

Sarkoidose der Lunge – klinische und bronchoskopische Befunde in Abhängigkeit vom radiologischen Stadium

J. Schildge¹
B. Klar²

Pulmonary Sarcoidosis - Clinical and Bronchoscopic Findings in Relation to the Radiographic Stage

Zusammenfassung

Die Stadieneinteilung der Lungensarkoidose erfolgt nach morphologischen Kriterien der Thoraxröntgenaufnahme. In dieser Arbeit wurde untersucht, ob zwischen Patienten in den verschiedenen radiologischen Stadien Unterschiede bei demografischen, lungenfunktionellen und bronchoskopischen Befunden bestehen. Wir untersuchten ein Kollektiv von 170 Patienten mit neu diagnostizierter Sarkoidose (Stadium I/II/III: 79/39/52) mithilfe eines multinominalen logistischen Regressionsmodells zur Analyse von Wahrscheinlichkeiten. Dabei zeigte sich eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein Stadium I bei geringerem Alter ($p < 0,001$), bei höherer IVC und FEV_1 ($p < 0,001$), bei einem geringeren Nikotinkonsum ($p < 0,035$), bei in der BAL geringeren Anteil an eosinophilen Granulozyten ($p = 0,014$), Mastzellen ($p = 0,004$) und CD8-Lymphozyten ($p = 0,015$) sowie bei einem geringeren Gehalt an alkalischer Phosphatase ($p = 0,004$). Für das Stadium III galten die jeweils gegenteiligen Aussagen. Mit steigender Zellzahl in der BAL nahm die Wahrscheinlichkeit des Stadiums II zu, die eines Stadium III ab ($p < 0,013$). Die für die Diagnose der Sarkoidose wesentlichen BAL-Eigenschaften, die Vermehrung der Lymphozyten und des Anteils der CD4-Zellen, waren zwischen den Stadien nicht verschieden. Schlussfolgernd lassen sich zwischen Patienten mit verschiedenen Sarkoidose-Stadien Unterschiede in demografischen und spirometrischen Befunden sowie der Art und dem Ausmaß der alveolären Entzündung nachweisen.

Abstract

The classification of pulmonary involvement in sarcoidosis is based upon the radiographic stage of disease. We investigated 170 patients with new detected sarcoidosis (stage I / II / III: 79 / 39 / 52) for differences between the stages in demographic data, lung function values and results of BAL. With a multinomial logistic regression model to estimate probabilities, we found an increased probability for stage I with lower age ($p < 0.001$), higher IVC and FEV_1 ($p < 0.001$), a less intensive smoking history ($p < 0.035$), in BAL with a lower count of eosinophils ($p < 0.014$), mast cells ($p < 0.004$), CD8 lymphocytes ($p < 0.015$) and a less content of alkaline phosphatase ($p < 0.004$). For stage III the opposite results apply. With higher cell counts in BAL the probability of stage II increased, of stage III decreased ($p < 0.013$). The most relevant diagnostic BAL parameter in sarcoidosis, i.e. the count of lymphocytes and CD4 cells, was not different between the radiographic stages. Conclusion: Between patients with different radiographic stages of sarcoidosis there are differences in demographic data, lung function values and the pattern of alveolitis.

Institutsangaben

¹Medizin. Klinik Abt. Pneumologie, St. Vincentius-Kliniken Karlsruhe (Chefarzt Dr. J. Schildge)

²Institut für Mathematische Stochastik, Universität Karlsruhe (Leiter Prof. Dr. N. Henze)

Anmerkung

Unterstützt von der Hans und Dagmar Mende Stiftung zur Förderung der Pneumologie an den St. Vincentius-Kliniken Karlsruhe

Korrespondenzadresse

Dr. med. Johannes Schildge · St. Vincentius-Kliniken Karlsruhe gAG · Medizinische Klinik, Abteilung Pneumologie · Südenstraße 32 · 76137 Karlsruhe ·
E-mail: johannes.schildge@vincentius-ka.de · Internet: www.vincentius-ka.de

Eingang: 13. August 2004 · Nach Revision akzeptiert: 30. Juni 2005

Bibliografie

Pneumologie 2005; 59: 582–587 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-870972
ISSN 0934-8387

Einleitung

Die Sarkoidose ist definiert als entzündliche Systemerkrankung unklarer Ursache, deren morphologisches Bild von nicht nekrotisierenden Granulomen bestimmt wird. Meist kommt es zu einer pulmonalen Manifestation. Wesentliche diagnostische Befunde sind der Nachweis von epitheloidzelligen Granulomen im bronchoskopisch entnommenen Bronchial- oder Lungengewebe und die CD4-dominierte lymphozytäre Alveolitis in der bronchoalveolären Lavage (BAL) [1].

Die Stadieneinteilung der Sarkoidose erfolgt seit 1958 nach rein morphologischen Kriterien aus der Röntgenübersichtsaufnahme des Thorax [2]:

- Stadium I: Lymphknotenvergrößerungen bilhilär und mediastinal,
- Stadium II: Lymphknotenvergrößerungen und Infiltration des Lungengewebes,
- Stadium III: Infiltration des Lungengewebes ohne Lymphknotenvergrößerungen,
- Stadium IV: Fortgeschrittene Fibrose und narbige Destruktion,

Mehrere Untersuchungen gingen der Frage nach, ob das radiologische Stadium Aussagen zum Verlauf erlaubt und wie es mit weiteren Symptomen und Befunden der Sarkoidose korreliert. Dabei zeigte sich mit zunehmendem Stadium eine abnehmende Wahrscheinlichkeit spontaner Remissionen: Stadium I: 55–90%; Stadium II: 40–70%; Stadium III: 10–20% [3–9]. Andererseits waren die Klinik und Lungenfunktion von Patienten in den Stadien II und III höchst variabel [10–15]. Mit fortschreitendem Röntgenstadium wurde in der BAL eine Zunahme der Neutrophilen [16, 17], nicht aber der Lymphozyten [16–20] gesehen. Auch wurde über eine Zunahme der CD8-Lymphozyten in der BAL bei höherem Röntgenstadium berichtet [20]. Der Serum-ACE-Spiegel zeigte keine Korrelation mit dem radiologischen Stadium [16, 21].

Die vorliegende Arbeit geht der Frage nach, ob zwischen Patienten in den verschiedenen radiologischen Stadien Unterschiede bei demografischen, lungenfunktionellen und bronchoskopischen Befunden bestehen.

Patienten und Methoden

In die Auswertung wurden 170 Patienten aufgenommen, bei denen nach dem 1. Januar 1999 meist unter ambulanten Bedingungen in der Pneumologischen Abteilung der St. Vincentius-Kliniken Karlsruhe die Diagnose einer Sarkoidose gestellt wurde. Bei keinem der Patienten war zuvor eine Sarkoidose histologisch nachgewiesen oder medikamentös behandelt worden. Röntgenstadien, demografische Befunde, Raucheranamnese, Spirometrie und Resultate der BAL zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gehen aus Tab. 1 hervor. Sämtliche Patienten wurden aus diagnostischen Gründen im Rahmen der Abklärung klinischer und radiologischer Symptome untersucht. Hierunter befanden sich keine Patienten im Stadium IV.

Tab. 1 Mittelwerte, Standardabweichungen (SD) und p-Werte der multinominalen logistischen Regressionsmodelle (MLM) mit jeweils einem Einflussfaktor

| | Sarkoidose Stad. 1 | Sarkoidose Stad. 2 | Sarkoidose Stad. 3 | Sarkoidose alle | P MLM |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------|---------|
| N () | 79 (29) | 39 (16) | 52 (29) | 170 (74) | |
| Alter (Jahre) | 41,1 SD 13,2 | 40,5 SD 12,8 | 49,7 SD 13,9 | 43,6 SD 13,9 | < 0,001 |
| Raucheranamnese (Packyears) | 3,5 SD 7,6 | 8,2 SD 13,0 | 8,6 SD 18,1 | 6,1 SD 13,0 | 0,035 |
| IVC %soll | 94,7 SD 15,5 | 83,8 SD 13,9 | 80,4 SD 16,8 | 87,9 SD 16,8 | < 0,001 |
| FEV ₁ %soll | 95,3 SD 15,6 | 83,9 SD 13,2 | 78,6 SD 18,7 | 87,7 SD 17,8 | < 0,001 |
| Rückgewinn BAL (ml) | 62,8 SD 9,7 | 63,7 SD 9,0 | 59,6 SD 11,9 | 62,0 SD 10,4 | 0,12 |
| Gesamt-EW BAL (mg/dl) | 33,3 SD 49,9 | 53,9 SD 54,9 | 30,7 SD 33,2 | 34,9 SD 46,7 | 0,41 |
| Mikroalbumin BAL (mg/dl) | 14,4 SD 16,9 | 19,2 SD 22,5 | 12,1 SD 9,4 | 14,8 SD 16,6 | 0,15 |
| AP BAL (U/l) | 12,6 SD 12,1 | 15,7 SD 16,5 | 17,5 SD 11,2 | 14,8 SD 13,1 | 0,004 |
| Zellen BAL (10 ⁶) | 17,4 SD 9,8 | 20,5 SD 11,5 | 14,2 SD 9,4 | 17,2 SD 10,3 | 0,013 |
| Makrophagen BAL (%) | 63,5 SD 20,5 | 64,6 SD 18,9 | 65,3 SD 21,1 | 64,3 SD 20,3 | 0,88 |
| Lymphozyten BAL (%) | 35,2 SD 20,2 | 33,5 SD 18,5 | 32,2 SD 20,7 | 33,9 SD 19,9 | 0,69 |
| CD3 (% Lymphozyten) | 94,2 SD 3,9 | 93,3 SD 4,5 | 94,0 SD 6,0 | 94,0 SD 4,6 | 0,73 |
| CD4 (% Lymphozyten) | 76,5 SD 13,0 | 76,8 SD 9,4 | 71,6 SD 19,9 | 75,2 SD 13,5 | 0,21 |
| CD8 (% Lymphozyten) | 15,3 SD 10,1 | 15,0 SD 8,6 | 22,1 SD 14,4 | 17,1 SD 11,4 | 0,015 |
| CD4/CD8 | 9,0 SD 9,5 | 8,3 SD 8,4 | 5,4 SD 4,4 | 7,9 SD 8,3 | 0,054 |
| Neutrophile BAL (%) | 0,75 SD 0,85 | 0,78 SD 0,65 | 1,33 SD 2,32 | 0,93 SD 1,46 | 0,071 |
| Eosinophile BAL (%) | 0,41 SD 0,64 | 0,84 SD 1,10 | 0,81 SD 1,19 | 0,63 SD 0,97 | 0,014 |
| Mastzellen BAL (%) | 0,15 SD 0,24 | 0,24 SD 0,43 | 0,37 SD 0,46 | 0,24 SD 0,37 | 0,004 |

Die Stichprobenumfänge variierten je nach Einflussgröße: für CD3, CD4, CD8, CD4/CD8 waren 123 Messungen vorhanden; ansonsten lag der Stichprobenumfang zwischen 158 und 170.

Bronchoskopie, BAL und Biopsie

Die Bronchoskopie wurde mit einem flexiblen Bronchoskop (Olympus Optical Co. GmbH, Hamburg) unter pulsoxymetrischer Überwachung und Sauerstoffapplikation über Nasenonde durchgeführt. Nach intravenöser Prämedikation mit 5–7,5 mg Midazolam wurde das Bronchoskop unter lokaler Anästhesie mit 2%iger Xylocainlösung transoral eingeführt. Die BAL wurde meist aus einem Subsegment des Mittellappens entnommen, wobei über einen im Instrumentierkanal liegenden Kunststoffkatheter 100 ml isotonische, sterile, im Wasserbad auf 37 °C erwärmte Kochsalzlösung in Portionen zu 20 ml über eine Einmal-

spritze aus Kunststoff instilliert und reaspiert wurden. Ein Rückgewinn von über 30 ml war Voraussetzung für die Aufnahme in die Auswertung.

Bei jedem Patient wurden mindestens eine transbronchiale Lungenbiopsie (TBB) und eine Biopsie aus dem zentralen Bronchialsystem entnommen. Bevorzugter Ort der TBB war der Mittellappen, jedoch nicht das lavagierte Segment. Der Nachweis von Epitheloidzellgranulomen wurde bei 159 Patienten erbracht, 11-mal wurde die histologische Diagnose aus mediastinoskopisch entnommenen Lymphknoten gestellt.

BAL-Zellanalytik

Nach Entnahme von 5 ml zur mikrobiologischen Analytik wurde die BAL durch Filtration über Gaze (Topper 8, Fa. Johnson & Johnson, Norderstedt) von groben Partikeln befreit und in einem sterilen Kunststoffgefäß gepoolt. Die Gesamtzellzahl wurde an einem Zellanalysegerät (K 800, Fa. Sysmex, Norderstedt) durchflusszytometrisch bestimmt. Zellpräparate wurden durch Zentrifugation (Cytospin 2, Fa. Shandon, Frankfurt a.M.) angefertigt. Die prozentuale Verteilung der Zellarten wurde durch mikroskopische Auszählung von 500 Zellen eines nach May-Grünwald-Giemsa gefärbten Präparates ermittelt. Bei einem Lymphozytenanteil von über 15% wurde die prozentuale Verteilung der Lymphozytenoberflächenmarker CD3 (T-Zellen), CD4 (T-Helfer-Zellen), CD8 (T-Suppressor-Zellen) und der CD4/CD8-Quotient bestimmt. Als Sekundärantikörper diente der Alkalische Phosphatase – Anti-Alkalische Phosphatase – Antikörper (Dako, Hamburg). Pro Marker wurde ein Zytozentrifugenpräparat gefärbt und durch Auszählung von jeweils 200 Lymphozyten der prozentuale Anteil der positiven Zellen bestimmt.

BAL – nichtzelluläre Parameter

Der Albumingehalt wurde über ein käufliches Testverfahren immunologisch durch Einsatz von Kaninchenantiserum (Fa. Dade Behring, Marburg) und anschließender vollautomatischer Messung am Nephelometer (BN 100, Fa. Dade Behring, Marburg) bestimmt.

Die alkalische Phosphatase (AP) wurde nach früherer Evaluierung im Entscheidungsbereich [24] mittels eines kommerziellen Testkits an einem Merck-Mega[®]-Autoanalyser (Fa. Merck/Toshiba, Darmstadt) bestimmt.

Statistik

Zur Klärung unserer Fragestellung erfolgten Analysen mithilfe von multinominalen logistischen Regressionsmodellen zur Schätzung von Wahrscheinlichkeiten.

Zunächst wurden die Merkmale einzeln, danach in ihrer Gesamtheit untersucht. Das Testverfahren erlaubt eine Aussage zu der Frage, ob die Ausprägung eines untersuchten Merkmals Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines bestimmten Röntgenstadiums nimmt, wobei folgender mathematischer Ansatz zu Grunde liegt:

Einzelne multinominale logistische Modelle

Hier wird die Wahrscheinlichkeit p_{ij} , dass Patient i mit Wert x_i einer bestimmten Einflussgröße x die Sarkoidose Stadium j hat, folgendermaßen modelliert:

$$p_{ij} = \exp(a_j + b_j x_i) / [1 + \exp(a_2 + b_2 x_i) + \exp(a_3 + b_3 x_i)], \quad j = 2,3$$

$$p_{i1} = 1 - p_{i2} - p_{i3}$$

Hieraus ergibt sich

$$\log(p_{ij}/p_{i1}) = a_j + b_j x_i, \quad j = 2,3,$$

also ein linearer Zusammenhang zwischen x und dem Logarithmus des Quotienten p_2/p_1 bzw. p_3/p_1 . Außer dieser Annahme über den Zusammenhang zwischen Einflussgröße und Wahrscheinlichkeiten macht die multinominale logistische Regression keine weiteren Annahmen (etwa Verteilungsannahmen). Der grafische Verlauf der mit der Maximum-Likelihood-Methode geschätzten Wahrscheinlichkeiten p_{ij} geht aus den Abbildungen hervor. Um zu testen, ob die Wahrscheinlichkeiten von einem bestimmten Merkmal x abhängen, wurden Likelihood-Quotienten-Tests zwischen einem Modell mit konstanten Wahrscheinlichkeiten und dem oben beschriebenen Modell durchgeführt. Signifikante Resultate bedeuten, dass die Parameter b_2 oder b_3 statistisch signifikant ($p < 0,05$) von Null verschieden sind.

Multinominales logistisches Modell mit mehreren Einflussgrößen

Bei Einflussgrößen x_1, x_2, \dots, x_k gilt entsprechend

$$\log(p_{ij}/p_{i1}) = a_j + b_{1j} x_{i1} + b_{2j} x_{i2} + \dots + b_{kj} x_{ik}, \quad j = 2,3.$$

Hier lässt sich testen, ob die Hinzunahme eines Merkmals (bei Beibehaltung der schon aufgenommenen Merkmale) einen signifikanten Effekt besitzt. Das Ziel dieser Analyse besteht darin, eine gegenseitige Beeinflussung der jeweiligen Merkmale nachzuweisen bzw. auszuschließen.

Wegen unvollständiger Angaben konnten die Merkmale CD4 und CD8 nicht berücksichtigt werden. Der Stichprobenumfang betrug 157, davon 79 (= 48%) im Stadium I, 34 (= 22%) im Stadium II und 48 (= 30%) im Stadium III.

Ergebnisse

Likelihood-Quotienten-Tests der multinominalen logistischen Modelle mit einer Einflussgröße (Tab. 1, Abb. 1 u. 2)

Folgend Patientenmerkmale hatten einen Einfluss auf das Krankheitsstadium: Alter, IVC, FEV₁ und Raucheranamnese. Von den BAL-Eigenschaften waren der Zellgehalt, der relative Anteil an eosinophilen Granulozyten, Mastzellen, CD8-Lymphozyten sowie der Gehalt an AP von Bedeutung.

Dabei nahm die Wahrscheinlichkeit eines Stadium I zu, wenn die Patienten jünger waren ($p < 0,001$), eine höhere IVC und FEV₁ in %Soll aufwiesen ($p < 0,001$) und weniger geraucht hatten ($p < 0,035$).

Weiterhin wurde ein Stadium I wahrscheinlicher, wenn in der BAL weniger eosinophile Granulozyten ($p = 0,014$), Mastzellen ($p = 0,004$), CD8-Lymphozyten ($p = 0,015$) oder ein geringerer Gehalt an alkalischer Phosphatase ($p = 0,004$) nachweisbar waren.

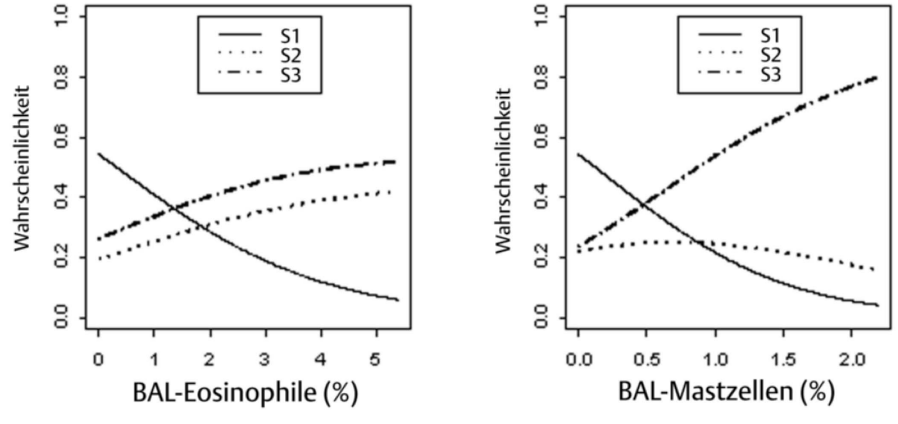
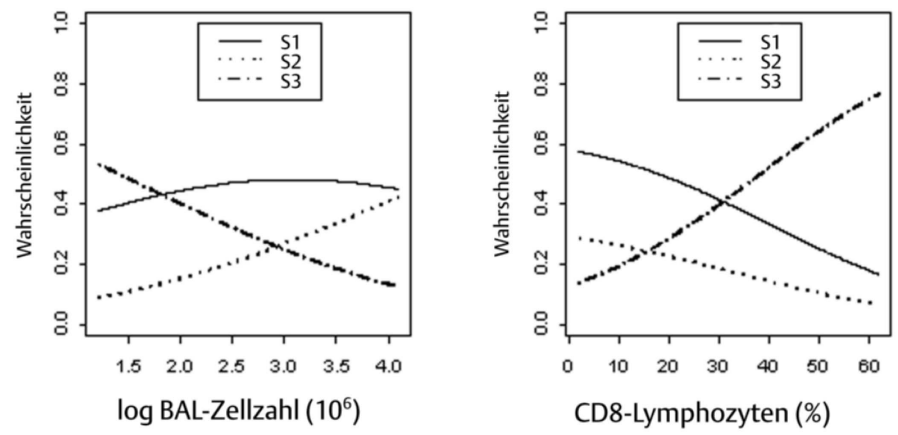
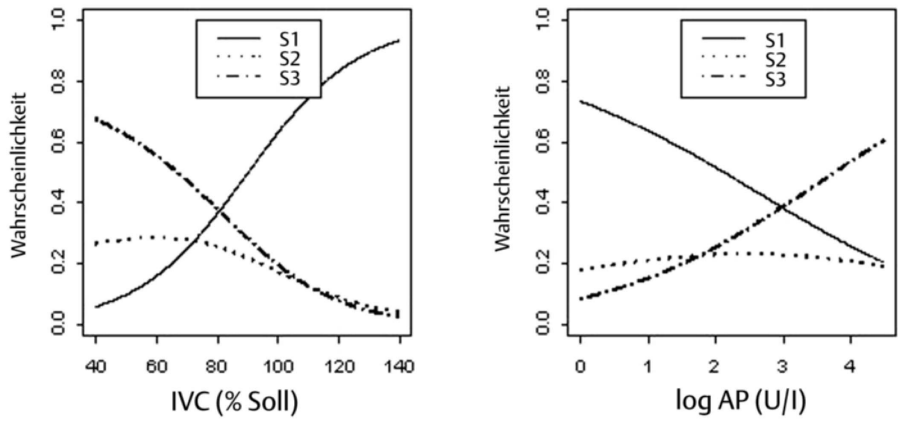
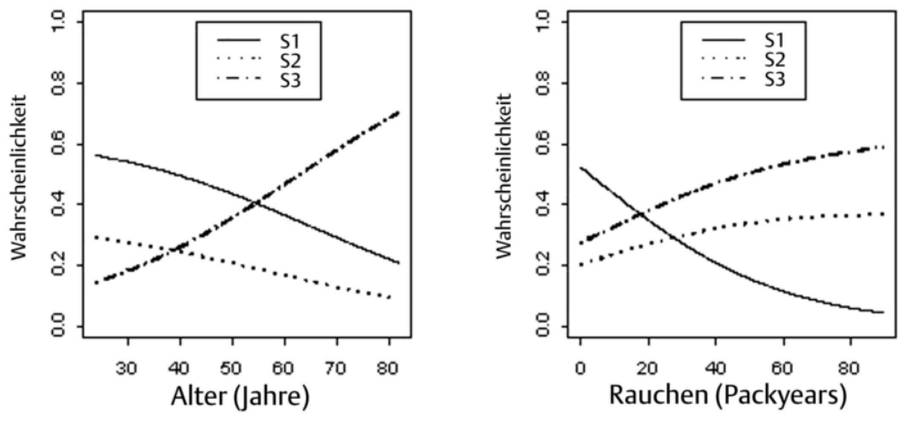


Abb. 1 Wahrscheinlichkeiten der Stadien in Abhängigkeit von der Ausprägung der signifikanten Merkmale. 0 entspricht einer Wahrscheinlichkeit von 0%, 1 von 100%. S1, 2, 3 = Sarkoidosestadium 1, 2, 3. IVC = inspiratorische Vitalkapazität in % des Sollwertes; logAP = Logarithmus der Konzentration der Alkalischen Phosphatase in der BAL.

Abb. 2 Darstellungen wie Abb. 1. CD8-Lymphozyten = Anteil der CD8-Lymphozyten an den BAL-Lymphozyten in %; BAL-Eosinophile = Anteil der Eosinophilen an den BAL-Zellen in %; BAL-Mastzellen = Anteil der Mastzellen an den BAL-Zellen in %.

Für das Stadium III galten die jeweils gegenteiligen Aussagen verglichen mit dem Stadium I. Außerdem zeigte sich ein Trend zu einem Stadium III mit Abnahme des CD4/CD8-Quotienten ($p < 0,054$).

Mit steigender Zellzahl in der BAL nahm die Wahrscheinlichkeit des Stadiums II zu, die eines Stadium III ab ($p < 0,013$). Ansonsten galt für das Stadium II, dass dessen Wahrscheinlichkeit von einer Veränderung der untersuchten Merkmale kaum beeinflusst wird.

Die für die Diagnose der Sarkoidose wesentlichen BAL-Eigenschaften, die Vermehrung der Lymphozyten und des Anteils der CD4-Zellen, waren zwischen den Stadien nicht verschieden.

Multinominales logistisches Modell mit mehreren Einflussgrößen (Tab. 2)

Bei der gemeinsamen Betrachtung der in der Einzeluntersuchung signifikanten Merkmale behalten Alter ($p = 0,01$) und IVC ($p < 0,001$) sowie die BAL-Eigenschaften Zellzahl ($p = 0,01$), Anteil der eosinophilen Granulozyten ($p = 0,045$) und der Mastzellen ($p = 0,013$) ihren Einfluss auf das Stadium. Eine wechselseitige Beziehung dieser Merkmale ist somit nicht anzunehmen. Dagegen verlieren die Merkmale Raucheranamnese und AP ihren Einfluss.

Tab. 2 p-Werte der multinominalen logistischen Regression mit mehreren Einflussfaktoren zur Analyse einer gegenseitigen Beeinflussung. Angegeben sind signifikante Abweichungen von einer konstanten Verteilung (Const) über die Stadien. „Nr.“ bezeichnet die Reihenfolge der Analysen. Dabei wird untersucht, ob die Aufnahme eines neuen Merkmales unter Beibehaltung der schon untersuchten Merkmale jeweils einen zusätzlichen signifikanten Effekt ausübt

| Nr. | Modell | Test | p-Wert |
|-----|------------------|-----------|--------|
| 1 | Const | | |
| 2 | 1 + IVC | 1 gegen 2 | <0,001 |
| 3 | 2 + Alter | 2 gegen 3 | 0,010 |
| 4 | 3 + log (Zellen) | 3 gegen 4 | 0,001 |
| 5 | 4 + Eosinophile | 4 gegen 5 | 0,045 |
| 6 | 5 + Mastzellen | 5 gegen 6 | 0,013 |

Diskussion

Die vorliegende Studie untersucht, ob sich zwischen den radiologischen Stadien der Sarkoidose Unterschiede in klinischen, funktionellen und bronchoskopischen Parametern nachweisen lassen.

Patienten im Stadium I waren im Mittel 9 Jahre jünger als im Stadium III. Dies könnte dafür sprechen, dass die radiologischen Stadien auch tatsächlich den chronologischen Ablauf der Sarkoidose widerspiegeln. Allerdings kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass unterschiedliche, genetisch determinierte Phänotypen der Sarkoidose vorliegen, die gewisse Altersgruppen bevorzugen.

Im Röntgenstadium III ist die Vitalkapazität im Mittel um 15% niedriger als im Stadium I. Dies spricht dafür, dass die interstiellen Infiltrate bei Sarkoidose, die im Wesentlichen auf einer granulomatösen Entzündung beruhen, auch ohne auffällige narbige Destruktion im Sinne eines Stadium IV lungenfunktionell wirksam sind.

Die Raucheranamnese verliert bei der gemeinsamen Betrachtung aller Faktoren ihren in der Einzelanalyse signifikanten Einfluss auf das Stadium. Am ehesten ist hier eine Vermischung mit dem Faktor „Alter“ anzunehmen.

Die in der BAL nachweisbare Alveolitis unterscheidet sich zwischen den Röntgenstadien. Die höchste Gesamtzellzahl findet sich im Stadium II. Mit abnehmender Gesamtzellzahl, Zunahme von eosinophilen Granulozyten, Mastzellen und CD8-Lymphozyten wird ein Stadium III wahrscheinlicher. Der CD4/CD8-Quotient zeigt dementsprechend einen Trend zur Abnahme.

Ein Zusammenhang zwischen der im Stadium III zunehmenden Rate chronisch fibrosierender Verläufe der Sarkoidose und der beobachteten Änderung des alveolitischen Zellbildes scheint möglich. Eine Beteiligung sowohl von Mastzellen als auch von eosinophilen Granulozyten an – allerdings nicht sarkoidosebedingten – fibrotischen Umbauvorgängen des Lungengewebes [22,23] wurde diskutiert.

Die gelegentlich berichtete Zunahme von neutrophilen Granulozyten im Stadium III [16,17] konnten wir statistisch nicht belegen, es zeigte sich aber ein entsprechender Trend.

Möglicherweise ist dies durch das Fehlen von Patienten mit fortgeschrittener Fibrose (Stadium IV) in unserem Kollektiv zu erklären.

Die für die Diagnose einer Sarkoidose wichtigen Parameter, der Lymphozytenanteil und die CD4-Lymphozyten in der BAL, zeigen in unserer Analyse keine Unterschiede zwischen den Stadien. Dies bestätigt den in der Literatur beschriebenen fehlenden Zusammenhang des Röntgenstadiums mit dem Ausmaß der lymphozytären Alveolitis [17,18]. Auch die Zunahme der CD8-Lymphozyten im Stadium III wird mitgeteilt [20].

Eine erhöhte Konzentration der AP in der BAL, welche mit einer Schädigung der Pneumozyten II in Zusammenhang stehen kann [24], korrelierte in der Einzelanalyse mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Stadium III. Dies bestätigt einen Trend aus einer früheren Auswertung [24] und eine entsprechende Literaturmitteilung [25]. Im gemeinsamen Modell verliert sich allerdings der Einfluss der AP. Denkbar sind Einflüsse der Merkmale „Mastzellen“ und „eosinophile Granulozyten“, welche positiv mit der AP korrelieren [24].

Zusammenfassend deutet unsere Untersuchung auf Unterschiede in der Ausprägung klinischer und diagnostischer Parameter bevorzugt zwischen Patienten mit Röntgenstadium I und III der Sarkoidose hin. Ein geringeres Alter und eine weniger stark eingeschränkte Spirometrie finden sich im Stadium I. Eine Vermehrung der eosinophilen Granulozyten, der Mastzellen, der CD8-Lymphozyten und der AP in der BAL wird bevorzugt im Sta-

dium III gesehen. Die für die Diagnose wesentlichen BAL-Befunde – das Ausmaß der lymphozytären Alveolitis und der Anteil der CD4-Lymphozyten – ist zwischen den Stadien nicht verschieden.

Literatur

- ¹ James DG. Descriptive definition and history aspects of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18: 663–679
- ² Wurm K, Reindell H, Heilmeyer L. *Der Lungenboeck im Röntgenbild*. Stuttgart: Thieme Verlag, 1958
- ³ Scadding J. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England: A review of 136 cases after 5 years' Observation. *Br Med J* 1961; 2: 1165–1172
- ⁴ Siltzbach LE, James DG, Neville E. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Med* 1974; 57: 847–852
- ⁵ Neville E, Walker AN, James DG. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: An analysis of 818 patients. *Q J Med* 1983; 52: 525–533
- ⁶ Henke CE, Henke G, Elveback LR et al. The epidemiology of sarcoidosis in Rochester, Minnesota: A population-based study of incidence and survival. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 840–845
- ⁷ Lynch JP, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18: 755–758
- ⁸ Reich JM, Johnson RE. Course and prognosis of sarcoidosis in a nonreferral setting: Analysis of 86 patients observed for 10 years. *Am J Med* 1985; 78: 61–67
- ⁹ Chappell AG, Cheung WY, Hutchings HA. Sarcoidosis: a long-term follow up study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000; 17: 167–173
- ¹⁰ Sharma OP. Pulmonary sarcoidosis and corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1598–1600
- ¹¹ Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R et al. Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 893–898
- ¹² Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF. British Thoracic Society Sarcoidosis Study: Effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996; 51: 238–247
- ¹³ Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM. Outcome in sarcoidosis: The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997; 111: 623–631
- ¹⁴ Judson MA, Baughman RP, Thompson BW et al. Two year prognosis of sarcoidosis: The ACCESS experience. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20: 204–211
- ¹⁵ Drent M, De Vries J, Linters M et al. Sarcoidosis: assesment of disease severity using HRCT. *Eur Radiol* 2003; 13: 2462–2471
- ¹⁶ Drent M, Jacobs JA, De Vries J et al. Does the cellular bronchoalveolar lavage fluid profile reflect severity of sarcoidosis? *Eur Respir J* 1999; 13: 1338–1344
- ¹⁷ Arnoux A, Marsac J, Stanislav-Leguern G et al. Broncho-alveolar lavage in sarcoidosis. Correlation between alveolar lymphocytosis and clinical data. *Pathol Res Pract* 1982; 175: 62–79
- ¹⁸ Sanguinetti CM, Montroni M, Balbi B et al. Does activity of pulmonary sarcoidosis depend on disease duration? A correlation between bronchoalveolar lavage, scintigraphic, radiologic and physiologic parameters and time onset of the disease. *Sarcoidosis* 1987; 4: 18–24
- ¹⁹ Israel-Biet D, Venet A, Chretien J. Persistent high alveolar lymphocytosis as a predictive criterion of chronic pulmonary sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 1986; 465: 395–406
- ²⁰ Capelli A, Di Stefano A, Lusuardi M et al. Increased macrophage inflammatory protein-1alpha and macrophage inflammatory-1beta levels in bronchoalveolar lavage fluid of patients affected by different stages of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 236–241
- ²¹ Shorr AF, Torrington KG, Parker JM. Serum angiotensin converting enzyme does not correlate with radiographic stage at initial diagnosis of sarcoidosis. *Respir Med* 1997; 91: 399–401
- ²² Pesci A, Bertorelli G, Gabrielli M et al. Mast cells in fibrotic lung disorders. *Chest* 1993; 103: 898–896
- ²³ Ando M, Miyazaki E, Fukami T et al. Interleukin-4-producing cells in idiopathic pulmonary fibrosis: an immunohistochemical study. *Respirology* 1999; 4: 883–891
- ²⁴ Schildge J, Klar B, Weinstock N. Wert der Bestimmung der alkalischen Phosphatase (AP) und des AP/Albuminquotienten in der bronchoalveolären Lavage für die Diagnostik interstitieller Lungenkrankheiten. *Pneumologie* 2000; 54: 385–391
- ²⁵ Capelli A, Lusuardi M, Cerutti C et al. Lung alkaline phosphatase as a marker of fibrosis in chronic interstitial disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 249–253