbar ist zudem der Wunsch nach Integration von alter-

nativ-medizinischen Massnahmen in die Therapiekonzepte. Aber auch der Wunsch nach objektiver Information war offensichtlich. Hier liegt eine wichtige Aufgabe für die Sarkoidose-Vereinigung. Ihr kommt unter anderem die Rolle zu, die Interessen der Patienten mit Sarkoidose gegenüber der Öffentlichkeit, aber auch gegenüber Behörden und Krankenkassen zu vertreten.

Medikamentöse Behandlung der Sarkoidose

Die Sarkoidose bildet entzündliche Knötchen, welche durch eine Ansammlung von weissen Blutkörperchen entstehen. Diese weissen Blutkörperchen lassen sich durch entzündungshemmende Medikamente relativ gut kontrollieren. Erst in einer späteren Krankheitsphase kommt es zur irreversiblen Schädigung von Organgewebe mit Narbenbildung in den betroffenen Organen. Dieses späte Krankheitsstadium ist medikamentös schwer zu beeinflussen.

Bei Muskel- und Gelenkbefall sind nicht-kortisonhaltige Entzündungshemmer, so genannte Antirheumatika, wirksam. Die wirksamsten Medikamente bei Sarkoidose sind allerdings Kortikosteroide, auch «Cortison-Präparate» genannt. Diese können sowohl lokal, z.B. auf der Haut oder den Augen, als auch als Injektion oder in Tablettenform angewandt werden. Bei Lungenbefall steht auch die Inhalation eines Kortison-Sprays zur Diskussion. Eine in Finnland durchgeführte Studie hat gezeigt, dass Patienten mit einem Lungenbefall im Langzeitverlauf eine bessere Lungenfunktion behalten, wenn sie in der Anfangsphase der Krankheit mit Kortikosteroiden behandelt wurden.³ Kortikosteroide müssen allerdings mit Bedacht eingesetzt werden, da sie zu Nebenwirkungen führen. Nebenwirkungen bei Langzeiteinsatz und bei hohen Dosen beinhalten Knochenschwund, Infektanfälligkeit, Muskel-



Was stört die Betroffenen oder fehlt ihnen am meisten an der medizinischen Betreuung? – Die Grafik zeigt die Anzahl der abgegebenen Stimmen für jedes Argument. Bemängelt wird vor allem, dass es keine Sarkoidose-Spezialisten gibt. Indirekt geht die Kritik, dass gewisse Ärzte mangelnde Fachkenntnisse zum Thema hätten, auch in diese Richtung. Viele wünschten sich zudem eine bessere Aufklärung durch die behandelnden Ärzte sowie eine ganzheitliche Therapiestrategie. Unüberhörbar zudem der Wunsch nach Integration von alternativ-medizinischen Massnahmen in die Therapie. Auffallend viele deutsche Patienten bemängelten, dass die Krankheit verharmlost und ihre Beschwerden nicht ernst genommen würden. Auch die Problematik der Diagnostik und medikamentösen Therapie kam zur Sprache. Die Betroffenen haben sich zu Wort gemeldet – jetzt liegt es an den Ärzten, im Rahmen ihrer Möglichkeiten etwas für die Verbesserung der medizinischen Betreuung der Betroffenen zu unternehmen.

³ Pietinalho A. et al. Chest 2002 Jan; 121(1): 24–31.



Die ideale medizinische Betreuung basiert auf einem ganzheitlichen und interdisziplinären Ansatz. Es ist sinnvoll, dass Patienten mit Sarkoidose von einem Spezialisten-Team beurteilt werden.

probleme, Zuckerstoffwechselstörungen und Hautveränderungen. Diese Klippen müssen nach Möglichkeit «umschiffert» werden! Es gilt Massnahmen zu treffen, um die Kortikosteroid-Dosis möglichst klein zu halten.

Gelegentlich können Kortikosteroide durch andere Medikamente ersetzt werden. Als alternatives Medikament kann vor allem Hydroxychloroquin, eigentlich ein Medikament gegen Malaria, versucht werden. Durch den Einsatz von immunosuppressiven Medikamenten, wie z.B. Azathioprin, kann die Kortikosteroid-Dosis reduziert werden. In klinischer Erprobung sind derzeit gezielte Entzündungshemmer, welche spezifische Entzündungsfaktoren hemmen (z.B. TNF-alpha-Rezeptor-Antagonisten usw.). Leider gibt es derzeit keine verlässlichen Studien über die Wirkung von pflanzlichen Präparaten auf die Sarkoidose – obwohl Einzelbeobachtungen, z.B. bei Mistelpräparaten, gelegentlich positiv ausgefallen sind. Aber auch Mistelpräparate, die meist für Krebskrankheiten zum Einsatz kommen, haben im Langzeiteinsatz Nebenwirkungen. Studien zum

Einsatz von pflanzlichen Präparaten oder alternativ-medizinischen Behandlungsformen bei Sarkoidose sind wünschenswert. Die Optimierung der medikamentösen Behandlung stellt jeweils hohe Ansprüche an die betreuenden Ärzte. Dabei gibt es keine allgemeinen Patent-Rezepte. Die medikamentöse Behandlung muss auf den individuellen Patienten «zugeschnitten» werden.

Mit einer spezialisierten, interdisziplinären Betreuung gelingt es meist, dass Patienten mit Sarkoidose ein weitgehend normales Leben führen können und die alltäglichen Anforderungen von Beruf, Familie und Freizeit bewältigen können. Die medikamentöse Therapie kann und muss so gestaltet werden, dass Therapie-Nebenwirkungen so minimal wie möglich sind.



*Dr. Michael Gonon,
Facharzt FMH für Innere Medizin
und Lungenkrankheiten,
Praxisgemeinschaft Warteckhof,
Grenzacherstrasse 62, 4058 Basel
E-Mail: gonon@warteckhof.ch*



*PD Dr. Dr. Martin H. Brutsche,
Stellv. Abteilungsleiter Pneumologie,
Universitätskliniken Basel,
Petersgraben 4, 4031 Basel
E-Mail: mbrutsche@uhbs.ch*