

**MÖGLICHER ERFOLG EINER
INDIVIDUALISIERTEN OSTEOPATHISCHEN
BEHANDLUNG FÜR DIE LEBENSQUALITÄT
UND DAS ANGSTBEFINDEN BEI EINER
PATIENTIN MIT EINER CHRONISCHEN
LUNGENSARKOIDOSE.**

MASTER - THESIS

zur Erlangung des akademischen Grades

Master of Science

im Universitätslehrgang Osteopathie

vorgelegt von

Sonja Origer

1565305

Department für Gesundheitswissenschaften und Biomedizin

an der Donau-Universität Krems

Betreuerin : Katharina Wimmer MSc.



10 März, 2018

Für Marianne.

In ewigen Gedanken an Phillip.

„If you can think of each of your patients as a unique child of God and treat him with the concern and dignity he deserves, there will be relatively few disease you cannot cure.

And if you can further think of yourself as an instrument in the hands of the Lord, than you will practice better medicine.“

Viola Frymann

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Sonja Origer, geboren am 28.10.1987 in Luxemburg, erkläre,

1. dass ich meine Master Thesis selbständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und mich auch sonst keiner unerlaubten Hilfen bedient habe,
2. dass ich meine Master Thesis bisher weder im In- noch im Ausland in irgendeiner Form als Prüfungsarbeit vorgelegt habe,
3. dass ich, falls die Master Thesis mein Unternehmen oder einen externen Kooperationspartner betrifft, meinen Arbeitgeber über Titel, Form und Inhalt der Master Thesis unterrichtet und sein Einverständnis eingeholt habe.

Danksagungen

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern die mir das Studium ermöglicht haben und mich stets auf meinem Weg durch das Studium, das Berufsleben sowie auch bei dieser Arbeit unterstützt haben. Vielen Dank meiner Mutter, die mich auf die Idee brachte über das gewählte Thema zu schreiben. Vielen Dank meinem Vater, der mir eine große Hilfe war bei technischen Fragen, sowie dem Layout meiner Arbeit und meinem Onkel, der mir beim Korrekturlesen eine grosse Hilfe war.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meiner Betreuerin Katharina Wimmer bedanken die mir immer hilfsbereit zur Seite stand und vor allem ein schnelle Antwort zu allen Fragen liefern konnte.

Dr. Jean-Philippe Décieux danke ich für die wissenschaftliche und statistische Unterstützung beim Anfertigen dieser These. Ohne seine schnelle und tatkräftige Hilfe wäre dies nicht möglich gewesen.

Ein persönlicher Dank richtet sich auch an meinen Freund Felipe Araya der mich stets motivierte weiter zu schreiben, an meine gute Freundin Christine Thinner die mich technisch beim Anfertigen und überlesen der Arbeit unterstützte sowie an meine beste Freundin Maryse Koedinger die mich schon sehr lange durchs Leben begleitet und mir jederzeit seelisch zur Seite stand und mich stets aufbauen konnte.

Ein großer Dank geht auch an meine Patientin die sich dazu bereit erklärt hat sich für diese Arbeit zur Verfügung zu stellen und trotz ihrem gesundheitlichen Zustand viel Arbeit und Zeit auf sich genommen hat. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Abstract 1

Autorin: Sonja Origer

Studienziel: Möglicher Erfolg einer individualisierten osteopathischen Behandlung für die Lebensqualität und das Angstbefinden bei einer Patientin mit einer chronischen Lungensarkoidose.

Studiendesign: Einzelfallanalyse im A-B-A Design

Hintergrund: In der Literatur ließ sich keine Anleitung bzw. Studie finden zur osteopathischen Behandlung einer Lungensarkoidose. Diese Studie basiert auf folgender Studie: „Lebensqualität bei Lungensarkoidose- Deutsche Studie 1997“.

Methoden: Die Primären Zielparameter waren Lebensqualität und Angstbefinden. Diese wurden mittels 2 validierten Fragebögen „ SF-36 Health Survey“ und „State-Trait-Angst-Inventar (STAI-S/STAI-T)“ erhoben. Während der dreiwöchigen Baselinephase wurden die Fragebögen zweimal wöchentlich ausgefüllt. Danach erfolgte die dreiwöchige Interventionsphase, in der die Behandlungen zweimal wöchentlich stattfanden. Anschliessend folgt eine behandlungsfreie Zeit.

Ergebnisse: Trotz der geringen Fallzahl zeigt die Studie statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen für die Lebensqualität und das Angstbefinden. Die Angst Ausprägungen sind von maximaler Ausprägung zirka 70 auf Werte von <50 gesunken. Auch die Lebensqualität hat sich in fast allen acht Dimensionen durch die Behandlung positiv entwickelt. Während sich die sieben Dimensionen „physical functioning“, „role limitations due to physical health“, „role limitations due to emotional problems“, „energy/fatigue“, „social functioning“, „pain“ und „general health“ signifikant verbessert haben, so ist lediglich die Dimension „emotional well being“ etwas schlechter geworden.

Schlussfolgerung: Die osteopathischen Behandlungen führten zu statistische signifikanten und klinisch relevanten positiven Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Angstbefindens bei einer Patientin mit einer chronischen Lungensarkoidose.

Stichworte: Osteopathie, Lungensarkoidose, Lebensqualität, Angstbefinden, Fragebogen

Abstract 2

Author: Sonja Origer

Objective of the study: Possible success of an individualized osteopathic treatment regarding the quality of life and the state of anxiety of a patient with a chronic lung sarcoidosis.

Studydesign: Single subject design in an „A-B-A“ Design

Background: Literature did not show any instruction in relation to an osteopathic treatment of a lung sarcoidosis. The present study is based on the study from 1997: „Quality of life with sarcoidosis – A German study from 1997“.

Methods: Primary parameters of the present study were „quality of life“ and „state of anxiety“. These were collected by two validated questionnaires: „SF-36“ and „STAI-S/STAI-T“. During the „Baselinephase“ which lasted three weeks, these questionnaires have been filled in twice a week. Subsequently, the „Interventionphase“ took place which lasted three weeks and during which the treatment occurred twice a week, followed by a period without any treatment.

Results: Despite the limited number of cases, the study shows statistically significant and clinically relevant improvements in quality of life and state of anxiety. The occurrence of anxiety has been reduced from a maximal occurrence (around 70) to values of <50. Additionally, the quality of life has positively evolved in almost all eight dimensions due to the treatment. While the seven dimensions „physical functioning“, „role limitations due to physical health“, „role limitations due to emotional problems“, „energy/fatigue“, „social functioning“, „pain“ and „general health“ have improved significantly, only the dimension „emotional well being“ has degraded.

Conclusion: The osteopathic treatments, carried out twice a week within a period of three weeks, resulted in statistically significant and clinically relevant improvements of the health-related quality of life and the state of anxiety of a patient with a chronic lung-sarcoidosis.

Keywords: osteopathy, lung sarcoidosis, quality of life, state of anxiety, questionnaire.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	3
1.1 OSTEOPATHISCHE DENKANSAETZE	3
1.2 RELEVANZ DER STUDIE	4
1.3 VORANGEGANGENE STUDIEN	5
2. THEORIETEIL	7
2.1 DEFINITION DER SARKOIDOSE	7
2.2. DIE GESCHICHTE DES KRANKHEITSBILDES	7
2.3 EPIDEMIOLOGIE DER SARKOIDOSE	8
2.4 ÄTIOLOGIE DER SARKOIDOSE	9
2.4.1 Infektionserreger	9
2.4.2 Umweltfaktoren	10
2.4.3 Genetische Forschung zur Sarkoidose	12
2.5 KLINISCHES BILD DER SARKOIDOSE	14
2.5.1 Immunologie	14
2.5.2 Das histomorphologische Erscheinungsbild	16
2.5.3 Symptomatik, klinischer Befund und Verlaufsformen	16
2.5.5 Verlauf und Prognose	24
2.5.6 Therapie	25
2.5.7 Alternative Therapiemöglichkeiten	28
2.6 OSTEOPATHISCHE BEHANDLUNG EINER LUNGENFIBROSE NACH JOHN MARTIN LITTLEJOHN	29
2.7 OSTEOPATHISCHE BEHANDLUNG EINER LUNGENERKRANKUNG NACH ANDREW TAYLOR STILL	29
3. FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESE	31
3.1 FORSCHUNGSFRAGE	31
3.2 HYPOTHESEN	31
3.2.1 Nullhypothese	31
3.2.2 Alternativhypothese	31
4. MATERIAL UND METHODEN	32
4.1 PATIENTENGESCHICHTE	32
4.2 FORSCHUNGSDESIGN	34
4.3 STUDIENDURCHFÜHRUNG/STUDIEN-TEILNEHMER	34
4.4 BEHANDELNDE OSTEOPATHIN	35
4.5 KOOPERIERENDE INSTITUTIONEN/ PERSONEN	35
4.6 PRIMÄRE ZIELPARAMETER	35
4.7 MATERIALIEN	36
4.7.1 Art der Materialien	36
4.7.2 Validität und Reliabilität (Gold-Standard)	36
4.8 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	37
4.9 INTERVENTION	38
4.10 STUDIENVERLAUF	38
4.11 DATENAUFBEREITUNG UND -ANALYSE	39
4.11.1 Aufbereitung der Daten	39
4.11.2 Auswertung der Daten	40

5. ERGEBNISSE	42
5.1 INTERPRETATION DER ERGEBNISSE DES STAI-FRAGEBOGENS	42
5.2 INTERPRETATION DER ERGEBNISSE DES SF-36 FRAGEBOGENS	44
5.3 INTERPRETATION DER INFERENZSTATISTISCHEN ANALYSE	47
6. DISKUSSION	50
7. SCHLUSSFOLGERUNG	52
LITERATURVERZEICHNIS	54
TABELLENVERZEICHNIS	61
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	62
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	63
ANHANG A	65
ANHANG B	66
ANHANG C	67
ANHANG D	68

1. Einleitung

Im einleitenden Kapitel wird auf die osteopathischen Denkansätze und die Relevanz der Studie sowie auf vorangegangene Studien näher eingegangen.

1.1 Osteopathische Denkansätze

„Normale Struktur in normaler Ausrichtung bedeutet normale Funktion. Mit besonderer Betrachtung der knöchernen Gewebe“ definierte Andrew Taylor Still (A.T.Still) vereinfacht die Osteopathie (A.T.Still, o.J., zitiert nach Lüthi, 2012, S.119). In seinem Modell der „Arterial rule“ stellte er alle Flüssigkeiten als „zentrale Substanz“ gleich. Das Wichtigste in der Osteopathie ist der freie Fluss aller Körperflüssigkeiten, denn nur so ist eine optimale Ver- und Entsorgung des Gewebes garantiert. Wird jedoch der freie Fluss behindert, kommt es zu Stasephänomenen. Nur dort wo der Fluss nicht unbehindert fließen kann und somit die Zirkulation gestört ist können Pathologien entstehen. Nach A.T. Still ist demnach Ziel jeder osteopathischen Behandlung die freie Zirkulation der Körperflüssigkeiten zu gewährleisten, denn nur so können die Selbstregulierungsmechanismen, die dem Körper von Natur aus gegeben sind sich optimal ausdrücken.

Die Idee zu dieser Studie entstand in der Praxis durch die alltägliche Arbeit am Patienten. Immer häufiger kommen Patienten hilfeschend in die Praxis mit sehr komplexen Problemen und chronisch nicht therapierbaren Erkrankungen. Da es für diese Patienten keine Behandlungsanweisung gibt sollte man sich gerade bei solcher Problematik auf den globalen Gedankenansatz von A.T. Still und die Wichtigkeit der freien Zirkulation basieren. Dieser Gedankenansatz wurde nicht nur von Still beschrieben, sondern ebenfalls durch Magoun (2009). Er beschrieb in seinen Schriften, dass eine gestörte Homöostase aus einer bestehenden Einschränkung resultiert, welche die Qualität anderer Strukturen ebenfalls negativ beeinflussen kann.

Nach der osteopathischen Philosophie liegt der Schlüssel für das Wohlbefinden des menschlichen Körpers im Zusammenspiel von Körper, Geist und Seele. Da diese drei Ebenen in Wechselwirkung zueinander stehen lässt sich kaum eine Dimension alleine beeinflussen. Ziel ist es, durch die osteopathische Behandlung und durch die Zusammenarbeit mit der PatientIn, ein verbessertes körperliches und seelisches Gleichgewicht herzustellen. Um dies zu erreichen muss die OsteopathIn, unter Berücksichtigung der Anatomie und Physiologie, die Spannungsmuster und Störungen des menschlichen Körpers lösen. Nur wenn es gelingt über

eine osteopathische Annäherung das Angstbefinden zu vermindern oder sogar zu lösen ist eine höhere Lebensqualität zu erwarten.

Die Idee diese Studie durchzuführen basiert jedoch auch auf der Herausforderung eine Thematik zu untersuchen zu der es bis zu diesem Zeitpunkt kaum osteopathische und andere alternativmedizinische Literatur gibt. Diese Studie kann also auch als Meilenstein angesehen werden der gelegt wird um zukünftig weitere osteopathische Studien zu fördern und damit den Horizont der Osteopathie sowie der Alternativmedizin zu erweitern.

1.2 Relevanz der Studie

Die Sarkoidose ist eine weitverbreitete Erkrankung deren Dunkelziffer hoch und deren Morbidität gering ist. Die Sarkoidose-Epidemiologie leidet noch unter dem sogenannten „Eisbergphänomen“ und ist recht wenig erforscht (ATS, ERS & WASOG, 1999).

Bekannt ist nur, dass die Betroffenen unter einem enormen Leidensdruck stehen, da es für diese Krankheit keine kausale Behandlung gibt. Unumstritten ist, dass Kortikosteroide mit ihrer immunsuppressiven Wirkung die erste Therapieoption darstellen wenn die Notwendigkeit einer Behandlung besteht (Kirsten & Magnussen, 1995). Da es hierbei jedoch oft zu Nebenwirkungen kommt und somit auf eine andere Medikation zurückgegriffen werden muss sollte die Einleitung der Therapie immer von der Symptomatik und dem Leidensdruck der jeweiligen PatientIn abhängig gemacht werden da Kortikosteroide keine Heilung der Erkrankung sondern nur eine Linderung der Symptome in einer aktiven Phase bewirken. Es muss also von Fall zu Fall entschieden werden ob eine solche Therapie von Nöten ist (Papst et al., 2012).

Auch wenn die Prognose der Erkrankung gut ist, da es in den meisten Fällen zur Spontanremission kommt, so ist die Lebensqualität der Sarkoidose-PatientInnen in einer akuten Phase durch die Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit erheblich beeinträchtigt (Prasse, 2016). Die PatientInnen leiden sowohl unter physischen als auch unter psychoemotionalen Beschwerden, ausgelöst durch den unsicheren und nicht vorhersehbaren Verlauf der Krankheit. Der Angstzustand reicht von der Hilflosigkeit in seinem eigenen Körper gefangen zu sein bis hin zur Todesangst.

Aus dieser Motivation heraus, erfolgt eine individualisierte osteopathische Behandlung mit besonderer Beachtung der Lungeninnervation sowie deren Vaskularisation und einer guten Mobilität der Rippen. Eine Verbesserung der Mobilität des Thoraxes sorgt für eine gute Vaskularisation des Gewebes und somit für eine gute Ver- und Entsorgung der metabolen und katabolen Stoffe, was wiederum die Selbstheilungskräfte des Lungengewebes aktiviert. Aus

der verbesserten Qualität des Lungengewebes resultiert eine bessere Lungenfunktion welche wiederum einen Einfluss auf die körperliche Belastbarkeit hat und somit die Lebensqualität der betroffenen PatientInnen steigert bzw. die Angst die durch eine verminderte Lungenkapazität entsteht vermindert.

1.3 Vorangegangene Studien

Studien über den möglichen Erfolg einer osteopathischen Behandlung bei Patienten mit chronischer Lungensarkoidose und den Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie das Angstbefinden wurden in der Osteopathie noch nicht durchgeführt. Auch keine anderen osteopathischen Studien im Bezug zur Sarkoidose ließen sich in der Fachliteratur auffinden. Zwar findet man alternativmedizinische Behandlungsmethoden, diese sind jedoch bis zu diesem Zeitpunkt in keinsten Weise erforscht bzw. mit wissenschaftlichen Studien belegt.

Als vorangegangene Studie zu dieser Arbeit diente die Studie „Lebensqualität bei Lungensarkoidose-Deutsche Studie 1997“ von Loos et al. (1997) gefördert durch das deutsche Bundesgesundheitsministerium in Zusammenarbeit mit der „Deutschen Sarkoidose-Vereinigung“. Aus dieser Studie schlussfolgerte, dass SarkoidosepatientInnen eine geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität haben als ProbandInnen einer gesunden Normstichprobe. Es ergab sich keinen Unterschied für die PatientInnengruppen familiärer und nicht familiärer Sarkoidose. Die Krankheitsbewältigung erfolgte für SarkoidosepatientInnen eher auf einer kognitionsbezogenen Ebene. Die Zustandsangst wurde als mittelschwer eingeschätzt. Wie zu erwarten, wurden Korrelationen nur zwischen Lebensalter und körperlicher Funktionalität hinsichtlich der Lebensqualität gefunden.

Die niederländische Studie „Lebensqualität und Gesundheitszustand bei Sarkoidose“ von Wirnsberger, De Vries und Drent (1998) untersucht ebenfalls die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie den Gesundheitszustand von SarkoidosepatientInnen und die Ergebnisse zeigten wie schwer das Leben von SarkoidosepatientInnen durch die Erkrankung beeinträchtigt werden kann. Bei dieser Studie war die erhöhte Müdigkeitserscheinung in allen Gruppen das häufigste Symptom, dennoch gaben die PatientInnen ein breites Spektrum von anderen persistierenden Beschwerden an wie zB. depressive Verstimmungen, Belastungsdyspnoe und verminderte Leistungsfähigkeit. Die Lebensqualität sowohl der symptomatischen als auch der asymptomatischen SarkoidosepatientInnen ist signifikant schlechter als die von der Kontrollgruppe. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität von symptomatischen PatientInnen umfasst mehr Bereiche des täglichen Lebens als die von

asymptomatischen PatientInnen. Bezüglich ihres Energiemangels, der Schlafstörungen und ihrer allgemeinen Gesundheit und Lebensqualität unterscheiden sich diese zwei Gruppen nicht voneinander. Weitere Ergebnisse dieser Studie lassen außerdem den Schluss zu, dass mindestens für einen Teil der SarkoidosepatientInnen, Rehabilitation hilfreich sein könnte. Diese sollten neben dem körperlichen auch die sich aus der Erkrankung ergebenden psychosozialen Probleme berücksichtigen. Zur Beurteilung des Effektes von rehabilitierenden Maßnahmen bei Sarkoidose sind jedoch kontrollierte, randomisierte Studien nötig.

Drent, De Vries und Wirnsberger (1999) realisierten eine zweite Studie „Sarkoidose und Müdigkeit“ bei der sie die Müdigkeit als Begleitsymptom der Sarkoidose untersuchten. Sie kamen genau wie in der ersten Studie zum Ergebnis, dass die betroffenen PatientInnen als Folge eine Verminderung ihrer Lebensqualität erfahren. Indikation zur Behandlung seien demnach nicht die Krankheitsaktivität auf dem Röntgenbild sondern die funktionellen Einschränkungen. Aus der Forschung geht auch hervor, dass die Betreuung von SarkoidosepatientInnen mehr erfordert als die ausschließliche medizinische Verlaufskontrolle und das Verschreiben von Medikamenten. Nach der Ursache des Symptoms „Müdigkeit“ bei Sarkoidose muss weiter geforscht werden.

Fachliteratur über alternativmedizinische Behandlungsmöglichkeiten finden in medizinischen Datenbanken wenige Treffer. Dennoch gibt es einige Behandlungsalternativen auf die diese Studie ebenfalls zurückschaut. Strokappe et al. (2016) untersuchten in ihrer Studie die Auswirkung der körperliche Aktivität und Bewegung bei SarkoidosepatientInnen und kamen zum Ergebnis, dass diese PatientInnen durch körperliches Training ihre Ausdauer verbessern und sich Sarkoidose-assoziierte Müdigkeit und Dyspnoe verringern. Eine trainingsbasierte Rehabilitation sollte Teil eines jenen Rehabilitationsprogrammes sein und jeder SarkoidosepatientIn welcher unter dem Fatigue-Syndrom und Dyspnoe leidet zur Verfügung gestellt werden. Zwar kommt es zu keiner verbesserten Lungenfunktion dennoch sollte körperliche Bewegung als „first-line Therapie“ betrachtet werden. Weitere Studien zu diesem Thema sind dringend nötig.

Müserrefe et al. (2016) untersuchten in einer randomisierten kontrollierten Studie den Effekt von „Inspiratorischem Muskeltraining“ bei SarkoidosepatientInnen in früheren Erkrankungsstadien und kamen zur Schlussfolgerung, dass ein sechs-wöchiges Muskeltrainingsprogramm eine sichere physiotherapeutische Behandlungsstrategie bei SarkoidosepatientInnen sei. Zwar hat es keinen Effekt auf die Lungenfunktion und Diffusionskapazität, zeigt aber eine Reduktion der Sarkoidose-assoziierten Symptome wie z.B. Müdigkeit, depressive Verstimmungen und Dyspnoe und steigert somit die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

2. Theorieteil

Das nun folgende Kapitel beschäftigt sich ausführlich mit dem Krankheitsbild der Sarkoidose.

2.1 Definition der Sarkoidose

Die Sarkoidose, auch als Morbus Besnier-Boeck-Schaumann oder benigne Lymphogranulomatose bekannt ist eine inflammatorische, granulomatöse Multisystemerkrankung unklarer Ätiologie die durch das Auftreten nicht verkäsender epitheloidzelliger Granulome gekennzeichnet ist (Prasse, 2016). Sie kann in akuter oder chronischer Form verlaufen. Die Sarkoidose kann nahezu jedes Organ betreffen (extrapulmonale Manifestationen), wobei die Lunge sowie die mediastinalen Lymphknoten mit einer 95%igen Befallsfrequenz am häufigsten betroffen sind. Es gibt einen ersten Manifestationsgipfel im jungen bis mittleren Erwachsenenalter (20-40 Lebensjahr) und einen zweiten kleineren um das 60. Lebensjahr. Frauen erkranken statistisch gesehen häufiger als Männer. Die Letalität liegt bei 5% (ATS, ERS, WASOG, 1999; Prasse, 2016).

2.2. Die Geschichte des Krankheitsbildes

Die Initiale Beschreibung der Sarkoidose verdanken wir dem britischen Dermatologen Jonathan Hutchinson. Im Jahre 1877 beobachtete er eine über 2 Jahre fortgeschrittene gerötet und symmetrische Hautläsion ohne Schmerzen auf Armen und Beinen und wollte diese Symptome ursprünglich einer Folge von Gicht zuordnen. Im Jahre 1889 beschrieb der französische Dermatologe Ernst Besnier aufgrund des klinischen Bildes einer rötlichen Schwellung an Fingern, Nase und Augen die Hautmanifestation der Sarkoidose als „Lupus Pernio“. Der Norweger Caesar Boeck präsentierte bereits kurze Zeit später im Jahre 1899 einen Patienten mit Lymphknotenadenopathie und benannte es als „multiples benignes Hautsarkom“, eine Bezeichnung die bis heute unzutreffenderweise auf den Namen der Krankheit verweist (Lokhande, 2010, S.10). Boeck war der Erste der das histologische Bild der Sarkoidose erkannte und den Begriff „Sarkoid“ benutzte aufgrund der starken Ähnlichkeit mit einem Sarkom (ATS, ERS, WASOG, 1999). Der Schwede Jörg Schaumann wies im Jahre 1914 auf den multiorganischen Charakter der Krankheit hin und gab der Sarkoidose den Namen „Lymphogragranulomatosis benigna“ um sie vom malignen Lymphom abzugrenzen. Sowohl er wie auch Boeck und Besnier gingen bei der Sarkoidose von einer tuberkuloseähnlichen Variante aus. Diese These wurde jedoch Anfang der sechziger Jahre

verworfen und es wurde weiterhin nach der Ätiologie der Sarkoidose geforscht. Sven Löfgren beschrieb 1947 die akute Verlaufsform der Sarkoidose und gab ihr deshalb den Namen: Löfgren-Syndrom (Sharma, 1983).

2.3 Epidemiologie der Sarkoidose

Die Sarkoidose ist eine weitverbreitete Erkrankung, deren Dunkelziffer hoch und deren Mortalität gering ist. Dies sind die Hauptfaktoren, warum in den meisten Ländern der Welt kaum exakte Daten über die tatsächliche Inzidenz und Prävalenz der Sarkoidose existieren. (Kirsten & Magnussen, 2000). Die Epidemiologie der Sarkoidose wird erschwert durch die wenig präzise und einheitliche Definition des Krankheitsbildes, den Mangel an spezifischen Diagnostischen Tests und einer oftmals subklinischen Manifestation, so dass mit einer höheren Dunkelziffer und Zahl von Fehldiagnosen gerechnet werden muss (ATS, ERS, WASOG, 1999).

Die Prävalenz der Sarkoidose liegt in Europa zwischen 1-64/100.000 EinwohnerInnen. In Skandinavien tritt die Erkrankung öfters auf als in Südeuropa. Zwei deutsche Studien berichten übereinstimmend von einer Prävalenz von etwa 46/100.000 EinwohnerInnen (Prasse, 2016). Auffallend ist zudem ein starkes Nord-Süd-Gefälle innerhalb Europas mit den höchsten Erkrankungen in Schweden und den niedrigsten in Spanien (Pabst, 2012). Nach Kummer (2000) erreichen die BewohnerInnen der Isle of Man mit 137/100.000, Schweden und Afroamerika mit jeweils 64/100.000 EinwohnerInnen die höchsten Zahlen. Aber auch in zentraleuropäischen Regionen, in Japan und den USA ist die Krankheit verbreitet. Wie von Costabel (2001) beschrieben, fällt zwischen den Geschlechtern und verschiedenen ethnischen Gruppen eine signifikante Heterogenität bezüglich der Prävalenz und Schweregrad der Sarkoidose auf. Somit kommt es zu schweren chronischen Verläufe bei den AfroamerikanerInnen und eher asymptomatische Krankheitsverläufe bei den KaukasierInnen (ATS, ERS, WASOG, 1999).

Das Lebenszeitrisiko für Sarkoidose liegt für die „weiße Population“ bei 0,85% und um nahezu ein Drittel höher für AfroamerikanerInnen (2,4%) (Lokhande, 2010). Zudem werden bei AfroamerikanerInnen häufiger chronische und schwerere Verläufe beschrieben (Pabst, 2012). Der Altersgipfel der Sarkoidose-Inzidenz liegt geschlechtsunabhängig bei 20-29 Jahren, bei SkandinavierInnen, Deutschen und JapanerInnen besteht jedoch ein zweiter Altersgipfel bei Frauen über 50 Jahren (WSO, ESO, WASOG, 1999; Costabel, 2001). Die meisten Studien zeigen bei Frauen aller ethnischer Gruppen eine leicht erhöhte Erkrankungsrate als bei Männern. Bis zu 10% der PatientInnen präsentieren sich mit ernstzunehmenden

Komplikationen wie zum Beispiel einer Lungenfibrose oder einem kardialen Befall (Pabst, 2012). Die Letalitätsrate liegt weltweit bei 1-5%. Während in Japan die Herz-Sarkoidose die häufigste Todesursache darstellt, führt weltweit in allen anderen Regionen dagegen Lungenversagen durch Cor pulmonale zum Tod (ATS, ERS, WASOG, 1999).

Einige Studien zeigen, dass es vor allem im Frühling und Winter zu einer Häufung der Erstmanifestationen kommt besonders bei der akut auftretenden Form der Sarkoidose (Prasse, 2016). Auffallend ist, wie Kummer (2000) beschreibt, dass sich unter den SarkoidosepatientInnen signifikant weniger RaucherInnen als in der Normalbevölkerung finden. Papst (2012) zeigte in seiner Studie, dass nicht nur die familiäre Häufung sowie die geographische Lage eine Rolle spielt, sondern dass ebenfalls die Prävalenz der Sarkoidose bei bestimmten Berufsgruppen (Feuerwehr, Wohnungsbau, US-Armee) im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant erhöht ist.

2.4 Ätiologie der Sarkoidose

Obwohl das Krankheitsbild der Sarkoidose vor fast 150 Jahren erstmals beschrieben wurde, bleibt die Ursache bisher ungeklärt. Aufgrund der Heterogenität der Sarkoidose geht man davon aus, dass eine Vielzahl von verschiedenen Auslösern die Sarkoidose triggert (Pabst, 2016). Vermutet wird, dass die Ursache auf eine Interaktion umweltbedingter bzw. infektiöser Antigenexpositionen in Kombination mit genetischer Empfänglichkeit zurückzuführen ist (Culver, 2007).

2.4.1 Infektionserreger

Epidemiologisch lassen sich eine Reihe von Hinweisen finden die für eine infektiöse Genese der Sarkoidose sprechen. Mit Methoden der Histologie, der Bakteriologie und der Molekularbiologie ist, wie von Caesar Boeck vorhergesagt, immer wieder der Nachweis von säurefesten Stäbchen, mykobakterielle Desoxyribonukleinsäure (DNA) oder mykobakterielle ribosomale Ribonukleinsäure (RNA) in unterschiedlichen Geweben von Sarkoidosepatienten gefunden worden (Kirsten & Magnussen, 2000; Pabst et al., 2012). Direkt aus sarkoidoseinduzierten Granulomen oder bronchoalveolärer Flüssigkeit konnten Mykobakterien dagegen nicht isoliert werden, so dass bis zu dem Zeitpunkt keine exakte Assoziation gefunden werden konnte. Celada et al. (2015) berichten jedoch in rezenterer Studie, dass Forscher unabhängiger Forschungsinstitute weltweit eine signifikante Assoziation zwischen Mykobakterien und Sarkoidose gefunden haben.

Ähnlichkeiten mit anderen infektiösen Erkrankungen stützen die Hypothese, dass die Sarkoidose durch einen infektiösen Organismus ausgelöst wird. So werden *Borrelia burgdorferi* und *Chlamydia pneumoniae* als möglicher Auslöser oder als ihre Kofaktoren verdächtigt und einige Untersuchungen fanden bei SarkoidosepatientInnen vermehrt Antikörper gegen diese Keime (Kirsten & Magnussen, 2000). Ebenfalls fand man bei Sarkoidose-Patienten hohe Antikörpertiter gegen lymphotrope DNA-Viren (Epstein-Barr-Virus), humaner Herpesvirus, Zytomegalievirus, Parainfluenza, Röteln und Mykobakteriophagen und Pilze (Hillerdal et al., 1992).

Noch wahrscheinlicher werden die Propionibakterien *acnes* und *granulosum* als pathologischer Kofaktor in Betracht gezogen, da sie sowohl in einer japanischen Studie bei allen untersuchten Patienten (Ebe, 2000) als auch in einer deutsch-japanischen Studie bei 106 von 108 PatientInnen (Eishi, 2002) nachgewiesen werden konnten (Lokhande, 2010). Celada et al. (2015) fanden heraus dass, natürliches Mineralwasser, Wasserverteilungssysteme, Biofilme in Pfeifen, Torf und Blumenerde, Wassertröpfchen, Ausrüstungen wie Bronchoskop und Katheter, abgestandene Bauten, natürliche Lebensräume für opportunistische Mycobakterien bieten, welche im Zusammenhang mit der Entwicklung einer granulomatösen Lungenerkrankung stehen (Celada et al., 2015)

Weitere Indizien für eine infektiöse Ursache ist das saisonale Auftreten der Erstmanifestation im Frühling und Winter sowie die Übertragung der Erkrankung von Organspendern auf EmpfängerInnen. So findet man trotz der immunsuppressiven Behandlung zur Unterdrückung der Transplantatabstossung bei vielen PatientInnen nach einiger Zeit Granulome in den transplantierten Organen (Ezzie & Crouser, 2007; Kirsten & Magnussen, 2000). Zu klinischen Manifestationen kommt es jedoch nicht. Um diese Theorie der infektiösen Ätiologie zu bestätigen sind somit weitere Untersuchungen notwendig.

2.4.2 Umweltfaktoren

Einige Studien sprechen ebenfalls für eine durch Umweltfaktoren bedingte Krankheitsursache und weisen somit eine höhere Prävalenz für Sarkoidose bei einigen Berufsgruppen auf. Da die Erkrankung häufig in der Lunge, den Augen und der Haut auftritt, wird ein aerogenes vermitteltes Agens vermutet. Anorganische Stoffe wie Beryllium, Titanium, Aluminium, Zirkonium, Talk, können zur Entwicklung einer Sarkoidose führen. Dies wird durch unterschiedliche Studien untermauert in der die Prävalenz der Sarkoidose bei bestimmten Berufsgruppen zum Beispiel dem Pflegepersonal, der Landwirtschaft, der Feuerwehr, dem Wohnungsbau, der US-Armee im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant hoch war (Pabst et al., 2012; Kisten &

Magnussen, 2000). Diese Hypothese wird gestützt durch eine Studie aus Island, die zeigen konnte, dass ArbeitnehmerInnen, die mit der Herstellung von Kristobalit, einem Quarz einer bestimmten Dichte, beschäftigt sind, eine erhöhte Sarkoidose-Inzidenz aufweisen (Rafnsson et al., 1998). Man stellte fest, dass unter den New Yorker Feuerwehrleuten, die im September 2001 im Rahmen der Rettungsmassnahmen nach dem Zusammensturz des World Trade Centers einer besonders hohen Staubexposition ausgesetzt waren, in den folgenden fünf Jahren 26 Personen an einer Sarkoidose erkrankten. Im Vergleich zu den 15 Jahren vor dem Unglück (15/100.000) zeigte sich nun eine erhöhte jährliche Inzidenz von 22/100.000 (Izbicki, 2007). Diese Studie basierte auf der Hypothese dass die erkrankte Zielgruppe den gleichen beruflichen und ökologischen Bedingungen unterlag und somit derselben Exposition an noch unbekanntem Antigenen ausgesetzt waren (Lokhande, 2010)

In den 40er Jahren tauchten in Salem, Massachusetts vermehrt Fälle von Sarkoidose auf bei Frauen die in der Fluoreszenz Industrie tätig waren. Forscher fanden heraus, dass der Kontakt mit Beryllium schuld an der sogenannten „Salem-Sarkoidose“ war (ATS, ERS, WASOG, 1999).

In seiner Studie ACCESS, (A case control etiologic study of sarcoidosis) untersuchte Newman et al. (2004) 706 SarkoidosepatientInnen auf ihre berufliche Exposition. Dabei zeigte der Umgang mit Insektiziden und Schimmel, durch die potentiellen Exposition mikrobieller Aerosole und landwirtschaftliche Tätigkeit eine positive Assoziation. Ein dominanter Risikofaktor konnte jedoch nicht differenziert werden (Lokhande, 2010). Celada et al. (2015) fanden ebenfalls eine positive Korrelation zwischen organischen Stäuben, landwirtschaftlichen Produkten, Holzverbrennung, Wasserdistributionssystemen, und Lungen-Sarkoidose. Potentielle ätiologische Faktoren wie Meteorologie, Kieferpollen, Waldesnähe und Abholzung wurden ebenfalls untersucht, jedoch in keiner Studie bestätigt (ATS, ERS, WASOG, 1999).

Des Weiteren spielt die örtliche Häufung eine wichtige Rolle in der umweltbedingten Ätiologie. In den USA erkrankten drei von zehn FeuerwehrschülerInnen, die während ihrer gesamten Ausbildung dasselbe Quartier bewohnten, an Sarkoidose, wobei unter den restlichen 990 nur ein einziger Sarkoidosefall beobachtet wurde (Kern et al., 1993). Es wurde ebenfalls eine erhöhte Inzidenz in örtlicher Nähe zu Spitälern beobachtet. Aus dem Pflegepersonal rekrutieren sich 15,4% von 156 SarkoidosepatientInnen, was 7,5 mal mehr ist als dies in der restlichen Bevölkerung zu erwarten wäre (Edmonstone, 1988). Parkes et al. (1987) beobachteten in der sogenannten „Isle of Man Studie“, bei einer Gesamtbevölkerung von 65.000 EinwohnerInnen, 96 Sarkoidosefälle von denen 39,6% bereits vor ihrer Erkrankung Kontakt mit anderen Erkrankten hatten. 18,8% der Sarkoidosefälle waren KrankenpflegerInnen welche vermehrt den Röntgenstrahlen ausgesetzt waren.

Verblüffend ist, dass sich unter den SarkoidosepatientInnen signifikant weniger RaucherInnen als in der Allgemeinbevölkerung befinden. Die Experten schließen daraus, dass eine mangelnde Mobilisierung von Makrophagen generell die Erkrankung begünstigen könnte, während eine normale (bei Rauchern verstärkte) Mobilisierung von Makrophagen auf toxische Reize die Sarkoidose unterdrücken würde (Kirsten & Magnussen, 2000). Alle diese Faktoren berücksichtigend lässt sich sagen, dass die Wahrscheinlichkeit, die Sarkoidose als eine Autoimmunerkrankung zu klassieren immer unwahrscheinlicher wird (ATS, ERS, WASOG, 1999).

2.4.3 Genetische Forschung zur Sarkoidose

Ausgehend von der Epidemiologie der Sarkoidose kann die Betrachtung genetischer Faktoren zum Verständnis des Krankheitsgeschehens beitragen. Pabst et al. (2012), weisen darauf hin, dass es sowohl Suszeptibilitätsgene (susceptibility genes) gibt, die für die Empfänglichkeit, eine Sarkoidose zu entwickeln, prädisponieren, als auch Gene, die den Krankheitsverlauf bzw. den genauen Phänotyp bestimmen (disease modifying genes). Culver et al. (2007) stellte fest, dass verschiedene Gene nicht nur eine primäre Rolle bei der Entstehung der Erkrankung spielen, sondern ebenfalls die individuelle Antwort auf entsprechende umweltbedingte Antigene modulieren. Der Mensch besitzt ein Spektrum an genetischen Polymorphismen, die die Anfälligkeit der Erkrankung beeinflussen und sich nur bei relevanter Exposition phänotypisch auswirken. Die Relevanz ökologischer Faktoren wird bestimmt durch die Intensität, die Dauer und den Kontext der Exposition (Lokhande, 2010).

Dass eine genetische Prädisposition besteht, zeigt sich anhand dem familiären sowie dem ungleichen ethnischen Auftreten der Erkrankung. Ausserdem wird das klinische Bild, die Progression sowie die Prognose der Sarkoidose durch genetische Faktoren beeinflusst. Eine familiäre Häufung der Sarkoidose zeigt sich bei Geschwistern sowie dizygoten Zwillingen von Sarkoidoseerkrankten. Diese erkranken mit einer sechs- bis siebenfach höheren Wahrscheinlichkeit selbst an einer Sarkoidose. Zu erwähnen ist, dass sich die Art des Organbefalls bei Geschwistern nicht sehr ähnelt. Die einzige bisher durchgeführte formelle Zwillingsstudie an finnischen und dänischen homozygoten Zwillingspaaren zeigt eine im Vergleich zur Normalbevölkerung 80-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit, an einer Sarkoidose zu erkranken. Somit kann man schlussfolgern, dass die Erkrankungshäufigkeit innerhalb von Familien, unabhängig von dem jeweiligen Verwandtschaftsgrad, ähnlich ist, was für einen geringen bis mittleren Einfluss multipler Gene spricht. Es handelt sich bei der Sarkoidose daher um eine komplex genetische Erkrankung (Pabst et al., 2012).

Pietinaho et al. (1999) erkannten die familiäre Sarkoidose mit einer Prävalenz von 3,6% unter der finnischen Bevölkerung und von 4,3% unter japanischen PatientInnen. In ACCESS (Newman et al., 2004) wurde ein familiäres, relatives Risiko von 2,8 unter AfroamerikanerInnen und 16,6 unter der weißen Bevölkerung beobachtet. Somit zeigte sich ein insgesamt fünffach höheres Erkrankungsrisiko für Familienmitglieder mit einem betroffenen Geschwister- oder Elternteil. In Irland erwies sich die höchste Sarkoidosefrequenz unter der Familie ersten Grades: Unter 114 PatientInnen befanden sich 9,6% mit einem oder mehr betroffenen Geschwisterkindern, was die familiäre Prävalenz auf 2,4% an hob (Lokhande, 2010).

In der ersten genomweiten Untersuchung wurde eine hohe Assoziation zur Hauptkompatibilitätskomplex-Region (Major histocompatibility complex, MHC) auf dem kurzen Arm des Chromosom 6 und eine genetische Kopplung nahe der Klasse II der MHC-Region gefunden (Schürmann et al., 2001). Die daraufhin folgende Studie erschloss einen Einzel-Nukleotid- Polymorphismus (single nucleotide polymorphism, SNP) im Butyrophilin-like 2 Gen (BTNL 2), einem 15 Kilo-Basenpaar (kb) langem Segment auf Chromosom 6p21. Einige Studien zeigten, dass das A-Allel mit Sarkoidose assoziiert ist und einen Funktionsverlust des Proteins verursacht, der die T-Zell-Aktivierung kostimuliert. Unabhängig von anderen Allelen der MHC-Klasse II und trotz nahezu kompletten Kopplungsgleichgewichtes mit Klasse II Human Leukocyte Antigen (HLA-DRB) stellt dieses BTNL-2-Allel einen Risikofaktor für die Sarkoidose dar (Lokhande, 2010).

Das Interesse der Human Leukozyte Antigen-Assoziation (HLA) von SarkoidosepatientInnen ist nicht neu, offenbar aber unerschöpflich. Einige HLA-Typen stehen in Verbindung zu Autoimmunerkrankungen und spielen eine wichtige Rolle bei immunologischen Prozessen und Abwehrreaktionen. Verschiedene Studien untersuchten die HLA-Klasse II-Gene genauer, da diese für spezifische Antigenpeptide kodieren und getriggert durch einen exogenen Stimulus vermehrt auf aktivierten alveolären Makrophagen exprimiert werden und somit eine granulomatöse Immunantwort initiieren. Das autosomal-kodominant vererbte System von Gewebsantigenen ist durch zahlreiche eng gekoppelte Genloki mit multilper Alleli gekennzeichnet. Dabei erschwert das hohe und variable Kopplungsungleichgewicht mit der MHC-Region exakte Aussagen zur Korrelation zwischen häufig auftretenden Allelen und der Erkrankung (Lokhande, 2010, S. 23; Spagnuolo & Du Bois, 2007).

Viele entzündliche Erkrankungen zeigen eine Beziehung zu Allelen der hochpolymorphen HLA-Region auf Chromosom 6. Zahlreiche Assoziationsstudien wurden zu dieser Frage mit Sarkoidose-Patienten durchgeführt. Es ergaben sich Hinweise einer Überrepräsentation einzelner HLA-Allele bei Sarkoidose, die aber nicht durchgängig übereinstimmten und zum Teil auch nur in Untergruppen signifikant waren (Martinelli et al., 1995). Unter der HLA-Klasse I

Allelen zeigen HLA-A, HLA-B7 und HLA-B8 konsistent eine positive Korrelation zur Sarkoidose, wobei HLA-B7 besonders hoch bei AfroamerikanerInnen und hingegen niedriger bei JapanerInnen ausfiel, HLA-B8 mit einem akuten und günstigeren Verlauf verbunden ist (Spagnolo & Du Bois, 2007).

Neben den Genen der HLA-Klassen gibt es weitere Polymorphysmen und Gene die einen Hinweis auf eine Assoziation mit einer Sarkoidose liefern. Darunter findet man das Angiotensin converting enzym (ACE) welches auf dem Chromosom 17 lokalisiert ist, der Chemokin Rezeptor 2 (CCR2), der in die Interaktion von Monozyten, Lymphozyten und Makrophagen involviert ist, Interleukin-1 (IL-1), Toll-like Rezeptor-4 (TLR-4) assoziiert mit chronischem Verlauf (Pabst et al., 2006), das Makrophagen-Protein-1-Gen (NRAMP1), der Tumornekrosefaktor-a (TNF-A) und Transforming growth factor-b (TGF-b) (Iannuzzi & Rybicki, 2007).

2.5 Klinisches Bild der Sarkoidose

2.5.1 Immunologie

Dieter Böttger begann das Kapitel über Immunologie in seiner 1982 erschienenen und leider vergriffenen Monographie mit folgendem Satz: „Die Immunologie der Sarkoidose, ihr zukunftssträchtiges Kapitel, das wahrscheinlich letztlich den Schlüssel zu ihrem Geheimnis erhält ist von faszinierender Dynamik“ (Böttger, 1982, zitiert nach Kirsten & Magnussen, 2000, S.80). Dieser Satz ist auch heute noch uneingeschränkt gültig, geändert hat sich nur die Auffassung, dass die Sarkoidose eine „Krankheit mit Immundefekt“ sei. Jahrzehnte lang galt die Sarkoidose als Paradebeispiel einer Erkrankung mit abgeschwächter zellulärer und gesteigerter humoraler Immunität. Heute weiß man, dass lokal im befallenen Organ die zelluläre Immunreaktion extrem verstärkt ist (Kirsten & Magnussen, 2000). Historisch gesehen war es bereits Caesar Boeck der zwei wesentliche immunologische Merkmale der Sarkoidose erstmals beschrieb: zum einen die nicht verkäsende Epitheloidzellgranulome und zum anderen auch bereits die kutane Anergie, das heißt die negative Tuberkulinreaktion, die eine Abschwächung der zellulär vermittelten immunologischen Typ IV–Reaktion bedeutet. Somit wurden schon früh in der Geschichte der Sarkoidose widersprüchliche immunologische Befunde erhoben: am Ort des Geschehens die epitheloidzelligen Granulome als Hinweise auf eine verstärkte zelluläre Immunreaktion, in der Haut die kutane Anergie als Hinweis auf eine abgeschwächte zelluläre Immunreaktion. Heute wird diese akute Anergie als Epiphänomen bei aktiver Sarkoidose interpretiert, ein unspezifischer Vorgang, der durch die T-Lymphozytopenie

im peripheren Blut erklärt wird und bei Krankheitsremission wieder verschwindet (Boeck, 1916; Celada, 2015).

Die wichtigsten immunologischen Befunde werden wiederholt in der deskriptiven Definition der Sarkoidose. So wurden in der letzten „offiziellen“ Sarkoidose-Definition der WASOG (2000) folgende Merkmale genannt: Verminderte Hautreaktion vom verzögerten Typ, erhöhte cluster of differentiation 4 und cluster of differentiation 8 Quotient (CD4/CD8) im betroffenen Gewebe, Nachweis von zirkulierenden Immunkomplexen und Zeichen einer gesteigerten B-Zell-Aktivität.

Die WASOG (2000) beschreibt die Histologie der Sarkoidose als charakteristische, diskrete, kompakte, epitheloidzellhaltige nicht-verkäsende Granulome die in der Pathologie gut von anderen systemischen granulomatösen Veränderungen abgrenzbar sind. Die Granulome bestehen aus hochdifferenzierten mononukleären Phagozyten und Lymphozyten. Judson (2012) beschreibt den Ausbruch der Sarkoidose wie bei anderen granulomatösen Erkrankungen, so dass es im Falle eines Zusammentreffens von Antigenen mit dem Immunsystems des jeweiligen Wirtes zu einer Kettenreaktion kommt die als Endprodukt ein Granulom bildet. Dieser Prozess beinhaltet ein Wechselspiel von Entzündungszellen, Zellrezeptoren, Zytokine und HLA Moleküle. Die Bildung des Granuloms ist somit der Versuch das putative Antigen zu beseitigen. Wenn dies gelingt ist die granulomatöse Reaktion beendet. Nach diesem Konzept erklärt sich ebenso ein Erkrankungsrückfall (Judson, 2012).

Bis auf weiteres ist jedoch nicht gewusst wie aus einem Granulom eine Fibrose entsteht. Kirsten & Magnussen (2000), beschreiben in ihrem Werk den Prozess so, dass es unter dem Einfluss von TNF-a und weiteren proinflammatorischen Zytokinen zu einer Transformation von Alveolarmakrophagen in Riesenzellen und möglicherweise auch in Epitheloidzellen kommt und diese Prozesse zur Bildung einer Granulomstruktur beitragen. Aktivierte Alveolarmakrophagen sezernieren auch zahlreiche proinflammatorische und profibrotische Zytokine. Bislang ist es reine Spekulation welche fibrogene Substanzen aus Makrophagen und Granulomzellen von Bedeutung sind und wie die Regulation dieser Prozesse sich vollzieht. Vollkommen unklar ist auch warum bei manchen Patienten das Granulomstadium jahrelang persistiert und sich wieder völlig zurückbilden kann, bei anderen Patienten hingegen die Krankheit zur progredienten Fibrose führen kann. Möglicherweise kommt es im Stadium der Fibrose zu einem Shift von T-Helferzelle-1-Phänotyp (TH1) zum T-Helferzelle-2-Phänotyp (TH2) mit Sekretion von Interleukin-4, Interleukin-5, Interleukin-6, Interleukin-9 und Interleukin-10 (S.87).

Auf weitere histologische Erklärungen wird in diesem Kontext verzichtet, da es den Rahmen dieser Masterthese sprengen würde.

2.5.2 Das histomorphologische Erscheinungsbild

Das typische histomorphologische Erscheinungsbild der Sarkoidose zeigt mikroskopisches Lungengewebe mit sogenannten „Sarcoidalen“ d.h. nicht-verkäsende epitheloidzellige Granulome die eine auffällige Bevorzugung von Lymphgefäßen aufweisen und sich deshalb in der Bronchusschleimhaut, im peribronchialen Bindegewebe sowie im perivaskulären Interstitium ansiedeln. Die Granulome bestehen aus klar begrenzten Epitheloidzellen mit deutlichem Zellrand, mehrkernigen geordneten Riesenzellen mit randständigen gleichförmigen Kernen und lymphozytärem Randsaum der die angrenzenden Alveolarepten einbeziehen kann. Die Riesenzellen können Schaumann-Körper und geschichtete Kalkpartikel enthalten. Des Weiteren, können die Granulome doppelbrechende blockartige Kalziumoxalat-Kristalle enthalten, bei denen es sich um Restmoleküle des Riesenzellmetabolismus handelt. Die Granulome sind häufig von einem schmalen Saum kollagener Fasern konzentrisch umhüllt. Die Einlagerung der Granulome im perivaskulären Interstitium kann zu einer Einbeziehung der Gefäßwände führen, was dann als „granulomatöse Vaskulitis“ bezeichnet wird. Dieses klassische histomorphologische Bild der Sarkoidose erlaubt in der Regel, gemeinsam mit dem klinischen Erscheinungsbild, die Diagnosestellung der Sarkoidose (Kirsten & Magnussen, 2000).

2.5.3 Symptomatik, klinischer Befund und Verlaufsformen

Granulomatöse Erkrankungen wie die Sarkoidose stellen sich klinisch sehr vielfältig dar. Dieses variable Erscheinungsbild ergibt sich bedingt aus der Krankheitsdauer, der Verlaufsform, dem Ausmaß der Organbeteiligung und der Aktivität des granulomatösen Prozesses. Costabel (2001) unterscheidet 3 klinische Erscheinungsbilder: Asymptomatische Sarkoidose, unspezifische Symptome und Symptome aufgrund spezifischer Organbeteiligung, wobei 30-50% der Patienten zum Diagnosezeitpunkt beschwerdefrei sind und die Diagnose lediglich auf einen Zufallsbefund zurück zu führen ist. Des Weiteren wird die Erkrankung nach Verlauf in eine akute, nicht rezidivierende und eine chronische, zum Teil rezidivierende Form eingeteilt. Eine weitere Klassifikation ist der Bedarf an Steroiden oder eine spontane Ausheilung (Pabst et al., 2012).

Prinzipiell kann jedes Organ(-system) betroffen sein, jedoch ist ein pulmonaler Befall mit mediastinaler Lymphadenopathie in mehr als 95% der Fälle die häufigste Manifestation. Typischerweise zeigt sich die Lymphadenopathie bilateral und symmetrisch in vor allem hiliär und paratracheal pathologisch vergrößerten Lymphknoten (Pabst et al., 2012; Prasse, 2016). Im weiteren Verlauf der Erkrankung zeigt das Lungengewebe oftmals vermehrt retikul-noduläre

Zeichnungen die sich bis hin zur Lungenfibrose entwickeln können (Lokhande, 2010, S.12). Weitere häufig befallene Organe sowie deren Lymphknotenstationen sind nach Vagal (2007) und Ohara (2005) die Leber (40-60%), Milz (50%), Augen (10-50%) und periphere Lymphknoten (30%). Seltener sind dagegen Manifestationen an Haut, Nervensystem, Herz und Speicheldrüse. Des Weiteren beschreibt Moller (2005) Erscheinungen in den Gelenken, Nieren, im Knochen, in der Skelettmuskulatur und des Gastrointestinaltraktes.

Akute Verlaufsform der Sarkoidose

An der akuten Form der Sarkoidose, erkranken ca. 70-90% aller SarkoidosepatientInnen. Das Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch Allgemeinsymptome wie lang anhaltendes hohes Fieber, Husten und erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), Gewichtsverlust, Nachtschweiß bis hin zu organspezifischen Beschwerden (Hildebrand & Kühn, 2012, S.162). Eine Linderung der Symptome stellt sich nach vier bis acht Wochen ein, nachdem eine maximale BSG im Bluttest beobachtet werden konnte. Das Thoraxröntgenbild zeigt eine erkennbare Rückbildung der Adenopathie. Eine Sonderform der akuten Sarkoidose ist das Löfgren-Syndrom, welches bevorzugt junge Frauen betrifft und sich mit der typischen Trias: bilaterale Sprunggelenksarthritits, Erythema nodosum und biliäre Lymphadenopathie präsentiert. PatientInnen mit dieser Symptomatik zeigen sehr oft einen günstigen Verlauf mit einer spontanen Remission. 80% der Löfgren-PatientInnen weisen einen selbstlimitierenden Verlauf auf. Außerdem werden geschlechtsspezifische Unterschiede beobachtet. So erkranken Frauen an einem Erythema nodosum, während Männer mit Löfgren-Syndrom bevorzugt an einer Arthritis leiden (Pabst et al. 2012).

Chronische Verlaufsform der Sarkoidose

Ca. 10-30% aller Fälle zeigen eine chronische Verlaufsform. Sie ist definiert durch ein mindestens zweimaliges Auftreten einer Sarkoidose-Episode im Leben bzw. durch eine länger als zwei Jahre andauernde Symptomatik (ATS, ERS, WASOG, 1999). Die chronische Form wird meist durch einen Zufallsbefund im Röntgenbild der Lunge erhoben und beginnt unbemerkt bis schleichend. Anfangs oft symptomlos entwickeln sich später unspezifische Beschwerden und organbezogene Symptome assoziiert mit pulmonaler Infiltration wie Reizhusten, Belastungsdyspnoe, Brustschmerzen, Abgeschlagenheit (Malaise), Fatigue-Syndrom, Fieber und Gewichtsverlust (Hildebrand & Kühne, 2012; ATS, ERS, WASOG, 1999). Bei progressivem Verlauf kommt es zum unaufhaltsamen Lungenfunktionsverlust und anschließend zur Zerstörung des Lungengewebes. Zu den untypischen Röntgenveränderungen gehören Ergussbildungen die für eine Pleurabeteiligung sprechen, Hohlraumbildungen (kavitäre Sarkoidose), tumorartige Veränderungen sowie Verkalkungen der Sarkoidoseherde.

Bei der Beurteilung der verschiedenen Röntgenveränderungen hat sich für praktische Belange die Einteilung nach Wurm (1983) bezweiflungsweise eine Modifikation dieser Einteilung nach de Remée (1983) bewährt. Dabei lässt das so genannte Stadium 0 (5-10%) Veränderungen im Thoraxröntgenbefund vermissen, Stadium I (50%) zeigt eine bilaterale Adenopathie ohne parenchymatöse Herdsetzung. Stadium II (25%) ist definiert durch das Hinzukommen parenchymaler Veränderung und Stadium III (15%) zeigt ausschließlich parenchymale Herde, die teils fibrotisch sind. De Remée unterscheidet noch ein Stadium IV (5-10%), das die fortgeschrittene Fibrose mit bullösen Veränderungen und komplikationsträchtigen Hohlräumen und Bronchiektasen zeigt. In ca. 10% lassen sich die radiologischen Veränderungen jedoch keinem Typ zuordnen (Kirsten & Magnussen, 2000). Folgende Abbildung zeigt zusammengefasst die internationale Stadieneinteilung sowie die dazugehörigen Symptome und die Röntgenthoraxveränderungen anhand einer Skizze.



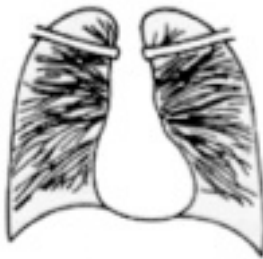
• **Stadium I: Bililiäre Lymphadenopathie ohne parenchymatöse Herde**

- Husten ++
- Dyspnoe (+)
- Auswurf ++
- Retrostern. Druck +
- Thoraxschmerz +
- Extrapulm. Herde +
- Lungenfunktion: normal



• **Stadium II: Bililiäre Lymphadenopathie mit parenchymatöse Herde**

- Husten ++
- Thoraxschmerz +++
- Retrostern. Druck (+)
- Extrapulm. Herde ++
- Lungenfunktion: Restriktion oder normal
- Diffusionsstörung +++



• **Stadium III: Lungenbefall ohne Lymphadenopathie**

- Husten ++
- Dyspnoe ++
- Thoraxschmerz ++
- Extrapulm. Herde ++
- Lungenfunktion: Restriktion oder normal, selten Obstruktion
- Diffusionsstörung +++



• **Stadium IV: Lungenfibrose mit irreversiblen Funktionsverlust**

- Husten +
- Dyspnoe ++
- Auswurf ++
- Retrostern. Druck ++
- Thoraxschmerz +
- Hämotysen +
- Extrapulm. Herde (+)
- Lungenfunktion: Restriktion/Obstruktion
- Diffusionsstörungen +++
- Hypoxämie
- Komplikationen

Abbildung 1. Internationale Stadieneinteilung der Sarkoidose nach Costabel (2001) und schematische Darstellung der Röntgenbildveränderungen (In Anlehnung an: Kirsten & Magnussen, 2000).

2.5.4 Diagnostik

Da die klinische Erscheinungsform, der Verlauf und der Schweregrad ein sehr heterogenes Bild darstellen, ist es schwierig, die Sarkoidose nach genauer Definition zu diagnostizieren. Wie Baughman (2011) berichtet gibt es einige AutorInnen die die Diagnose einer Sarkoidose nur als Ausschlussdiagnostik anderer Erkrankungen betrachten. Anhand der aktuellen Leitlinien (ATS, ERS, WASOG, 1999), sollte man zu Diagnosestellung einer Sarkoidose die Symptomatik mit den radiographischen und histopathologischen Befunden evaluieren. Des Weiteren benutzt man neben bildgebende Verfahren, bioptische Sicherung, bronchoalveoläre Lavage (BAL), Organscreening, Lungenfunktionsprüfung sowie laborchemische Untersuchungen. Außerdem sollten andere granulomatöse Erkrankungen wie die Tuberkulose ausgeschlossen werden (Pabst et al., 2012).

Bildgebende Verfahren

Da ca. 90% der PatientInnen eine Lungenbeteiligung aufweisen, ist die konventionelle Röntgen-Thorax-Aufnahme eine obligate Untersuchung, wenn der Verdacht einer Sarkoidose vorliegt. Der Befund zeigt bei 90% der PatientInnen mit Lungenbeteiligung ein abnormales Bild. In bis zu 75% handelt es sich dabei um eine bilaterale Lymphadenopathie die von einer Verbreiterung der paratrachealen Lymphknoten begleitet wird. Ebenso können bei 25-60% der PatientInnen noduläre Infiltrate beobachtet werden die typischerweise symmetrisch, bilateral in den Oberfeldern auftreten. Dennoch können die Röntgenbilder sehr heterogen aussehen und zeigen manchmal besondere Merkmale wie z.B. Kavitationen, Bronchialstenosen mit sekundären Atelektasen, Pleuraödeme oder Emphysemblae mit einem Pneumothorax (Hours et al., 2008; Pabst et al., 2012). Die radiologischen Typen werden, basierend auf der konventionellen Röntgen-Thorax-Aufnahme, im p.a Strahlengang nach Scadding eingeteilt: PatientInnen im Stadium I haben eine sehr gute Prognose, da in 60-90% der Fälle eine Spontanremission möglich ist. Im Stadium II erfolgt eine Remission nur noch in 40-70% der Fälle. In den Stadien III und VI ist nur noch in bis zu 20% mit einem Rückgang des radiologischen Bildes zu rechnen (Hillerdal et al., 1984). Die neuesten Entwicklungen im Bereich der Bildgebung, vor allem Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Magnetresonanztomographie (MRT), führen zu einer deutlichen Verbesserung der Detektion des Organbefalls. Die Computertomographie (CT), zeigt eine höhere Sensitivität und Spezifität als das konventionelle Röntgengerät bei der Erkennung einer Sarkoidose, insbesondere bei atypischen Röntgenbildern, bei starkem klinischem Verdacht ohne röntgenologische Hinweise und bei Verdacht einer Komplikation oder zum Ausschluss weiterer Differentialdiagnosen z.B. Andere interstitielle Lungenerkrankungen (Pabst et al., 2012). Anhand der hochauflösenden Computertomographie (HACT) lässt sich der

Lungenparenchyembefall und die mediastinale Lymphadenopathie, optimal jedoch mit entsprechender Strahlenbelastung, aufzeigen (Prasse, 2016). Auch nuklearmedizinische Methoden werden seit den siebziger Jahren begleitend zur Stadieneinteilung sowie zur Verlaufskontrolle eingesetzt. Mit einem Gallium-Scan kann man u.a. entzündliches Gewebe aufdecken. Zur Differenzierung von anderen entzündlichen Erkrankungen gibt es bei SarkoidosepatientInnen eine charakteristische Aufnahme des Galliums durch das Gewebe, welche sich durch das sogenannte Lambda-Zeichen und Panda-Zeichen auszeichnet. Dennoch hat sich dieses Verfahren wegen hoher Kosten und fehlender klinischen Konsequenz in den meisten Kliniken nicht durchgesetzt (Pabst et al., 2012). Deutlich sensitiver als das Gallium-Scan ist die Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (F-FDG- PET) auf der Suche nach weiteren Organbeteiligungen sowie inflammatorischen Prozessen. Hiermit werden alle entzündlich-aktiven Organbeteiligungen erfasst. Dieses Verfahren stößt allerdings an seine Grenzen bei der Differenzierung zwischen granulomatösen Erkrankungen, Infekten und Neoplasien. Somit bleibt die nuklearmedizinische Untersuchung besonderen Fragestellungen vorbehalten (Pabst et al., 2012; Prasse, 2016).

Biopsische Sicherung

Da sich die Sarkoidose als eine multisystemische Erkrankung äussert, ist neben der sicheren Bestätigung der Histologie auch die Beurteilung von Ausdehnung und Schweregrad der Organbeteiligung von großer Bedeutung (Pabst et al., 2012). Es besteht der Konsensus, dass eine biopsische Sicherung der Sarkoidose bei Erstdiagnose anzustreben ist, da eine spätere Diagnosesicherung insbesondere unter Therapie häufig erschwert ist und eine etwaige Therapienotwendigkeit nicht abgeschätzt werden kann. Aufgrund des sehr häufigen Lungenbefalls und des einfachen Zugangsweges über die Bronchoskopie erfolgt die biopsische Sicherung zumeist in der Lunge (ATS, ERS, WASOG, 1999). Hierbei können sowohl die mediastinalen Lymphknoten mittels Ultraschall-gesteuerter Feinnadelpunktion (EBUS) als auch das Lungenparenchym mittels transbronchialer Biopsie (TBB) sehr gut erreicht werden. Mithilfe einer sogenannter flexiblen fiberoptischen Bronchoskopie können transbronchiale Lungenbiopsien (TBLB) entnommen werden. Die Trefferquote eines Materialgewinns bei diesem Verfahren liegt bei 40-90%. Die transbronchiale Nadelaspiration (TBNA) eignet sich zur Biopsiegewinnung bei einer intrathorakalen Lymphadenopathie. Durch den Einsatz des endobronchialen Ultraschalls (EBUS) kann die Quote repräsentativer Biopsien weiter gesteigert werden. Die Kombination beider Methoden erzielt die höchste Trefferquote mit über 90% (Annema et al., 2005; Pabst et al., 2012). Des Weiteren ist die Bronchoskopie mittels EBUS eine sehr komplikationsarme Untersuchungsmethode, da sie die mediastinalen Lymphknoten sehr gut erfasst und empfiehlt sich demnach die Methode beim Löfgren-

Syndrom zur Diagnosesicherung einzusetzen. Außerdem sollte auch im Rahmen einer Bronchoskopie eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) entnommen werden. Somit kann die Biopsie als Goldstandard zur Diagnosegewinnung angesehen werden (Pabst et al., 2012).

Bronchoalveoläre Lavage (BAL)

Die BAL ist zur Diagnosestellung, zur Aktivitätsbestimmung und zur Verlaufskontrolle einer Sarkoidose hilfreich. Untersuchungen an durch eine BAL gewonnenen Zellen sind seit 1974 möglich. Diese Untersuchungen führen zur Erkenntnis, dass in sarkoidosebefallenen Organen die zelluläre Immunität im Gegensatz zu den Verhältnissen im peripheren Blut, gesteigert ist (Kirsten & Magnussen, 2000). Typischerweise findet man bei SarkoidosepatientInnen bei einer BAL eine normale oder leicht erhöhte Zellzahl an CD4-Lymphozyten wobei die Granulozytenzahl normal bis erniedrigt sein kann. Bei fortgeschrittener Sarkoidose mit längerem Verlauf kann auch die Anzahl von Neutrophilen oder Eosinophilen erhöht sein, die Lymphozytenzahl oder die Höhe des CD4/CD8-Quotienten ist hier weniger aussagekräftig (Pabst et al., 2012). Durch diese Erkenntnis hat das immunologische Konzept der Sarkoidose grundlegend geändert. Im Jahre 1981 hat dies zur Konsequenz, dass auf der neunten Internationalen Sarkoidose-Konferenz die Definition der Sarkoidose mit dem Teilsatz „... charakterisiert durch einen verstärkten zellulären Immunprozess im befallenen Organ...“ entscheidend präzisiert wurde. Somit gelang es den scheinbar widersprüchlichen Befund im peripheren Blut zu erklären. Dennoch sollten aufgrund ihrer niedrigen Sensitivität andere interstitielle Lungenerkrankungen bioptisch und bildgebend ausgeschlossen werden. Ist eine aussagekräftige Biopsie bei dem hochgradigen klinischen und bildgebenden Verdacht auf Sarkoidose nicht verfügbar, kann die BAL die Diagnose einer Sarkoidose anhand der Leitlinien jedoch erhärten (ATS, ERS, WASOG, 1999; Prasse, 2016).

Organscreening

Jedem klinischen Hinweis auf eine mögliche Organbeteiligung sollte sorgfältig nachgegangen werden. Die meisten Organmanifestationen treten innerhalb von zwei Jahren nach Erstmanifestation auf, so dass insbesondere zu Beginn der Erkrankung ein jährliches Organscreening erfolgen sollte (Prasse, 2016).

Lungenfunktionsprüfung

Die Resultate einer Lungenfunktionsprüfung bei Sarkoidose zeigen typischerweise eine Restriktion. Der Test ist in dem Sinne wichtig um initiale Lungenbeeinträchtigungen zu messen und somit eine Basislinie zu schaffen für eine Verbesserung oder Verschlechterung der Erkrankung. Der Transferfaktor für Kohlenmonoxid (TFCO) sowie der Krogh-Quotient können ebenfalls erniedrigt sein. Bis zu 30% der Patienten weisen eine periphere betonte obstruktive

Ventilationsstörung auf, welche durch eine granulomatöse Entzündung der Bronchialschleimhaut erklärt wird (Costabel et al., 2008). Die gängigsten Parameter welche eine Lungenbeeinträchtigung anzeigen, sind die Vitalkapazität sowie die Diffusionskapazität. Der Zusammenhang zwischen den Lungenfunktionsparametern korreliert mit dem Ausmaß der Lungenbeteiligung, prognostische Aussagen lassen sich hieraus jedoch nicht ableiten. Aus diesen Gründen dient die Lungenfunktionsprüfung lediglich zur Verlaufsbeurteilung (ATS, ERS, WASOG, 1999; Pabst et al., 2012).

Laborchemische Untersuchungen

Es gibt eine Vielzahl von Laborparametern die bei einer Sarkoidose verändert sein können. Es bieten sich sowohl zur Diagnose wie auch zur Verlaufskontrolle mehrere serologische Marker unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität an. Eine granulomatöse Entzündung lässt sich an einer erhöhten Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) sowie an einem erhöhten C-reaktiven Protein (CRP) feststellen. Da diese serologischen Marker jedoch unspezifisch sind, liegt nicht bei jedem SarkoidosepatientIn eine erhöhte BSG vor. Ebenfalls unspezifisch sind die Hyperkalzämie, Hyperkalzurie, Hypergammaglobulinämie und das erhöhte ACE (Smith, 2008).

Die Bestimmung von ACE, welches in den Epitheloidzellen der Granulome und von Alveolarmakrophagen produziert wird, ist ein gut etablierter Test aber dennoch kontrovers. Bei 40-80% der SarkoidosepatientInnen ist es erhöht, kann aber auch bei PatientInnen mit aktiver Sarkoidose im Normalbereich liegen. Falsch positive Befunde können auch bei jungen PatientInnen, sowie bei PatientInnen mit Diabetes Mellitus, Hodgkin-Lymphomen, oder Pilzinfektionen vor. Das ACE kann ebenfalls bei weiteren pulmonalen Erkrankungen wie Asbestose, Silikose, Berylliose oder sogar Tuberkulose erhöht sein. Der prognostische Wert eines erhöhten Serum-ACE-Wertes für die Sarkoidose ist gering, die Sensitivität beträgt etwa 60% und die Spezifität 90% (Costabel, 1997). Aus diesen Gründen ist die klinische Bedeutung sowie der Einsatz dieses Markers kontrovers, er kann jedoch zur Verlaufskontrolle um den Effekt einer Kortikosteroidtherapie zu überwachen (die Werte erniedrigen sich stets unter der Therapie) sowie als Marker für die Granulomlast und um in Einzelfällen bei Wiederanstieg des Serum-ACE ein Rezidiv frühzeitig zu erkennen angewandt werden (Müller-Quernheim, 1991; Furuya, 1996).

Andere Serummarker für eine Sarkoidose sind Lysozin, Calcitriol und Neopterin, welche alle ähnliche Nachteile wie die ACE-Bestimmung aufweisen. Ein weiterer Serummarker ist der lösliche Interleukin-2-Rezeptor (sIL-2R). Nach einer Aktivierung von TH1 Zellen wie bei der Sarkoidose kommt es zu einer vermehrten Expression von sIL-2R im Serum. Daher spiegelt die Höhe dieses Serummarkers vor allem die TH-1-Zell-Aktivierung der Erkrankung und somit im Verlauf die Aktivität der Sarkoidose wieder. Dennoch ist auch dieser Marker nicht spezifisch

und wird bei vielen inflammatorischen Zuständen, beispielsweise bakterieller oder autoimmuner Genese gefunden aber es bilden sich Veränderungen im Krankheitsverlauf deutlich sensitiver ab als bei anderen Markern. Zudem sind erhöhte sIL-2R-Spiegel ein unabhängiger Marker für einen schlechteren Krankheitsverlauf (Ziegenhagen, 2003; Pabst et al., 2012).

Im peripheren Blut kommt es ebenfalls zu einer T-Lymphozytenverschiebung mit funktioneller Beeinträchtigung und zu einer gesteigerten humoralen Immunität mit verstärkter B-Zellaktivierung. Die Zahl an zirkulierenden T-Lymphozyten ist sowohl prozentual als auch absolut vermindert bis hin zur deutlichen Leukopenie. Je aktiver die Erkrankung umso deutlicher ist der Mangel an T-Lymphozyten. Vermutet wird, dass der T-Lymphozytenmangel dadurch zustande kommt, dass solche Zellen in die betroffenen Organe wandern und sich dort ansiedeln. Auf diese Entgleisung ist wahrscheinlich auch die kutane Anergie zurückzuführen (Kirsten & Magnussen, 2000). Im Gegensatz zu einer deutlichen Verschiebung des CD4/CD8 Quotienten in der BAL unterscheidet sich dieser, im Serum nicht von einer gesunden Person, da im peripheren Blut die CD4-positiven T-Helfer- und CD8-positiven T-Suppressor-Zellen gleichmäßig vermindert sind (Costabel, 1986). Die gesteigerte humorale Immunität ist Ausdruck einer verstärkten B-Zellaktivierung. Antikörperproduzierende Plasmazellen entwickeln sich als Folge der antigeninduzierten Stimulation von B-Lymphozyten was zu einem erhöhten Immunglobulinspiegel führt. Bei SarkoidosepatientInnen findet man im Serum häufig erhöhte Immunglobulinspiegel für Immunglobulin A, G und M (IgA, IgG und IgM) sowie erhöhte Serumantikörpertiter gegen Mycoplasmen, Chlamydien und bestimmte Viren wie z.B. Epstein-Bar-Virus (EBV), Herpes Simplex, Zytomegalie-Virus (CMV), Adenovirus, Röteln, respiratorisches Syncytial-Virus (RS-Virus), Masern, Mumps, Influenza und Parainfluenza. Bei einigen PatientInnen lassen sich sogar zirkulierende Immunkomplexe nachweisen. Paradoxe Weise ist der Immunglobulinspiegel im Blut erhöht obwohl sich die B-Zellen nur in geringem Maß zur Antikörperbildung stimulieren lassen. Dieses Phänomen kommt dadurch zustande, dass die B-Lymphozyten in der Lunge und in anderen Sarkoidose-befallenen Organen aktiv sind und vermehrt Immunglobuline ins Serum sezernieren (Kirsten & Magnussen, 2000; Celada et al., 2015).

2.5.5 Verlauf und Prognose

Die Sarkoidose ist eine zeitlich begrenzte Erkrankung, die in zirka der Hälfte der Fälle für 12-36 Monate, in den meisten übrigen Fällen unter 5 Jahren andauert und nur gelegentlich über mehrere Jahrzehnte verlaufen kann. Die Prognose der Sarkoidose ist häufig gut. Die Spontanheilungsrate, insbesondere beim Löfgren-Syndrom und asymptomatischem

Organbefall liegt bei 85%. Kortikosteroidtherapie ist für solche PatientInnen selten von Nöten. Generell treten die meisten Spontanheilungen in den ersten sechs Monaten nach Krankheitsverlauf auf (Baughman, 2001). Empfohlen werden im ersten Jahr nach Diagnosestellung Verlaufskontrollen in 3 Monatsintervallen, bei gutem Verlauf ohne Therapieindikation in den nachfolgenden 3-5 Jahren jährlich. Eine anschließende Überwachung der PatientInnen ist unnötig, es sei denn es treten neue, besorgniserregende oder extrapulmonale Symptome auf. Bei etwas 10% der PatientInnen kommt es zu einem progredienten Krankheitsverlauf trotz immunsuppressiver Therapie (Baughman, 2011; ATS, ERS, WASOG, 1999). Ein erhebliches Problem stellen im Langzeitverlauf die Komorbidität durch die Kortikosteroidtherapie dar.

Die Letalitätsrate liegt bei 1-5%. Vor allem der Befall des Herzens, des zentralen Nervensystems und schwere Strukturveränderungen der Lunge können zum Tode führen. 3% aller Lungentransplantationen erfolgen aufgrund einer Sarkoidose. Indikationen für eine Transplantation sind Lungenfibrose, zystische Umwandlungen mit Mycetomen oder eine pulmonale Hypertonie. Ein nicht unerheblicher Anteil plötzlicher Herztode bei jungen Erwachsenen soll auf die Sarkoidose zurück zu führen sein (Prasse, 2016).

2.5.6 Therapie

Da die Ätiologie der Sarkoidose unbekannt ist und bislang kein Antigen erforscht ist, gibt es keine kausale Behandlungsoption. Aus diesen Gründen ist die Therapie auf die Symptomlinderung, Rückbildung der radiologischen Veränderungen und das Verhindern der Entwicklung einer Lungenfibrose begrenzt (Lokhande, 2010). Bei der Therapieentscheidung ist vor allem die hohe Rate an Spontanheilungen, das häufige Auftreten asymptomatischer Organbeteiligungen und die erhebliche Nebenwirkungen der Kortikosteroidtherapie zu berücksichtigen. Nicht in jedem Falle ist demnach eine Therapie erforderlich, da in 30-70% eine Spontanremission zu erwarten ist. Bei einer akuten und prognostisch günstigen Form (z.B. Löfgren-Syndrom) sollte die Behandlung symptomatisch erfolgen. Hier wird auf antipyretische und antiphlogistische Analgetika zurückgegriffen. Bei der prognostisch ungünstigeren Form hängt die Spontanremission vom vorliegenden Stadium ab. Je fortgeschrittener das Stadium desto geringer die Aussicht auf Spontanheilung und desto notwendiger eine Medikation (Valeyre, 2014). Wie schon oben erwähnt sind einige ethnische Gruppen schlimmer von der Sarkoidose betroffen als andere und so beschreibt Baughman et al. (2006) in seiner Studie, dass AfroamerikanerInnen öfters und länger therapiert werden müssen, da bei ihnen die Erkrankung schlimmer ausbricht als bei der „weißen Population“.

Unumstritten ist, dass hochgradige Herzrhythmusstörungen, Herzmuskelbeteiligungen und ein Befall des zentralen Nervensystems eine klare Indikation zu Therapieeinleitung darstellen. Es besteht ein internationaler Konsensus, dass ansonsten nur symptomatische Organbeteiligungen, die potenziell in einer chronischen Schädigung des Organes münden, behandelt werden sollten (Prasse, 2016). Bei einer Lungensarkoidose sollte nur im Falle einer signifikanten Lungenfunktionseinschränkung einer verminderten Diffusionskapazität sowie eine hieraus resultierende Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit eine Indikation zur Therapie gesehen werden. Für die Sarkoidose wurde bisher keine Therapie durch die Europäische Aufsichtsbehörde zugelassen. Die Standardtherapie stellt die orale Kortikosteroidtherapie dar, die jedoch aufgrund ihrer zahlreichen Nebenwirkungen sehr umstritten ist (Grutters, 2006). Als Zweitlinientherapie, mit dem Ziel Kortikosteroide einzusparen wird auf Immunsuppressiva und zytotoxische Medikamente zurückgegriffen. Aber auch Antimalariamittel, Xanthine, Antibiotika und Antimykotika zeigen eine positive Wirkung.

Kortikosteroidtherapie

Kortikosteroide gelten als „first-line“ - Therapie für die schwerwiegende und fortgeschrittene Sarkoidose und bewirken durch ihre immunsupprimierende Wirkung eine Suppression von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen, die immunologische Reaktionen und Granulombildung vermitteln (Grutters, 2006). Oftmals kommt es zu einer drastischen Remission der Erkrankung. Der Einsatz von Kortikoiden ist selten im Stadium I angebracht sofern nicht extrapulmonale Organe in ihrer Funktion bedroht sind. Bei symptomatischen Patienten im Stadium II oder III sollten nach einer initialen Beobachtungsphase von 6-12 Monaten eine Kortikosteroidbehandlung (z.B. mit Prednison) bedacht werden. Eine sofortige Therapie ist dagegen bei PatientInnen angebracht mit schwerwiegenden extrapulmonalen Symptomen, pulmonaler Dysfunktion und aktiver Alveolitis. Ziel der Kortison Gabe ist zum einen die Rückbildung/Verbesserung der bronchopulmonalen Symptome (Husten/Atemnot) und der Lungenfunktionseinschränkung mit Rückbildung der röntgenologischen Veränderungen und zum anderen eine Verhinderung der Entwicklung einer Lungenfibrose und der somit auftretenden respiratorischen Insuffizienz die im Cor pulmonale zum Tode führen kann (Kirsten & Magnussen, 2000, S.213; Lokhande, 2010).

Die Studienlage der Kortisontherapie ist nach heutigem Gesichtspunkt jedoch unzureichend. Es existiert lediglich eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische signifikante Studie aus Finnland die zeigt, dass SarkoidosepatientInnen nach einer Kortisontherapie über eine verbesserte Lungenvitalkapazität sowie ein verbessertes Röntgenbild verfügen (Pietinalho, 2002). Hierbei muss beachtet werden, dass sowohl ausreichend lange als auch mit hinreichend hoher Dosierung behandelt wird um einen Rückfall der Erkrankung zu vermeiden.

Bei erstmaligem Therapiebeginn wird eine tägliche Dosis Prednison von 0,5 mg pro kg Körpergewicht von den meisten ExpertInnen eingesetzt (Grutters, 2006). Bei lebensbedrohlichem Befall sollte die initiale Dosis jedoch auf 1mg Prednison pro kg Körpergewicht erhöht werden (Pabst et al., 2012). Von den aktuellen Leitlinien (ATS, ERS, WASOG, 1999) wird empfohlen, bei Indikation zur systemischen Kortikosteroidtherapie diese für mindestens sechs Monate einzusetzen und im Verlauf über sechs Monate die Dosis schrittweise auszuschleichen (Judson, 2012). Sollte es während der Reduktion zu einer Reaktivierung kommen, ist der Einsatz einer immunsuppressiven Kombinationstherapie zu überlegen. Außerdem sollte nicht zu lange behandelt werden, da PatientInnen mit einer Lungensarkoidose die mehr als 5 Jahre mit Kortikosteroiden behandelt werden, die Gefahr laufen im Falle eines Absetzens der Medikation einen Rückfall zu erleiden (Judson, 2012).

Nachteilig bringen Kortikosteroide zahlreiche unerwünschte Nebenwirkungen (z.B. Gewichtszunahme, Myopathie, Fatigue-Syndrom, Schlafprobleme und psychische Beschwerden). Nach Kaiser und Kley (1992) gilt die grundsätzliche Regel, dass für Kortikosteroidtherapie keine echte Kontraindikation besteht was jedoch bei der Sarkoidose nicht der Fall ist. Zu den relativen Kontraindikationen vor Einleitung der Therapie gehört ein Ulkus ventriculi/duodeni, ein Diabetes Mellitus, ein Glaukom und akute Infektionen. Kortikosteroide können weder die Progredienz in das Stadium IV mit Entwicklung einer Lungenfibrose vorbeugen noch reversibel machen (Kirsten & Magnussen, 2000).

Immunsuppressive Therapie

Im Falle eines Therapieversagens oder einer Intoleranz der Nebenwirkungen von Kortikosteroiden kann der Einsatz von alternativen Medikamenten erwogen werden. Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2006 zeigte jedoch keinen eindeutigen Benefit eines einzelnen Immunsuppressivums, welches additiv zu Kortikosteroiden appliziert wurde. Insbesondere im Hinblick auf die möglichen Nebenwirkungen ist Vorsicht geboten. Zytotoxische Substanzen werden oft in Kombination mit oder an Stelle von Kortikosteroiden in der Therapie insbesondere von fortgeschrittenen oder Steroid-refraktären Fällen bei aktiver Sarkoidose eingesetzt (Kirsten & Magnussen, 2000). Die wichtigsten Zytostatika sind: Methotrexat, Azathioprin, Cyclophosphamid, Mycophenolat-Mofetil, Chlorambucil und Leflunomid.

Weitere Kortison-Alternativen stellen Antimalaria-Medikamente dar, z.B. Chloroquin/Hydroxychloroquin welche ebenfalls immunsuppressive Eigenschaften besitzen und im Rahmen einer Therapiestudie positive Effekte bei einer Sarkoidose zeigten (The British Tuberculosis Association, 1967). Antimykotika z.B. Ketoconazole und Posaconazole ohne oder in Verbindung mit Kortikosteroiden, ebenso wie Antibiotika z.B. Levaquin, Ethambutol,

Azithromycin und Rifampin zeigen ebenfalls signifikante Resultate im Rahmen einer Therapiestudie (Celada et al., 2015).

Für PatientInnen im Endstadium der Sarkoidose, die sich refraktär gegen jegliche medikamentöse Therapie zeigen, stellt eine Lungen-, Herz-, oder Lebertransplantation eine lebenserhaltende Option dar (Lynch et al., 2007).

2.5.7 Alternative Therapiemöglichkeiten

Zu den Symptomen der Sarkoidose zählen nicht nur organspezifische sondern auch organunspezifische Probleme (z.B. Bewegungsintoleranz, respiratorische Muskelschwäche, Fatigue, Dyspnoe und Depressionen) die eine wichtige Rolle auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der PatientInnen spielen. Mittels Kortikosteroiden oder anderen immunsupprimierenden Medikamenten werden vor allem die organspezifischen Symptome behandelt. Strookappe (2016) berichtet in einem Review über die Signifikanz der körperlichen Bewegung und physischem Training bei Sarkoidose-Erkrankten. Andere Experten berichten, dass das Sarkoidose-assoziiertes „Fatigue-Syndrom“ und körperliche Bewegung in signifikantem Zusammenhang mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stehen, da diese wieder andere Sarkoidose-assoziierte Symptome mit sich bringen wie z.B. pulmonale Hypertension und Schlafapnoe-Syndrom (Drent et al., 2014; Drent et al., 2012). Zwei weitere Studien berichten, dass regelmäßige körperliche Bewegung die Ausdauerkapazität und Muskelkraft erhöht, das Fatigue-Syndrom reduziert und aus diesem Grund in die Therapie und in das Rehabilitationsprogramm der Sarkoidose aufgenommen werden sollte (Marcellis, 2015). So werden körperliche Bewegung und Sport nicht nur als alternative Therapiemöglichkeit sondern als „first-line“ Therapie für allgemeine chronische Erkrankungen betrachtet.

Im Rahmen der Rehabilitation können SarkoidosepatientInnen ebenfalls mittels Atemübungen, Autogenes Training und spezifischem Atemmuskeltraining die Funktion der Atemmuskulatur verbessern und dies auch in ihren Alltag integrieren. Studien zum gezielten Einsatz eines Atemmuskeltrainings bei Sarkoidose existieren aktuell aber noch nicht (Göhl et al., 2016). Müserrefe et al. (2016), zeigten in ihrer Studie, dass ein sechs-wöchiges „Inspiratorisches Muskeltraining“ (IMT) die maximale und submaximale Bewegungskapazität sowie die respiratorische Muskelkraft verbessert und die Müdigkeit und Dyspnoe bei PatientInnen in einem frühen Sarkoidose-Stadium senkt. Dennoch zeigt sich keine Verbesserung auf Ebene der Lungenfunktion, der Lungendynamik und der Diffusionskapazität. Zusammenfassend kann man sagen, dass ein solches Atemtraining eine wichtige Rolle in der pulmonalen Physiotherapie einnimmt.

In Deutschland steht die Sarkoidose ebenfalls auf der Liste der Erkrankungen die legal mittels Cannabinoidmedikamenten behandelt werden darf. Diese Therapieform besteht in Deutschland seit 2007; es existieren bis zu diesem Zeitpunkt jedoch noch keine Langzeitstudien dazu. Über andere alternativmedizinische Methoden z.B. osteopathische Behandlungsansätze oder Homöopathie wird kaum in der Fachliteratur berichtet, demnach sind auch keine Studien dazu zu finden.

2.6 Osteopathische Behandlung einer Lungenfibrose nach John Martin Littlejohn

Da es sich bei der Sarkoidose um eine Erkrankung handelt die erstmals Ende des 19. Jh von Caesar Boeck (1899) beschrieben wurde, war diese dem Gründervater der Osteopathie Andrew Taylor Still (1828-1917) weitläufig unbekannt. Die Beiden hatten jedoch eine Gemeinsamkeit und zwar befassten sie sich mit der Zellulärpathologie von Rudolf Virchow, dem Schöpfer des Begriffes „Granulom“. Nichtsdestotrotz beschrieb John Martin Littlejohn (J.M. Littlejohn) (1867-1947) schon in seinen Schriften (Osteopathische Diagnostik und Therapie, S.456) die Behandlungsmöglichkeit einer Lungenfibrose (mögliche Komplikation und Endphase einer Sarkoidose). Dies zeigt uns, dass eine Pathologie nicht unbedingt definiert werden muss, damit sie nach der osteopathischen Philosophie behandelt und sogar gelindert werden kann.

Littlejohn definierte die Lungenfibrose nicht als eine primäre Lungenerkrankung sondern als eine fast immer auftretende Sekundärerkrankung bei Primärerkrankungen des Abdomens oder manchmal auch des Urogenitaltraktes. Somit geht er davon aus, dass die Störung ihren Ursprung hauptsächlich in der Nahrung hat und häufig im Zusammenhang mit dem Trinken von sehr kalkhaltigem Wasser steht. Aus diesem Wissen heraus empfiehlt Littlejohn als Behandlungsmöglichkeit zuerst eine Kalkreduzierung im Trinkwasser und verordnete den PatientInnen eine strenge Diät. Anschließend sollte man sich der Erkrankung zuwenden, welche die Primärursache darstellt und danach die Ausscheidung anregen (Hartman, 2015). Heutzutage ist jedoch gewusst dass eine Sarkoidose im Endstadium einer Lungenfibrose nicht therapierbar ist, weder über eine schulmedizinische immunsuppressive Therapie noch kommt es zu einer Spontanremission der Granulome.

2.7 Osteopathische Behandlung einer Lungenerkrankung nach Andrew Taylor Still

Nach Andrew Taylor Still (A.T. Still) standen bei Lungenerkrankungen die nervale Situation sowie die Blutzufuhr des gesamten Brustraumes im Vordergrund. Bei hohen Spannungszuständen oder Blockaden im Thorax kommt es zur Stagnation des venösen Blutes

was wiederum chemische Prozesse im Gewebe auslösen kann. Um einen Blutstau zu verhindern untersuchte Still durch seine präzise Palpation das Okziput, Drucksäulen entlang der Wirbelsäule bis hin zum Sakrum. Um das Zwerchfell zu regulieren und damit das Blut durch die Zwerchfellöffnungen frei fließen kann, sollten die Bronchialvenen durch das Lösen der Halswirbelsäule, des Schlüsselbeins, der Rippen sowie der oberen und mittleren Brustwirbelsäule befreit werden. Dadurch wird das Entstehen von Drucksäulen vermieden. Außerdem schaut sich Still die interkostale Zirkulation an. Da bronchopulmonale Anastomosen mit den Nerven in den Interkostalräumen entlang ziehen ist es möglich, durch die Korrektur der Rippen und deren spinalen Verzweigungen Nervenbahnen freizulegen um die Vasomotorik der Lunge zu verbessern. Anschließend korrigierte Still noch die Lumbalregion sowie den elften und zwölften Brustwirbel damit die sogenannten negativen Substanzen frei zur Niere gebracht werden können (Marx, 2016).

3. Fragestellung und Hypothese

Im nun folgenden Kapitel soll auf die Forschungsfrage und Hypothesen näher eingegangen werden.

3.1 Forschungsfrage

Die Fragestellung der Studie wird wie folgt formuliert:

Möglicher Erfolg einer individualisierten osteopathischen Behandlung für die Lebensqualität und das Angstbefinden bei einer Patientin mit einer chronischen Lungensarkoidose.

3.2 Hypothesen

3.2.1 Nullhypothese

Osteopathie **hat keinen** Einfluss auf die Lebensqualität und das Angstbefinden bei einer Patientin mit chronischer Lungensarkoidose.

3.2.2 Alternativhypothese

Osteopathie **hat einen** Einfluss auf die Lebensqualität und das Angstbefinden bei einer Patientin mit chronischer Lungensarkoidose.

4. Material und Methoden

Im nun folgenden Kapitel soll auf die Methodik der Studie näher eingegangen werden.

4.1 Patientengeschichte

Die Diagnose „Lungensarkoidose“ wurde bei der Patientin dieser Studie im Januar 1998 durch den Pneumologe Dr. P. Sadler in Luxemburg gestellt. Die Patientin war damals 36 Jahre alt, Nichtraucherin, keine Allergien bekannt und hatte eine positive Familiengeschichte da der Vater ebenfalls an einer Sarkoidose erkrankt war. Sie begab sich am 17 November 1997 wegen einem morgendlichen persistierenden produktiven Husten, einer starken Belastungsdyspnoe und Atemgeräusche in die Hände von Dr. P. Sadler. Außerdem klagte sie über eine starke Müdigkeit. Diese Symptome bestanden seit einigen Monaten. Als Vorgeschichte hatte die Patientin eine afebrile Pneumonie im Mai 1997 und eine Hypothyreoiditis mit medikamentöser Einstellung. Erste klinische Untersuchungen zeigten damals eine normale Lungenauskultation bzw. keine kardio-respiratorischen Dekompensationen. Die Palpation der zervikalen Lymphknoten ergab eine Adenopathie mit einem zwar verschiebbaren, aber deutlich vergrößerten kirschkerngrossen Lymphknoten rechte Seite infraklavikulär. Der Thoraxröntgenbefund vom Oktober 1997, ergab eine retikulo-noduläre Infiltration des rechten oberen Lungenlappens, sowie deutliche Erweiterungen des rechten superioren Mediastinums und Vergrößerungen des inferioren Poles des homo- und heterolateralen Lungenhiliums bei normaler Herzsilhouette. Diese Anomalien stimmen überein mit dem radiologischen Befund von Mai 1997 und zeigen ein deutliches Fortschreiten der Läsionen. Eine Computertomographie (CT) konnte den Befund bestätigen. Die Lungenfunktionsprüfung im Dezember 1997 ergab eine signifikante respiratorische Obstruktion mit wenig funktionell-respiratorischen Zeichen. Die Biopsie von Dezember 1997 zeigte eine nichtverkäsende- granulomatöse- Riesenzelllymphadenitis, was deutlich für eine Sarkoidose sprach. Die anschließende Bronchoskopie unter Lokalanästhesie im November 1997 ergab eine Verengung der Segmentöffnungen des rechten oberen Lungenlappens mit einem Schleimhautödem und einer extrinsischen bronchialen Kompression bei normalem Bronchialbaum. Eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) zeigte eine unspezifische subakute Entzündung. Der Bluttest ergab einen erhöhten Angiotensin converting enzym Wert (ACE-Wert) der sich jedoch noch innerhalb der oberen Grenze bewegte und eine Lymphopenie. Der Tuberkulintest war negativ. Aus den Untersuchungen schlussfolgerte im Januar 1998 der Pneumologe, die Diagnose Lungensarkoidose mit einer Adenopathie des bilateralen

Lungenhiliums sowie des rechtsseitigen zervikomediastinalen Raumes. Der Patientin wurde damals eine inhalatorische Kortikoidtherapie verordnet in Form von „Pulmicort 200 3-0-3“. Ein neuer Throaxröntgenbefund wurde verordnet ein Monat nach der Diagnosestellung und Behandlungsbeginn um die Notwendigkeit einer Therapie einzuschätzen.

Der nächste Arztbesuch folgte im Februar 1998 ein Monat nach Behandlungsbeginn. Es wurde eine weitere Thoraxröntgenaufnahme, sowie ein Blutbild und eine BAL veranlasst. Obwohl die Patientin angab sich besser zu fühlen zeigte zu diesem Zeitpunkt keine der Untersuchungen eine Verbesserung oder Stabilisation der Erkrankung. Die ACE-Werte waren nach wie vor erhöht und die Röntgenbilder zeigten ganz klar ein Verdrängen des rechten Lungenhiliums durch die mediastinalen Lymphknoten. Aufgrund der unveränderten Blutwerte und Röntgenaufnahmen wurde eine zweite BAL veranlasst, die ebenfalls keine positive Veränderung anzeigte. Die Patientin wurde weiterhin mit der inhalierenden Kortikoidtherapie behandelt. Die Krankheit verlief typischerweise in Schüben mit immer wiederkehrenden akuten und stabilen Phasen. Die Patientin berichtet, dass sie täglich Atemübungen, sowie Autogenes Training machte um auch in akuten Phasen eine verbesserte Atemkapazität zu bekommen. Die Atemübungen verbesserte nicht nur die Atmung, sondern wirkte sich auch positiv auf ihr Angstgefühl aus, da sie sich in akuten Phasen fürchtete dem Erstickungstod zu erleiden.

Die Zeitperiode von 1998 bis 2017 wurde von der Patientin nicht weiter dokumentiert da sich die Krankheit ganz typisch entwickelte. Die Patientin suchte ihren Hausarzt im Februar 2017 auf, wegen Symptomen einer Bronchitis, klagte über Reizhusten, sowie leicht produktiven Husten der sich nach einigen Tagen stark steigerte, Druck auf der Brust, Fieber, Müdigkeit, Appetitlosigkeit und starke Hustenanfälle in liegender Position, sowie Atemnot. Wegen ihrer Vorgeschichte wurden die Symptome sofort mit Antibiotika und „Pulmicord“ behandelt; es trat jedoch keine Besserung ein. Daraufhin suchte sie ihren Hausarzt zum zweiten Mal auf der ihr ein anderes Antibiotikum verschrieb sowie „Mucodex“ – ein Arzneimittel das den Bronchialschleim verflüssigt, was die Symptome jedoch auch nicht linderte. Eine leichte Besserung trat dann ein, als die Patientin anfang sich in der frischen Luft zu bewegen (langsame Spaziergänge) und ihre Atemübungen zu machte. Die Luftkapazität sowie die Sauerstoffsättigung waren immer noch nicht intakt. Zwar liess der Reizhusten nach, dafür aber steigerte sich der produktive Husten und die Patientin litt unter weiß bis grünem süßen Auswurf. Die Atemnot bestand weiterhin im Alltag als auch bei Belastung. Die Lebensqualität zu dem Zeitpunkt war deutlich vermindert. Aufgrund der persistierenden Symptome wurde eine Thoraxröntgenaufnahme verordnet. Diese zeigte, dass die Gefässhili betont sind und auf eine Lymphadenopathie schließen lassen, verstärkte Lungengerüstzeichnungen wie bei einer

Lungengerüsterkrankungen aber kein Nachweis eines konfluierenden bronchopneumonischen Infiltrates. Die Patientin wurde aufgrund der Vorgeschichte im April 2017 an den Pneumologe Dr. Wirtz in Luxemburg weitergeleitet um einen möglichen Verdacht eines Sarkoidoseschubes auszuschließen. Anschließend an die bereits veranlassten Röntgenaufnahmen wurde eine Blutuntersuchung gemacht, die erhöhte ACE-Werte zeigte, eine leichte Hyperkalzämie und Entzündungs- sowie Leber- und Nierenwerte die sich in der oberen Norm bewegten. Ein weiteres Röntgenbild im April 2017 zeigt eine minimale rechtseitige persistierende Entzündung der Lungenfissur. Die Lungenfunktionsprüfung ergab eine normale Lungendiffusionskapazität, sowie eine normale Atemfunktion. Schlussfolgern ließ sich dass, im Februar eine Aktivität der Sarkoidose bestand jedoch im April aufgrund der Kortisoneinnahme bei den Untersuchungen keine Rezidive mehr eindeutig diagnostiziert werden konnte. Der Pneumologe überwies die Patientin weiter zu einem Kardiologen der eine minimale Aorteninsuffizienz diagnostizierte.

Die Patientin stammt aus dem eigenen Patientenstamm und kam im März 2017 in die Praxis. Die Behandlung bestand in einer individualisierten Behandlung mit dennoch besonderem Fokus auf die Innervation und Vaskularisation der Lungengewebes um eine bestmögliche Ver- und Entsorgung der Lungen zu garantieren. Da es sich hier um eine individualisierte Behandlung handelt wurden keine spezifischen Techniken benutzt sondern die Patientin wurde nach dem osteopathischen Denken behandelt. Da nach der osteopathischen Philosophie der Mensch als eine Kontinuität betrachtet wird, lässt sich nicht vorraussagen welche Strukturen in Dysfunktion sind und eine Behandlung benötigen. Somit wurde hier die „open box approach“ gewählt.

4.2 Forschungsdesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine kontrollierte Einzelfallanalyse im A-B-A Design. Da es sich bei der Sarkoidose um eine seltene Krankheit handelt würde die Rekrutierung einer größeren Versuchsgruppe ein Problem darstellen. Aus diesem Grunde lassen sich in der angewandten Humanwissenschaft derartige Methoden aus der Forschungspraxis nicht mehr wegdenken (Grünke, 2012). Die Daten werden über zwei validierte Fragebögen erhoben.

4.3 Studiendurchführung/Studienteilnehmer

Die Behandlungen wurden im Rahmen dieser Studie zwischen Februar und Mai 2017 in Luxemburg durchgeführt. Da es sich bei dieser Studie um eine Einzelfallanalyse handelt wurde nur eine Patientin akuiert sowie eine PatienIn als Reserve zurück behalten. Die Rekrutierung

der Patientinnen erfolgt in der Osteopathie Praxis in Luxemburg aus dem eigenen PatientInnenstamm. Das Studiendesign verlangte keine Verblindung und die Patientinnen wurden von mir persönlich vor Studienbeginn über den Studienverlauf und die Intervention aufgeklärt.

4.4 Behandelnde Osteopathin

Sowohl die Aufklärung über den Studienverlauf und die Intervention, die Aushändigung der Einverständniserklärung und der Fragebögen als auch die Durchführung der Intervention erfolgten durch die Autorin der Studie selbst, Sonja Origer, Osteopathin und Studentin an der WSO. Auf die Objektivität der Studie hat dies keinen Einfluss. Die Patientin musste die Fragebögen jeweils nach der Behandlung ausfüllen und sie zur nächsten Behandlung wieder mitbringen sodass die behandelnde Osteopathin die Fragebögen erst nach beenden der Studie einsehen konnte. Da die Patientin den Fragebogen allein ausfüllen musste konnte dieser nicht manipuliert werden.

4.5 Kooperierende Institutionen/ Personen

Die Patientin stammt aus dem eigenen PatientInnenstamm aus der eigenen Praxis in Luxemburg. Es liegt demnach keine Kooperationen mit anderen Institutionen vor. Die Patientin befand sich vor Beginn der Studie in fachärztlicher Behandlung kam aber aus Eigeninitiative zur osteopathischen Behandlung und demnach liegt auch keine Kooperation mit dem behandelnden Facharzt vor.

4.6 Primäre Zielparameter

Die Primären Zielparameter für die vorliegende Studie stellen die „Lebensqualität“ und das „Angstbefinden“ dar. Die Lebensqualität ist bei SarkoidosepatientInnen aufgrund der verminderten körperlichen Belastbarkeit erheblich eingeschränkt. Da es für dies Krankheit bisweilen nur kausale Behandlungsmöglichkeiten gibt in Form von Schmerzlinderung und keine Heilungsmöglichkeit besteht, so spielt das Angstgefühl bei solchen PatientInnen ebenfalls eine wichtige Rolle.

4.7 Materialien

Alle in diesem Kapitel angeführten Materialien sind entsprechend validiert. Zu jedem Behandlungsbeginn wurde eine ausführliche Anamnese mit Hilfe eines Fragebogens erhoben.

4.7.1 Art der Materialien

Die Erfassung der Lebensqualität erfolgt mittels eines standardisierten Fragebogens mit dem Namen: SF(short-form)36-Health Survey (Bullinger et al., 1995). Dieser Fragebogen ist ein standardisiertes und weltweit anerkanntes Messinstrument. (Bullinger et al., 1995). Er besteht aus 36 Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie acht Dimensionen der subjektiven Gesundheit und zwei Summenscores.

Die Erfassung des Angstbefindens erfolgt mittels eines standardisierten Fragebogens mit dem Namen: State-Trait-Angst-Inventar (STAI-S/STAI-T). (Laux et al., 1981).Dieser Fragebogen ist ebenfalls ein standardisiertes, valides und weltweit anerkanntes eingesetztes Messinstrument (Laux et al., 1981). Die Probandin kreuzt bei 20 Items (Angstzustand) unter jeweils vier vorgegebenen Antwortmöglichkeiten das Ausmaß ihrer Zustimmung an:

STAI-S: vierstufige Likertskala: „überhaupt nicht“(1) – „ein wenig“(2) – „ziemlich“(3) – „sehr“(4)

STAI-T: vierstufige Likertskala: „fast nie“(1) – „manchmal“(2) – „oft“(3) – „fast immer“(4)

4.7.2 Validität und Reliabilität (Gold-Standard)

Der SF-36 Health Survey ist ein standardisierter und valider Fragebogen der heutzutage weltweit in über 40 Sprachen übersetzt wurde. Seine Validität und Reliabilität bewies er in Publikationen für über 200 verschiedene Krankheitsbilder, wobei unter anderem Diabetes, Krebserkrankungen, chirurgische Fragestellungen sowie kardiovaskuläre Ereignisse einen großen Anteil der Fälle ausmachen (Ware et al.,1994, 1998, 2000).Ein unbestrittener großer Vorteil ist seine vielseitige und verhältnismäßige Einsetzbarkeit (Ware et al., 1993). Ein weiterer Grund für seine internationale hohe Akzeptanz ist die leicht zu handhabende Durchführbarkeit und Verständlichkeit (Chia et al., 2006; Linde et al., 2008)

Der STAI ist ebenfalls ein standardisierter Fragebogen der für die Reliabilität und Validität weltweit als Messinstrument eingesetzt wird. Er kennzeichnet sich als Fragebogen durch eine gebundene Beantwortung und schriftliche Instruktionen aus .Aus diesem Grund und wegen der vorliegenden Normen kann das Verfahren als objektiv bezeichnet werden hinsichtlich Durchführung, Auswertung und Interpretation (Laux et al.,1981).

4.8 Ein- und Ausschlusskriterien

Da es zu diesem Zeitpunkt keine Studien zu diesem Forschungsthema gibt, wurden alle Ein- und Ausschlusskriterien von der Autorin dieser Studie festgelegt um eine Verzerrung der Studienergebnisse zu verhindern.

Einschlusskriterien

Alle Einschlusskriterien wurden durch eine genaue mündliche Fragestellung im Rahmen einer Anamnese erhoben.

-Chronische Lungensarkoidose mit den vorliegenden Symptomen nach den Kriterien der „American Association of Sarcoidosis And Other Granulomatous Disorders“ (WASOG), (ATS, ERS, WASOG, 1999).

-Das mittlere Erkrankungsalter von Sarkoidosepatienten liegt zwischen dem 20-40 Lebensjahr (Pabst, 2012).

-Keine anderen Lungenerkrankungen bekannt die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse führen könnten.

-Kein Tabakkonsum und auch keine sonstige Schadstoffexposition.

-Keine Einnahmen von Kortikosteroiden zum Zeitpunkt der Intervention wodurch es zu Verzerrungen der Studienergebnisse kommen könnte.

Ausschlusskriterien

Alle Ausschlusskriterien wurden durch eine genaue mündliche Fragestellung im Rahmen einer Anamnese erhoben.

-Entzündliche Prozesse sowie Tumore der Atemwege, da dies Krankheitsbilder sind, die für eine osteopathische Behandlung kontraindiziert sind (ALDO, 2018).

-Keine extrapulmonalen Manifestationen bekannt z.B. in Form einer Haut-Sarkoidose da die osteopathische Behandlung über Hautkontakt erfolgt (Bundesverband Osteopathie e.V., 2013).

-Aktiviertes Asthma bronchiale, aktive Pneumonie, Tuberkulose, chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen, Interstitielle Lungenerkrankungen und Lungenfibrosen - kontraindiziert für osteopathische Behandlungen (ALDO, 2018).

-Kein Vorliegen einer anderen Granulomatose da diese ähnliche Symptome zeigen, welche die Studienergebnisse verzerren könnten.

-Keine Allergien mit pulmonalen Manifestationen bekannt welche die Studienergebnisse verzerren könnten.

4.9 Intervention

Der Probandin werden nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung und Aufklärung über die Intervention die beiden Fragebögen SF-36 und STAI ausgehändigt.

Während der dreiwöchigen Baselinephase werden die Fragebögen zweimal wöchentlich ausgefüllt. Danach erfolgt die dreiwöchige Interventionsphase in der, die Fragebögen nach jeder Behandlung ausgehändigt und bei der nächsten Behandlung dem Therapeuten wieder zurückgegeben werden. Die Behandlung findet zweimal wöchentlich statt, demnach werden zweimal wöchentlich die Fragebögen ausgefüllt. Innerhalb der 3 Wochen finden sechs Behandlungen statt. Die Dauer der Behandlungen beträgt ca. 30-40 Minuten.

4.10 Studienverlauf

Der Behandlungsplan wurde vor Aushändigung der Einverständniserklärung und der Fragebögen genauestens festgelegt. Die Probandin wurde vor der osteopathischen Intervention über den Studienverlauf informiert.

In der dreiwöchigen Baselinephase werden die Fragebögen zweimal wöchentlich von der Patientin ausgefüllt.

Darauf folgt die dreiwöchige Interventionsphase, in der die Patientin zweimal wöchentlich osteopathisch behandelt wird. Nach jeder Behandlung werden der Patientin die Fragebögen ausgehändigt, welche sie zu Hause ausfüllen soll und zur nächsten Behandlung wieder mitbringen muss.

Auf die Interventionsphase folgt eine behandlungsfreie Phase, in der die Patientin wiederum zweimal wöchentlich die beiden Fragebögen ausfüllen muss.

Die Behandlung umfasst sowohl Anamnese, Untersuchung als auch Behandlung, wobei jede einzelne Behandlung ca. 30-40 Minuten dauert. Da es sich um eine individualisierte osteopathische Behandlung handelt, kann man im Voraus nicht sagen welche Strukturen behandelt werden bzw. welche Techniken angewandt werden. Bei jeder Behandlung erhält jedoch die neurovaskuläre Versorgung der Lunge besondere Betrachtung.

4.11 Datenaufbereitung und -analyse

Die Statistische Auswertung wurde von Dr Jean-Philippe Décieux mit Hilfe des SPSS Programm Version 22.0 durchgeführt. Dagegen für die osteopathische Intervention war ausschließlich die Autorin dieser Studie zuständig.

4.11.1 Aufbereitung der Daten

Die gängigste Methode zur Analyse solcher Wirksamkeiten ist die visuelle Inspektion der Veränderungen über ein einfaches Liniendiagramms (Busk& Marascuilo, 1992; Horner et al.,2005). Die Skala des Liniendiagramms für den STAI-Test reicht von 20 (=geringstes Angstepfinden) bis 80 (=maximales Angstepfinden) und die für den SF-36-Test von 0 (=geringste mögliche Lebensqualität) bis 100 (höchst mögliche Lebensqualität). Hier werden die Ausprägungen der interessierenden abhängigen Variable über die Zeit angeschaut und deskriptiv analysiert. Die Beurteilung dieser Entwicklungen ist jedoch in vielen Fällen nicht ganz objektiv. So zeigen beispielsweise Brossart, Parker, Olson und Mahadevan (2006) in ihrer Studie, dass die Interrater-Reliabilitäten, also die Übereinstimmung zwischen den Bewertungen unterschiedlicher Personen, in der Regel zwischen 0,40 und 0,60 schwanken. Der Grund hierfür ist, dass es in der Regel keine allgemein akzeptierten und gut objektivierbaren Bewertungskriterien für die Entwicklungen der spezifischen Variablen, also im Falle diese Studie der Lebensqualität und des Angstbefindens gibt.

Um diesem Problem potentiell fehlender Objektivität zusätzlich gerecht zu werden, wird in dieser Studie auch auf inferenzstatistische Analysen zurückgegriffen. Um die Größe des Behandlungserfolges bzw. das potentielle Ansteigen der Lebensqualität und das potentielle Sinken der Angstepfindung quantifizierbar zu machen wird zusätzlich auf t-Tests zurückgegriffen Dieser Test vergleicht die Mittelwerte der beiden Zielparameter „Lebensqualität“ und „Angstbefinden“ vor und nach der osteopathischen Intervention. Schaut man sich die methodologische Literatur zu quantitativen Einzelfallanalysen an, so liegt das zentrale Problem solcher inferenzstatistischen Analyse in der seriellen Abhängigkeit der Residuen, also solchen „Fehlern“ die bei der Messung ungewollt miterhoben werden. Hierzu gehört z.B. dass die Entwicklung der jeweils im Fokus stehenden abhängigen Variable nicht nur von der Intervention beeinflusst wird, sondern ebenfalls noch von weiteren Faktoren beispielsweise von Gewöhnungseffekten oder Spezifika in der Reaktion der Einzelperson (Borckardt & Nash,2002; Manolov et al., 2010). Dennoch wird in der Literatur dazu geraten, zur Auswertung von Daten aus kontrollierten Einzelfallstudien t-Tests oder Varianzanalysen anzuwenden bei denen die Werte einer einzigen Person aus den einzelnen definierten Phasen

(Baselinephase, Interventionsphase, Maintenance) miteinander verrechnet werden (Huitema, 1985; Kazdin, 1984). Im Rahmen dieser Studie wurden zwei unterschiedliche t-Tests gerechnet, um den Behandlungserfolg zu evaluieren. Eine konventionelle Evaluation, welche den Mittelwert der spezifischen abhängigen Variablen vor der Behandlung mit denen nach der Behandlung vergleicht, sowie ein konservativer Test, der auch die Entwicklung während der Behandlung mit in die Vergleichsbetrachtung aufnimmt und ggf. beispielsweise auch gegenpolige Veränderungen während der Behandlung mit in die Betrachtung mit aufzunehmen, beispielsweise wenn sich die Lebensqualität zwischenzeitlich verschlechtert, nach Abschluss der Intervention aber verbessern würde.

4.11.2 Auswertung der Daten

Bei der Auswertung der Daten wurde hinsichtlich der zwei Fragebögen wie folgt vorgegangen:

Berechnung der Summe des STAI-Testes in Anlehnung an Grimm (2009)

Zur Ermittlung des Rohwertes eines Probanden werden für beide Skalen (sowohl STAI-T als auch STAI-S) getrennt die Summenwerte der jeweils 20 Fragestellungen errechnet. Die Spannweite der möglichen Werte reicht bei beiden Skalen von minimal 20 bis maximal 80. Zur Kontrolle des möglichen Einflusses der Zustimmungstendenz (Jacob, Heinz & Décieux, 2013) bei der Beantwortung des STAI sind einige Feststellungen in Richtung Angst und andere in Richtung Angstfreiheit formuliert. Vor der Bildung des Summenwertes, der das Ausmaß der Angst repräsentieren soll, muss daher eine Inversion derjenigen Feststellungen vorgenommen werden, die in Richtung Angstfreiheit formuliert sind.

Umrechnung: zu summierender Wert = (5-angekreuzter Wert) und betrifft die folgenden Feststellungen:

State-Angstskala (Form X1): 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20.

Trait-Angstskala (Form X2): 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39.

Berechnung der Summe des SF-36

Die Berechnung der Summe des SF-36 erfolgte nach den Bewertungsregeln für die RAND 36-Item Health Survey (Version1.0). Das Scoring ist ein zweistufiger Prozess bei dem zuerst vorcodierte numerische Werte nach dem in einer vorgegebenen Tabelle angegebene Bewertungsschlüssel umkodiert werden. Man beachte, dass alle Punkte so bewertet werden, dass ein hoher Wert einen günstigeren Gesundheitszustand definiert. Zusätzlich wird jeder Gegenstand in einem Bereich von 0-100 bewertet, sodass die niedrigste und höchste mögliche

Punktzahl jeweils 0 und 100 sind. Scores repräsentieren den Prozentsatz der insgesamt möglichen erreichten Punktzahl. In Schritt 2 werden Elemente im gleichen Maßstab gemittelt, um die 8 Skalierungsergebnisse zu erstellen. Skalenwerte repräsentieren den Durchschnitt aller Punkte in der Skala die, die befragte Person beantwortet hat. (www.rand.org/health/surveys_tools/mos/36-items-short-form/scoring.html)

5. Ergebnisse

Im nun folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der vorliegenden Studie dargestellt.

5.1 Interpretation der Ergebnisse des STAI-Fragebogens

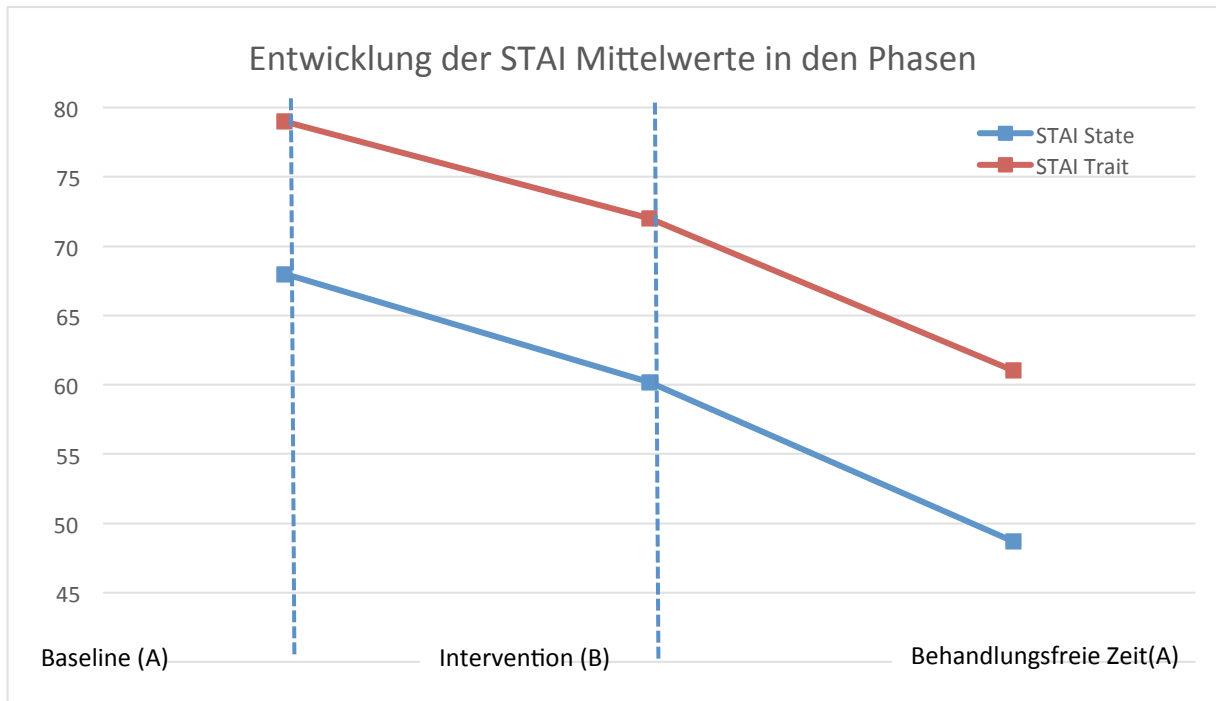


Abbildung 2: Entwicklung und Gegenüberstellung des Angstbefindens anhand der Mittelwerte des STAI-T und STAI-S Fragebogens während den drei Phasen der Studie mittels eines Liniendiagramms. Die Skala reicht von 20 (=geringstes Angstbefinden) bis 80 (= maximales Angstbefinden).

Anhand der visuellen Methode lässt sich die Entwicklung sowie eine Gegenüberstellung der Mittelwerte des STAI-S und STAI-T Fragebogens während der drei Phasen dieser Studie interpretieren. Die Werte der STAI Skala reichen von 80 (= maximales Angstbefinden) bis 20 (=geringstes Angstbefinden).

Zur Entwicklung der STAI-S Mittelwerte lassen sich aus diesem Liniendiagramm herauslesen, dass diese über die Behandlung hinweg deutlich gesunken sind. Der Mittelwert der Baselinephase (A) liegt bei zirka 68 Punkten am Maximum des erreichbaren Scores. Während

der Interventionsphase (B) sinkt der Mittelwert auf zirka 60 Punkte. In der dritten Phase, der behandlungsfreien Zeit (A) sinkt der Mittelwert weiter auf 49 Punkte.

Zur Entwicklung der STAI-T Mittelwerte lässt sich anhand des Liniendiagramms herauslesen, dass diese ebenfalls deutlich gesunken sind. Hierbei liegt der Mittelwert der ersten Phase, der Baselinephase (A), bei zirka 79 Punkten und somit sehr nahe am Maximum. Während der zweiten Phase, der Interventionsphase (B), fällt der Mittelwert auf zirka 72 Punkte. Während der dritten Phase, der behandlungsfreien Zeit (A), ist eine weitere Abnahme des Mittelwertes auf zirka 61 Punkte zu beobachten.

Bei einer Gegenüberstellung der zwei Items lässt sich heraus interpretieren, dass es bei beiden Fragebögen sowohl beim STAI-T als auch beim STAI-S zu einem deutlichen Abfall der Mittelwerte kommt.

Für eine detaillierte Entwicklung der Mittelwerte des STAI Fragebogens siehe Anhang.

5.2 Interpretation der Ergebnisse des SF-36 Fragebogens

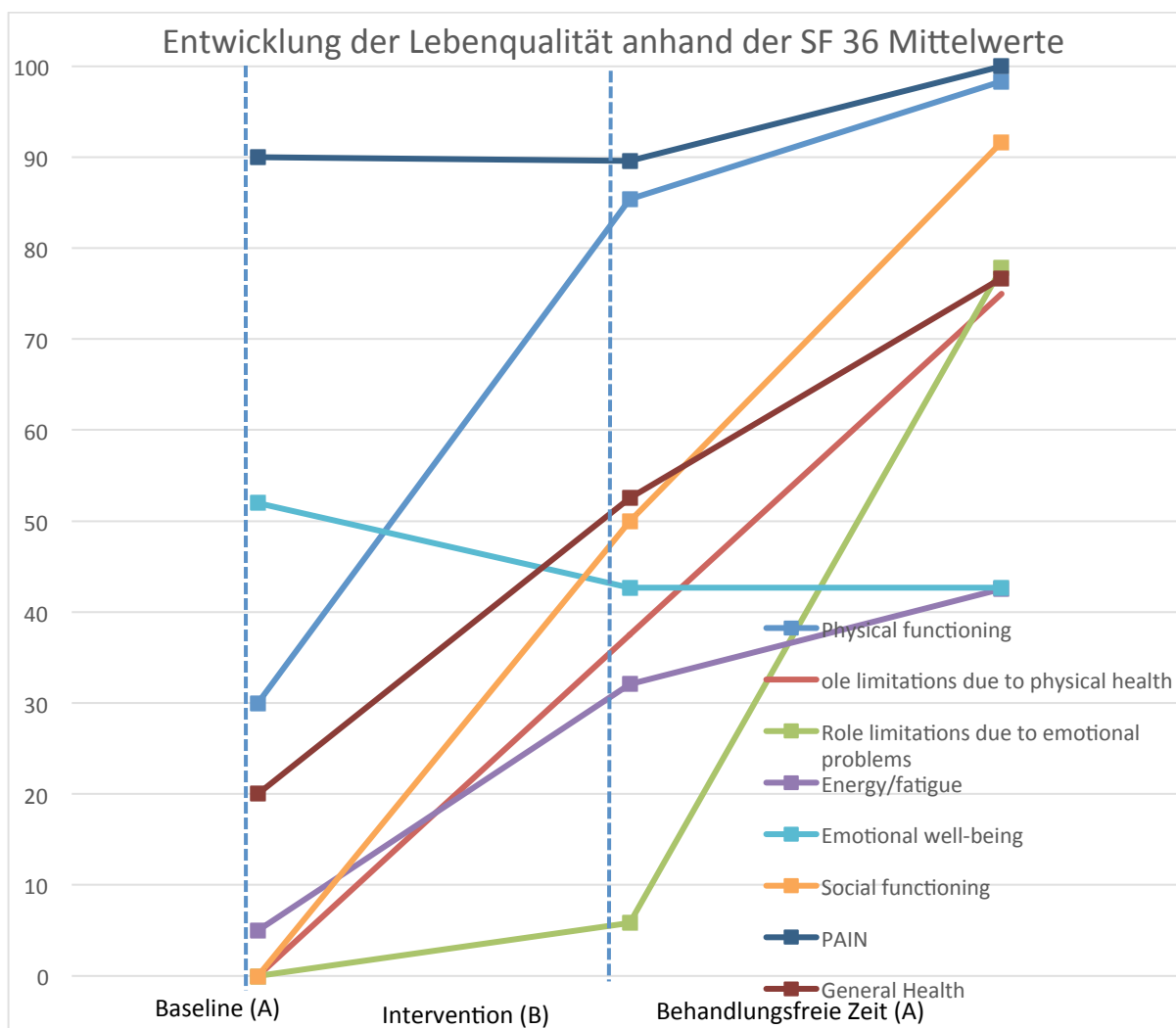


Abbildung 3: Entwicklung der Lebensqualität und Gegenüberstellung der einzelnen Parameter anhand der Mittelwerte des SF-36 Fragebogens während den drei Phasen der Studie mittels eines Liniendiagramms. Die Skala reicht von 0 (=geringst mögliche Lebensqualität) bis 100 (=höchst mögliche Lebensqualität).

Anhand des Liniendiagramms lässt sich die Entwicklung und Gegenüberstellung der Mittelwerte des SF-36 Fragebogens während der drei Phasen dieser Studie interpretieren. Beim SF-36 Fragebogen reichen die Werte auf einer Skala von 0 (=geringst mögliche Lebensqualität) bis 100 (= höchst mögliche Lebensqualität).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die mittels des SF-36 Fragebogens gemessen wird besteht aus 8 Dimensionen. Durch die vorliegende visuelle Methode lassen sich die

Mittelwerte der einzelnen Dimensionen während der drei Phasen dieser Studie gegenüberstellen und miteinander vergleichen.

Die Mittelwerte des „physical functioning“ zeigen eine deutliche Steigung. In der ersten Phase, der Baselinephase (A), liegen die Mittelwerte bei zirka 30 Punkten und steigen in der zweiten Phase, der Interventionsphase (B), auf zirka 86 Punkte. In der dritten Phase, der behandlungsfreien Zeit (A), kommt es zu einer weiteren Steigung auf zirka 99 Punkte. Somit liegt der Mittelwert für dieses Item bei der letzten Messung leicht unter dem Maximum der möglichen Punkte. Die Mittelwerte des „role limitations due to physical health“ liegen in der ersten Phase, der Baselinephase (A) bei 0 Punkte und steigen in der Interventionsphase (B) auf 35 Punkte. In der letzten Phase, der behandlungsfreien Zeit (A), steigt der Mittelwert auf zirka 75 Punkte. Dies zeigt eine deutliche Steigerung für diese Dimension. Die Mittelwerte der Dimension „role limitations due to emotional problems“ steigen von 0 Punkte in der Baselinephase (A) auf 5 Punkte in der Interventionsphase (B). In der dritten Phase, der behandlungsfreien Zeit (A), kommt es zu einer weiteren Zunahme des Wertes auf 78 Punkte. Auch für diese Dimension lässt sich eine bedeutsame Steigerung aus dem Liniendiagramm heraus interpretieren. Für die Dimension „energy/Fatigue“ lässt sich ein Mittelwert von 5 Punkten in der Interventionsphase (A) ermitteln welcher dann in der Interventionsphase (B) auf 32 Punkte ansteigt und in der letzten Phase, der behandlungsfreien Zeit (A), einen Mittelwert von 43 Punkten erreicht. Für die Dimension „pain“ beobachtet man 90 Punkte in der Baselinephase (A) sowie ein Konstanthalten dieses Wertes in der Interventionsphase (B). Während der behandlungsfreien Zeit (A) steigt der Wert auf 100 Punkte und erreicht somit den maximalen Punktescore. Bei der Dimension „general health“ steigt der Wert von 20 Punkte in der Baselinephase (A) auf 52 Punkte während der Interventionsphase (B) und auf 77 Punkte während der behandlungsfreien Zeit (A) an. Der Mittelwert der letzten Dimension „emotional well-being“ liegt in der Baselinephase (A) bei 52 Punkten und fällt in der Interventionsphase (B) auf 42 Punkte sowie in der letzten Phase, der behandlungsfreien Zeit auf 41 Punkte.

Insgesamt kann man mit Hilfe des Liniendiagramms anhand der Mittelwerte des SF-36 Fragebogens für sieben von acht Dimensionen einen positiven Verlauf während der dreiphasigen Studie vermerken. Alle Mittelwerte der sieben Dimensionen zeigen einen deutlichen Punkteanstieg woraus sich interpretieren lässt, dass es zu einer positiven Entwicklung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kommt. Während sich die sieben Dimensionen „physical functioning“, „role limitations due to physical health“, „role limitations due to emotional problems“, „energy/fatigue“, „pain“, „general health“ und „social functioning“ verbessert haben, so ist lediglich die Dimension „emotional well-being“ etwas schlechter geworden. Die visuelle Entwicklung der Veränderungen wurden vom Statistiker Dr. Jean-

Philippe Décieux durchgeführt. Er kam zu dem Ergebnis, dass die Behandlung ein Erfolg auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat.

Für eine detaillierte Entwicklung der Mittelwerte des SF-36 Fragebogens siehe Anhang.

5.3 Interpretation der inferenzstatistischen Analyse

Tabelle 1: Darstellung der „konservativen Messungen“ der Lebensqualität und des Angstbefindens anhand der inferenzstatistischen Analyse. Die Messungen des Angstbefindens und der Lebensqualität sind vergleichbar ab Beginn der Behandlung mit den Messungen vor der Behandlung.

Gruppenstatistiken

	PD	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	t-Wert Signifikanz
STAI State	Vor Behandlung	1	68,00	.	.	1,62
	Ab Behandlung	9	56,33	6,81	2,273	-
STAI Trait	Vor Behandlung	1	79,00	.	.	1,59
	Ab Behandlung	9	68,33	6,36	2,121	-
Physical functioning	Vor Behandlung	1	30,00	.	.	-6,01
	Ab Behandlung	8	91,88	7,03	2,489	***
Role limitations due to physical health	Vor Behandlung	1	,00	.	.	-1,34
	Ab Behandlung	9	50,00	35,35	11,785	-
Role limitations due to emotional problems	Vor Behandlung	1	,00	.	.	-0,73
	Ab Behandlung	6	4095,50	9982,976	4075,533	-
Energy/fatigue	Vor Behandlung	1	5,00	.	.	-3,031
	Ab Behandlung	1	45,00	.	.	**
Emotional well-being	Vor Behandlung	1	52,00	.	.	1,043
	Ab Behandlung	9	42,67	8,48	2,82	
Social functioning	Vor Behandlung	1	,00	.	.	-2,39
	Ab Behandlung	5	60,00	28,50	12,74	**
PAIN	Vor Behandlung	1	90,00	.	.	-0,25
	Ab Behandlung	8	95,00	10,69	3,78	-
General Health	Vor Behandlung	1	20,00	.	.	-2,16
	Ab Behandlung	9	60,56	17,75	5,91	*

***= Signifikanzniveau <.001; **= Signifikanzniveau <.05 und *= Signifikanzniveau <.1; -=keine sign. Unterschiede

Tabelle 2: Darstellung der „konventionellen Messungen“ der Lebensqualität und des Angstbefindens anhand der inferenzstatistischen Analyse. Die Messungen des Angstbefindens und der Lebensqualität sind vergleichbar vor und nach der Behandlung.

Gruppenstatistiken						
	Phase	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	t-Wert Signifikanz
STAI State	Vor Behandlung	1	68,00			29,00
	Nach Behandlung	3	48,67	,577	,333	***
STAI Trait	Vor Behandlung	1	79,00			9,00
	Nach Behandlung	3	61,00	1,732	1,000	**
Physical functioning	Vor Behandlung	1	30,00			-20,50
	Nach Behandlung	3	98,33	2,887	1,667	***
Role limitations due to physical health	Vor Behandlung	1	,00			-2,59
	Nach Behandlung	3	75,00	25,000	14,434	-
Role limitations due to emotional problems	Vor Behandlung	1	,00			-3,50
	Nach Behandlung	3	77,78	19,245	11,111	*
Energy/fatigue	Vor Behandlung	1	5,00			-9,82
	Nach Behandlung	3	42,50	3,307	1,909	***
Emotional being	Vor Behandlung	1	52,00			1,32
	Nach Behandlung	3	42,67	6,110	3,528	-
Social functioning	Vor Behandlung	1	,00			-.11,00
	Nach Behandlung	3	91,67	7,217	4,167	***
PAIN	Vor Behandlung	1	90,00			
	Nach Behandlung	3	100,00	,000	,000	-
General Health	Vor Behandlung	1	20,00			-4,715
	Nach Behandlung	3	76,67	10,408	6,009	**

***= Signifikanzniveau <.001; **= Signifikanzniveau <.05 und *= Signifikanzniveau <.1; -=keine sign. Unterschiede

Schaut man sich die inferenzstatistische Analyse an, so wird deutlich, dass trotz der geringen Fallzahl sogar einige signifikante Effekte der Behandlung gefunden werden konnten. Bei der „konservativen Betrachtung“ die alle Messungen der Angst und der Lebensqualität ab Beginn der Behandlung mit der Messung vor der Behandlung vergleicht, ließen sich bei den Variablen „physical functioning“, „energy/fatigue“, „social functioning“, und „general health“, signifikante

Ergebnisse nachweisen. Anhand dieser Ergebnisse kann man davon ausgehen, dass für die Dimension „physical functioning“ bei einem Signifikanzniveau von <0.001 eine Rest-Irrtumswahrscheinlichkeit von $<0,1\%$ besteht, dass es innerhalb der Studie und dem Test zu Fehlern gekommen sein sollte. Somit besteht eine mehr als 99%ige Wahrscheinlichkeit, dass sich die Lebensqualität für diese Dimension nachhaltig verbessert hat bzw. die Ängste gesunken sind. Für die beiden Dimensionen „energy/fatigue“ und „social functioning“ besteht bei einem Signifikanzniveau von <0.05 eine Rest-Irrtumswahrscheinlichkeit von $<5\%$ und somit eine 95%ige Wahrscheinlichkeit, dass sich die Lebensqualität für diese beiden Dimensionen verbessert hat. Bei der Dimension „general health“ besteht bei einem Signifikanzniveau von <0.1 eine Rest-Irrtumswahrscheinlichkeit von 10% und somit eine 90%ige Wahrscheinlichkeit einer verbesserten Lebensqualität. Jedoch, ist noch hier zu bedenken, dass es sich hierbei um eine konservative Messung handelt, die die Entwicklung der abhängigen Variablen über den gesamten Behandlungszeitraum betrachtet.

Die weniger „konservative Messung“, die sogenannte „konventionelle Methode“ die schlichtweg die Ängste und die Lebensqualität vor und nach der Behandlung miteinander vergleicht kommt noch einmal zu deutlich stärkeren Ergebnissen in Bezug auf die Wirksamkeit der Behandlung und dies sowohl in Bezug auf die Signifikanz der Unterschiede, als auch auf die Quantität der Einflussvariablen die einen signifikanten Einfluss haben. Die Behandlung hat laut dieser Ergebnisse sowohl einen signifikanten Einfluss auf die Angstvariable STAI State und STAI Trait als auch auf folgende fünf der acht Lebensqualitätsbereiche des SF-36 Fragebogen: „physical functioning“, „role limitations due to emotional problems“, „social functioning“, „energy/fatigue“, und „general health“. Mit Hilfe der Tabelle lässt sich für den STAI-S bei einem Signifikanzniveau von <0.001 eine Rest-Irrtumswahrscheinlichkeit von $0,1\%$ feststellen und somit eine 99%ige Wahrscheinlichkeit, dass die Behandlung ein voller Erfolg auf das Angstbefinden hat. Beim STAI-T gilt bei einem Signifikanzniveau von <0.05 eine 95%ige Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Therapie mit einer Rest-Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% . Bei den drei Dimensionen des SF-36 Fragebogens „physical functioning“, „energy/fatigue“ und „social functioning“ lässt sich anhand der Tabelle mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von <0.001 ein 99%iger Therapieerfolg nachweisen. Bei der Dimension „general health“ ergibt sich ein 95%iger Therapieerfolg bei einem Signifikanzniveau von <0.05 . Die Dimension „role limitation due to emotional problems“ zeigt bei einem Signifikanzniveau von <0.1 ein 90%iger Therapieerfolg mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 10% .

6. Diskussion

Die Recherche nach internationaler Literatur erfolgte überwiegend in der Datenbank Pubmed, sowie in weiteren Suchmaschinen. Wie bei jeder Studie war die Recherche nach geeignetem Arbeitsmaterial ein wichtiger erster Schritt vor dem Verfassen dieser Studie, um einen relevanten Einblick in den aktuellen Forschungsstand bezüglich dieses Themas zu bekommen. Bei den vorangegangenen Studien zum Thema Lungensarkoidose fiel auf, dass im groben die Literatur sich sehr ähnelt und wiederholt bzw., die Studien sich ausschließlich auf schulmedizinische Forschung basieren. Fachliteratur, welche auf Alternativmedizin basiert war kaum auffindbar. Aus diesen Fakten ergab sich, dass man immer wieder zurückkehrt, um die Forschungsfrage zu überdenken und somit einen Grundstein legt für zukünftig folgende alternativmedizinische Forschung.

Bei dieser Studie wurde auf eine Einzelfallanalyse im A-B-A Design zurückgegriffen, da es sich bei der Sarkoidose um eine seltene Erkrankung handelt und es im Praxisalltag sehr schwierig, sowie äußerst zeitaufwendig gewesen wäre eine grössere PatientInnenanzahl zu rekrutierend. Dennoch sollten zukünftig weitere osteopathische Studien mit größerer Stichprobengrösse und anderem Studiendesign folgen, um die Aussagekraft zu diesem Thema zu erweitern.

Als Messinstrumente dieser Studie dienten zwei Fragebögen STAI und SF-36. Da es sich hierbei, jedoch um Fragebögen handelt die zwar sowohl psychische als auch physische Fragestellungen großflächig abdecken, jedoch eher auf Langzeitstudien abgestimmt sind sollten zukünftig für weitere Studien andere Fragebögen gewählt werden. So würde es sich anbieten für weitere osteopathische Studien auf den „Sarcoidosis Health Questionnaire“ (SHQ) zurückzugreifen, welcher ebenfalls über eine gute internationale Konsistenz-Reliabilität und Konstruktvalidität verfügt und dabei lediglich auf die drei Dimensionen „daily functioning“, „physical functioning“ und „emotional functioning“ eingeht. Ebenfalls kompatibel für weitere Studien sind der „ St. George’s Respiratory Questionnaire“ (SGRQ) sowie der „the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) questionnaire (11-Item version).

Setzt man diese Studie in Bezug zur Studie von Loos et al. (1997) „Lebensqualität bei Sarkoidose-Deutsche Studie 1997“ so lässt sich erkennen, dass durch die Zusammenarbeit mit der „Deutschen Sarkoidose Vereinigung“ auf eine grössere und selektivere Stichprobe zurückgegriffen werden konnte was für die vorliegende Studie nicht möglich war. Die Ergebnisse der Studie von 1997 zeigten lediglich, dass SarkoidosepatientInnen eine geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie ein mittelschweres Angstbefinden zeigten, was bei der vorliegenden Studie als Ausgangshypothese diente. Die Statistik dieser Studie liefert

signifikante Ergebnisse und das Angstbefinden der Patientin ist durch die osteopathische Behandlung deutlich gesunken wobei die Lebensqualität sich deutlich verbessert hat, was den Erfolg der Osteopathie für diese Studie bestätigt. Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass die Ergebnisse positiv für die Studie ausfallen aber die Ergebnisse auf einem einzigen Fall beruhen. Um generalisierbare Ergebnisse zu bekommen ist es absolut notwendig mehrere Testpersonen in die Studie mit einzubeziehen.

Angesichts der geringen Fallzahl und des gewählten Studiendesigns, schlägt die Autorin dieser Studie vor, mit Ausblick auf Folgestudien ein randomisiertes kontrolliertes Studiendesign zu wählen um somit das höchste Richtmaß der *Evidence Based Medicine* zu erfüllen und die Signifikanz der Studie zu steigern. Dies ist jedoch zeitaufwändiger da ein anderes Studiendesign eine erhöhte Rekrutierung von PatientInnen voraussetzt. In dem Fall kann nicht mehr ausschließlich auf den eigenen PatientInnenkreis zurück gegriffen werden, sondern die Rekrutierung der PatientInnen müsste in dem Fall auch über den Praxiskreis hinaus erfolgen. Da die Studie jedoch in Luxemburg durchgeführt wurde und es für die Sarkoidose in Luxemburg keine Vereinigung gibt, wäre man für die Rekrutierung von PatientInnen auf die Mithilfe von FachärztInnen angewiesen, was wiederum sehr schwierig ist angesichts des instabilen Standes der Osteopathie in der Schulmedizin.

7. Schlussfolgerung

Die eingangs gestellte Forschungsfrage konnte beantwortet und die aufgestellte Hypothese konnte angenommen werden. Die Ergebnisse zeigen, dass es durch eine individualisierte osteopathische Behandlung bei einer Patientin mit chronischer Lungensarkoidose tatsächlich zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu einer Minderung des Angstbefindens kommt. Da die Sarkoidose ein Krankheitsbild darstellt mit unklarer Ätiologie und gering erforschtem Therapieansatz, wird in der Schulmedizin kaum Rücksicht auf Symptome wie Angst und geringe Lebensqualität genommen. Ziel dieser Studie ist es, nicht nur durch die osteopathische Behandlung eine positive Entwicklung der eingangs festgelegten Zielparameter zu bekommen, sondern auch ein allgemeines Umdenken zu erreichen. Dieses Umdenken ist nicht nur für die Sarkoidose wichtig, sondern für jede nicht therapierbare Erkrankung da diese Patienten von einem enormen Leidensdruck begleitet werden. Ideal und wünschenswert wäre es wenn sich zukünftig immer mehr PatientInnen mit solch einer Krankheitsgeschichte osteopathisch bzw. alternativmedizinisch behandeln lassen würden, nicht nur weil man an Hand dieser Studie eine positive Entwicklung feststellen konnte, sondern auch weil es nur so möglich ist den aktuellen Forschungsstand weiterzubringen.

Weitere wichtige Aspekte diese Studie sind, dass nicht nur die PatientInnen unter einem enormen Leidensdruck stehen, jedoch auch das Familien- sowie das Berufsleben beeinträchtigt wird. Die PatientInnen können anhand ihrer körperlichen Beeinträchtigung ihrer Familie nicht mehr so gerecht werden wie vor der Krankheit. Es folgt, dass ein geregeltes Berufsleben nicht mehr möglich ist und die PatientInnen erfahren eine Einschränkung ihrer beruflichen Kapazität. Somit wird schnell klar, dass solche PatientInnen nicht nur aufgrund ihrer Symptome körperlich beeinträchtigt sind, jedoch auch funktionelle Einschränkungen aufgrund der daraus resultierenden verminderten Lebensqualität erfahren. Die Studie steht daher auch unter einem wichtigen sozioökonomischen Aspekt, da diese PatientInnen den Staat durch Arbeitsunfähigkeit (wenn auch nur temporär) hohe Krankengelder kosten. Bei PatientInnen mit fortgeschrittenem Stadium der Sarkoidose folgt eine Invalidenrente. Aus diesen Gründen ist die Studie auch mit wirtschaftlichen Interessen verbunden.

Wie schon in der Diskussion erwähnt wurde die Studie in Luxemburg durchgeführt, wo der momentane Stand der Osteopathie aufgrund der politischen Lage im Rahmen einer Anerkennung sehr schwierig ist. Durch die fehlende Anerkennung und Kostenbeteiligung der Krankenkasse sind die Kosten einer osteopathischen Behandlung recht hoch und nicht für jeden finanzierbar. Somit bleibt die Osteopathie zumindest in Luxemburg eine Therapieform

der zweiten Klasse. Im Falle einer Anerkennung stehen folglich diesem Beruf weitere Türen der Forschung, der Prävention und der Symptomreduzierung bei schulmedizinisch austherapierten PatientInnen auf. Gewusst ist jedoch auch, dass man für eine Anerkennung Studien braucht und man für durchführbare Studien eine Anerkennung braucht da diese meist finanziell und logistisch nicht durchführbar sind. Dennoch hat die Osteopathie im Fachärztekreis ein enorm schwerer Standpunkt da sie hier oft auf Desinteresse, Rivalität und Lobbyismus seitens der Ärzte stößt. Vorrangig sollte auf jeden Fall das Wohl der PatientInnen sein, das jedoch meist vernachlässigt wird. Hier müsste unbedingt ein Umdenken stattfinden da man für weitere Studien mit größerer Fallzahl und anderem Studiendesign für die PatientInnenrekrutierung bei solch seltenen Erkrankungen auf die Mithilfe von SpezialistInnen angewiesen ist. Da eine Kollaboration mit den FachärztInnen für diese Studie nicht möglich war, musste auf eine Einzelfallanalyse zurück gegriffen werden.

Schlussfolgernd lässt sich für diese Studienergebnisse sagen, dass es durch die Osteopathie zu einer positiven Entwicklung der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ und zu einer Minderung des „Angstbefindens“ kommt. Dennoch sind weitere Validitäts- und Reliabilitätsstudien mit größerer Fallzahl und anderem Studiendesign für diese Thematik von Nöten.

Hinsichtlich der Entwicklung der Osteopathie, könnten diese Studienergebnisse ein wichtiger Schritt für die Anerkennung der Osteopathie in der schulmedizinischen Fachwelt darstellen. Für das Wohl der PatientInnen und für die Zukunft der Osteopathie wäre dies erstrebenswert.

Literaturverzeichnis

- American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). (1999). *Statement on Sarcoidosis*. AM J Respir Crit Care Med, 160, 736-755.
- Annema, JT., Veselic, M., Rabe, KF. (2005). *Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnose of sarcoidosis*. Eur Respir J, 25, 405-409.
- Association Luxembourgeoise Des Ostéopathes. (2018). *Indications et contre-indications*. Abgerufen von <http://www.osteopathie.lu/pour-qui-pour-quoi.html>.
- Baughman, RP., Teirstein, AS., Judson, MA. et al. (2001). *Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis*. Am J Respir Crit Care Med, 164, 1885-9.
- Baughman et al. for the ACCESS research team. (2006). *Presenting characteristics as predictors of duration of treatment in sarcoidosis*. Q J Med, 99, 307-315.
- Baughman, RP., Judson, MA. (2011). *A concise review of pulmonary sarcoidosis*. Am J Respir Crit Care Med, 183, 573-81.
- Boeck, C. (1916). *Nochmals zur Klinik und zur Stellung des „benignen Miliarlupoids“*. Arch. Derm. Syph, 121, 707-741.
- Borckhardt, J.J & Nash, M.R. (2002) . *How practitioners (and others) can make scientifically variable contributions to clinical-outcome research using the single-case time-series design*. International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis, 50, 114-148.
- Böttger, D. (1982). *Sarkoidose: Theorie und Praxis*. Leipzig: Johann Ambrosius Barth.
- Bullinger, M. , Kirchberger, I. (1995). *Der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand*. Handbuch für die deutschsprachige Fragebogenversion. Boston: Medical Outcomes Trust.
- Bundesverband Osteopathie e.V. (2013). *Berufsbild Osteopath*. Abgerufen von https://bv-osteopathie.de/up/datei/bvo_berufsbild_osteopath_130901.pdf
- Brossart, D.F., Parker, R.I., Olsen, E.A.& Mahadevan, L. (2006). *The relationship between visual analysis and five analyses in a simple AB-single-case research design*. Behavior Modification, 30, 531-563.
- Busk, P.L. & Marascuilo, L.A. (1992). *Statistical analysis in single-case research: Issues, procedures and recommendations with applications to multiple behaviors*. In T.R Kratochwill &

- J.R. Levin (Eds.), *Single case research design and analysis: New directions for psychology and education* (pp. 159-185). Hillsdale, N J :Lawrence Erlbaum.
- Celada, L.J., Hawkins, C., Drake, WP. (2015). *The etiologic role of infectious antigens in sarcoidosis pathogenesis*. Clin Chest Med, 36, (4), 561-568.
- Chia et al. (2006). *Utility and Validity of the Self-administered SF-36: Findings from an Older Population*. Ann Acad Med Singapore, 35, (7), 461-467.
- Costabel, U., Ohshimo, S., Guzman, J. (2008). *Diagnosis of sarcoidosis*. Curr Opin Pulm Med, 14, 455-461.
- Costabel, U. (2001). *Sarcoidosis: Clinical update*. Eur Respir J Suppl , 32, 56-68 .
- Costabel, U., Teschler, H. (1997). *Biochemical change in sarcoidosis*. Clinical Chest Med., 18,827-842.
- Costabel, U. (1986). *Immunzytologische Untersuchungen an Zellpopulationen der bronchoalveolären Lavage*. Habitationsschrift, Freiburg i. Br.
- Culver, DA., Kavuru, MS & Newman, LS. (2007). *Gene-environment interactions in sarcoidosis: challenge and opportunity*. Clin Dermatol, 25 , 267-275.
- De Vries, J., Drent, M., Van Heck, GL., Wouters, EFM. (1998). *Quality of life in Sarcoidosis: a comparison between members of a patient organisation and a random sample*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung, 15, 183-188.
- Drent, M., Wirnsberger, RM., De Vries, J., Van Dieijen-Visser, MP., Wouters, EFM., Schols, A.M.W.J. (1999). *Association of fatigue with an acute phase response*. Eur Resp J.,(13), 718.
- Drent, M., Lower, EE., De Vries, J. (2012). *Sarcoidosis associated fatigue*. Eur Respir J., 40, 255-263.
- Drent, M., Marcellis R., Lenssen, A. et al. (2014). *Association between physical functions and quality of life in sarcoidosis*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. , 31, 177-128.
- Ebe, Y. et al. (2000). *Proliferative response of peripheral blood cells and levels of antibody to recombinant protein from Probionibacterium acnes DNA expression library in Japanese patients with sarcoidosis*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 17, 256-265.
- Eishi, Y., Suga, M., Ishige, I et al. (2002). *Qualitative analysis of mycobacterial and probionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis* .J Clin Microbiol , 40, 198-204.
- Edmonstone, WM. (1988). *Sarcoidosis in nurses: is there an association?* Thorax, 43, 342-343.

- Ezzie, ME., Crouser, ED. (2007). *Considering an infectious etiology of sarcoidosis*. Clin Dermatol, 25, 259-266.
- Furuya,K., Yamaguchi, E., Itoh,A., et al. (1996). *Deletion polymorphism in the angiotensin I converting enzyme (ACE) gene as a genetic risk factor for sarcoidosis*. Thorax, 777-780.
- Göhl, O., Walker, DJ., Walterspacher, S., Langer, D., Spengler, CM., Wanke, T., Petrovic, M., Zwick, RH., Stieglitz, S., Glöckl, R., Dellweg, D., Kabitz, H-J. (2016). *Atemmuskeltraining: state-of-the-art*. Pneumologie. New York, Stuttgart: Thieme Verlag.
- Grimm, J. (Hrsg). (2009). *State-Traite-Anxiety Inventory nach Spielberger.Deutsche Lang- und Kurzversion- Methodenforum der Universität Wien*. MF-Working Paper.
- Grünke, M. (2012). *Auswertung von Daten aus kontrollierten Einzelfallstudien mit Hilfe von Randomisierungstests*. Empirische Sonderpädagogik, 3, 247-264.
- Grutters ,JC., Van den Bosch, JM. (2006). *Corticosteroid treatment in sarcoidosis*. Eur Respir J, 28, 627-636.
- Hartmann, C. (Hrsg). (2015). *Osteopathische Diagnostik und Therapie. Physiologisch denken-anatomisch handeln*. Pähl: Jolandos Verlag
- Hays, RD. & Shapiro, MF. (1992). *Ein Überblick über generische gesundheitsbezogene Lebensqualität Maßnahmen für die HIV-Forschung*. Quality of Life Research, 1, 91-97.
- Hildebrand, H., Kühn, S. (2012). *Lehrbuch für Heilpraktiker: Innere Medizin (12.Auflage)* . Sersheim: Kreativität und Wissen.
- Hillerdal,G., Frisk, G., Nettelblatt,O., Diderholm, H. (1992). *High frequency of IgM antibodies to coxsackie B virus in sarcoidosis patients and patients with asbestose-related lesions*. Sarcoidosis 9, 39.
- Hillerdal,G., Niou, E., Osterman,K. et al. (1984). *Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study*. Am Rev Respir Dis; 130, 29-32.
- Horner, R.H., Carr, E.G., Halle, J., McGee, G., Odom, S., Wolery, M. (2005). *The use of single-subject research to identify evidence-based practice in special education*. Exeptional Children, 71, 165-179.
- Hours, S., Nunes, H., Kambouchner, M., et al. (2008). *Pulmonary cavitary sarcoidosis: clinico-radiologic characteristics and natural history of a rare form of sarcoidosis*. Medicine Baltimore, 87, 142-151.
- Huitema, B.E. (1985). *Autocorrelation in applied behavior analysis:A myth*. Behavior assessment, 7, 107-118.

- Iannuzzi, MC., Rybicki, BA. (2007). *Advances in the genetics of sarcoidosis*. Proc Am Thorac Soc, 4, (5) , 457-460.
- Izbicki, G., Chavko, R., Banauch, Gl., Berger, Kl., Aldrich, TK., Hall, C., Kelly, KJ., Prezant, DJ., Weiden, MD. (2007). *World Trade Center „sarcoid-like“ granulomatouse pulmonary disease in New York City Fire Department rescue workers*. Chest, 131, 1414-1423.
- Jacob, R., Heinz, A. & Décieux, J.P.P. (2013). *Umfrage-Einführung in die Methoden der Umfrageforschung (3)*. München, Germany: Oldenbourg Wissenschaftsverlag.
- Judson, MA. (2012). *The treatment of sarcoidosis*. Respir Med , 106, 1351-61.
- Kaiser, H.& Kley, HK. (1992). *Cortisontherapie*. Stuttgart, New York: Thieme Verlag.
- Kazdin, A. (1984). Statistical analysis for single-case experimental designs. In M.Hersen & D.H. Barlow (Eds), *Single case experimental designs: Strategies for study behavior change*, (pp. 265-317). New York: Pergamon.
- Kern, D.G., Neill, M.A., Wrenn, DS., Varone, J.C. (1993). *Investigation of a Unique Time-Space Cluster of Sarcoidosis in Firefighters*. AM Rev Respir Dis, 148, 974-980.
- Kirsten, D. & Magnussen, H. (2000). *Sarkoidose up-date 2000*. Großhansdorf: Interpneu Verlag.
- Kummer, F. (2000). Epidemiologie der Sarkoidose. In D. Kirsten & H. Magnussen (Hrsg.), *Sarkoidose Up-date 2000 (33-40)*. Großhansdorf: Interpneu.
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., Spielberger, CD. (1981). *Das State-Trait-Angstinventar*. Hofgreffe Testzentrale: Göttingen.
- Linde et al. (2008). *Health-Related Quality of Life: Validity, Reliability and Responsiveness of SF-36, EQ-15D, EQ-5D, RAQOL and HAQ in Patients with Rheumatoid Arthritis*. The Journal of Rheumatology , 35, (8), 1528-1537.
- Lokhande, S. (2010). *BTNL2-Genanalyse bei Sarkoidose*. Inaugural-Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.
- Loos, U., Petermann, F., Mönch, D., Breuker, D., Kirsten, D. (1997). *Chronische Sarkoidose. Studie zur Erfassung der Lebensqualität und Krankheitsbewältigung.. Abschlussbericht*. Bundesministerium für Gesundheit, Baden-Baden: Normos Verlagsgesellschaft.
- Lüthi, H., Rompen, F.H.M. (2012). *Neurophysiologische Effekte der Spinalen High Velocity Low Amplitude Manipulation sowie deren osteopathische Relevanz*. Veröffentlichte Dissertation, Zentrum für Gesundheitsberufe Tirol GmbH, Lehrgang zur Weiterbildung der Osteopathie.

Lynch, JP., Ma, YL., Koss, MN., (2007). *White ES: Pulmonary Sarcoidosis.*, Semin Respir Crit Care Med, 28, 53-74.

Magoun, H.I.Sr. (2009). *Osteopathie in der Schädelspäre.* Pähl: Jolandos

Marcellis, RG., Veeke, MAF., Mesters, I., et al. (2015). *Does physical training reduce fatigue in sarcoidosis?* Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis., 32, 53-62.

Martinelli, M., Tinelli, C., Kolek, V. et al. (1995). „*The sarcoidosis map*“-a joint survey of clinical and immunogenetic findings in two European countries. AM. J. Respir. Crit Care Med. 152, 557.

Marx, T. (2016). Die viszeralen Behandlungen nach Andrew Taylor Still. *Deutsche Zeitschrift für Osteopathie*, 14 (4), 10-12.

Moller, DR. (2005). Rare manifestations of sarcoidosis. In M.Drent & U. Costabel (Hrsg.), *Sarcoidosis* (233-250). Wakefield: the Charlesworth Group.

Müller-Quernheim. L., Pfeifer. S., Strausz. J. et al. (1991). *Correlation of clinical and immunologic parameters off he inflammatory activity of pulmonary sarcoidosis.* Am Rev Respir Dis., 144, 1322-1329.

Müserrefe, NK., Meral, BG, Burcu, C, Nurdan,K., Haluk,T. (2016). *Effects of insiratory muscle training in subjects with sarcoidosis: A randomized controlled clinical trial.* Resp Care, 61,(4), 483-494.

Newman , LS., Rose, CS, Bresnitz, EA., Rossman, MD., Bernard, J., Frederick, M., Terrin, ML., Weinberger, SE., Moller, DR., McLennan, G., Hunnunghake,G., DePalo, L., Baughman, RP., Iannuzzi, MC., Judson, MA., Rybicki, BA., Cherniack, R.; ACCESS Research Group. (2004). *A case control etiologic study of Sarcoidosis: environmental and occupational risk factors.* AM J Respir Crit Care Med., 170, 1324-1330.

Ohara, K., Judson, MA., Baughman, RP. (2005). Clinical aspects of ocular sarcoidosis. In Drent,M., Costabel, U. (Hrsg.), *Sarcoidosis* (S.188-209). Wakefield: The Charlesworth Group.

Pabst, S., Grohé, C., Skowasch. D. (2012). *Sarkoidose: Pneumologie.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.

Parkes, St.A., Baker, SB., Bourdillon, RE., Murray, C.R.H., Rakshit, M. (1987). *Epidemiology of sarcoidosis in the Isle of Man-1: A case controlled study.* Thorax, 42, 420-426.

Pietinalho, A., Ohmichi, M., Hirasawa, M., Hiraga, Y., Löfroos, AB., Selroos, O. (1999). *Familial sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan- a comparative study.* Respir Med, 93, 408-412.

- Pietinalho, A., Tukiainen, P., Haahtela, T., Person, T., Selroos, O., Finnish Pulmonary Sarcoidosis Group. (2002). *Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function*. Chest, 121, 24-31.
- Prasse, A., (2016). *Diagnose, Differentialdiagnose und Therapie der Sarkoidose*. Dtsch Aerzteblatt, 113, 565-74.
- Rafnsson, V., Ingimarsson, O., Hjalmarsson, I., Gunnarsdottir, H. (1998). *Association between exposure to crystalline silica and risk of sarcoidosis*. Occup Environ Med, 55, 657.
- Schurmann, M., Reichel, P., Muller-Myhsok, B., Schlaak, M., Muller-Quernheim, J., Schwinger, E. (2001). *Results from a genome-wide search for predisposing genes in sarcoidosis*. AM J Respir Crit Care Med, 164, 840-846.
- Sharma, OP., (1983). *Robert William remembered*. J Am Acad Dermatol, 9, 971-976.
- Smith, G., Brownell, I., Sanchez, M et al. (2008). *Advanced in the genetics of sarcoidosis*. Clin Genet, 73, 401-412.
- Spagnolo, P., Du Bois, RM. (2007). *Genetics of sarcoidosis*. Clin Dermatol, 25, 242-249.
- Steward, AL., Sherbourne, C., Hayes, RD. et al. (1992). Zusammenfassung und Diskussion der MOS-Maßnahmen In: AL , Stewart & JE Ware (Hrsg). *Messung der Funktionsweise und des Wohlbefindens: Die Medical Outcome Study Approach* (pp.345-377). NC : Duke University Press.
- Strookappe, B., Saketkoo, LA., Elfferich, M., Holland, A., De Vries, J., Knevel, T., Drent, M. (2016). *Physical activity and training in sarcoidosis: review and experience-based recommendations*. Resp Med, (10), 1057-1068.
- The British Tuberculosis Association, (1967). *Chloroquine in the treatment of sarcoidosis*. Tubercle, 48, 257-272.
- Vagal, AS., Shipley, R., Meyer, CA. (2007). *Radiological manifestations of sarcoidosis*. Clin Dermatol, 25, 312-325.
- Valeyre, D., Prasse, A., Nunes, H., Uzunhan, Y., Brillet, PY., Müller-Quernheim, J. (2014). *Sarcoidosis*. The Lancet, 383, 1155-1167.
- Ware, JE. & Sherbourne, CD. (1992). *Die MOS-36-Item Kurzform Health Survey (SF-36): I. Konzeptioneller Rahmen und Artikelauswahl*. Medical Care, 30, 473-483.
- Ware, J.E., Kosinski, M., Keller, S.D. (1994). *SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A Users' Manual*. Boston: The Health Institute.

Ware, J.E. & Gandek, B. (1998). *Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project*. JCE, 51, (11), 903-9012.

Ware, J.E. (2000). *SF-Health Survey Update*. Spine, 2, (24), 3130-3139.

Wrinsberger, RM., De Vries, J., Breteler, MHM., Van Heck, GL., Wouters, EFM., Drent, M. (1998). *Evaluation of quality of life in sarcoidosis patients*. Respir Med, 92, 750-756.

Ziegenhagen, MW., Rothe, M., Schlaak, M. et al.(2003). *Bronchoalveolar and serologic parameters reflecting the severity of newly diagnosed pulmonary sarcoidosis*. Eur Respir J. 21, 407-413.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Darstellung der „konservativen Messungen“ der Lebensqualität und des Angstbefindens anhand der inferenzstatistischen Analyse. Die Messungen des Angstbefindens und der Lebensqualität sind vergleichbar ab Beginn der Behandlung mit den Messungen vor der Behandlung.

Seite 47

Tabelle 2 - Darstellung der „konventionellen Messungen“ der Lebensqualität und des Angstbefindens anhand der inferenzstatistischen Analyse. Die Messungen des Angstbefindens und der Lebensqualität sind vergleichbar vor und nach der Behandlung.

Seite 48

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Internationale Stadieneinteilung der Sarkoidose nach Costabel (2001) und schematischer Darstellung der Röntgenbildveränderung (in Anlehnung an: Kirsten & Magnussen, 2000).

Seite 19

Abbildung 2 : Entwicklung und Gegenüberstellung des Angstbefindens anhand der Mittelwerte des STAI-T und STAI-S Fragebogens während den drei Phasen der Studie mittels eines Liniendiagramms. Die Skala reicht von 20 (=geringstes Angstbefinden) bis 80 (= maximales Angstbefinden).

Seite 42

Abbildung 3 : Entwicklung der Lebensqualität und Gegenüberstellung der einzelnen Parameter anhand der Mittelwerte des SF-36 Fragebogens während den drei Phasen der Studie mittels eines Liniendiagramms. Die Skala reicht von 0 (=geringste möglichste Lebensqualität) bis 100 (=höchst möglichste Lebensqualität).

Seite 44

Abkürzungsverzeichnis

ACCESS	A Case Control Etiologic Study
ACE	Angiotensin Converting Enzym
ATS	American Thoracic Society
A.T. Still	Andrew Taylor Still
BAL	Bronchoalveolare Lavage
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
BTNL 2	Butyrophilin-like 2 Gen
CCR2	Chemokin-Rezeptor-2
CD4	cluster of differentiation 4
CD8	cluster of differentiation 8
CES-D	the Center for Epidemiologic Studies Depression Questionnaire
CMV	Zytomegalie-Virus
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBUS	Endobronchialer Ultraschall
EBV	Epstein-Barr-Virus
ERS	European Respiratory Society
F-FDG-PET	Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
HACT	Hochauflösende Computertomographie
HLA	Human Leukocyte Antigen
HLA-DRB	Klasse II Human Leukocyte Antigen
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M

IMT	Inspiratorisches Muskeltraining
IL-1	Interleukin-1
J.M. Littlejohn	John Martin Littlejohn
Kb	Kilo-Basenpaar
MHC	Major Histocompatibility Complex
MRT	Magnetresonanztomographie
NRAMP-1	Makrophagen-Protein-1-Gen
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RNA	Ribonukleinsäure
RS-Virus	Respiratorisches Syncytial Virus
SF-36	36-Item Short Form questionnaire
SHQ	Sarcoidosis Health Questionnaire
sIL-2R	löslicher Interleukin-2-Rezeptor
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
STAI-S/STAI-T	State-Trait-Angst-Inventar
TBB	Transbronchiale Lungenbiopsie
TBLB	Transbronchiale Lungenbiopsie
TBNA	Transbronchiale Nadelaspiration
TFCO	Transferfaktor für Kohlenmonoxid
TGF-b	Transforming growth factor-b
TH1 Phänotyp	T-Helferzelle-1 Phänotyp
TH2 Phänotyp	T-Helferzelle-2 Phänotyp
TLR-4	Toll Like Rezeptor
TNF-a	Tumornekrosefaktor-a
WASOG	World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders
WSO	Wiener Schule für Osteopathie

Anhang A

Einverständniserklärung

zur Teilnahme an der Wissenschaftlichen Studie

Möglicher Erfolg einer individualisierten osteopathischen Behandlung für die Lebensqualität und das Angstbefinden bei einer Patientin mit einer chronischen Lungensarkoidose.

Ich wurde vor Teilnahme an der Studie über den Studienverlauf, Inhalt und Intervention aufgeklärt und informiert. Außerdem hatte ich ausreichend Gelegenheit, Fragen (z. B. zu Inhalt, Ziel, Verlauf und Risiken) zu stellen.

Ich erkläre mich damit einverstanden, an der Studie teilzunehmen. Meine Teilnahme erfolgt freiwillig.

Ich weiß, dass ich die Möglichkeit habe, meine Teilnahme an dieser Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen abubrechen, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Datenschutzklausel:

Ich erkläre, dass ich mit der im Rahmen der Studie erfolgenden Aufzeichnung von Studierendaten und ihrer Verwendung in pseudo- bzw. anonymisierter Form einverstanden bin.

(Ort, Datum)

Unterschrift des Teilnehmers

(Ort, Datum)

Unterschrift des Teilnehmers

Anhang B

Anamnesebogen zur Erstbehandlung

Name: Vorname

Geburtstag:

Anamnesedatum:

Beruf:

Hauptsymptome:

-Husten, Druck auf der Brust, Atemnot, Belastungsdyspnoe?:

-Seit wann bestehen die Symptome? :

-Wie lange dauern die Symptome an, sind die Symptome konstant? :

-Wurde die Symptome besser, schlechter oder unverändert ? :

-Durch welche Maßnahmen zeigte sich eine Veränderung? :

- Weitere Schmerzen?:

-Wurden dazu schon Untersuchungen gemacht und wenn ja welchen? :

-Müdigkeit/ Schlaf:

-vorangegangene Erkrankungen der Atemwege:

-Wann war der letzte Schub und wann war die letzte Untersuchung beim Spezialisten?:

Sonstiges:

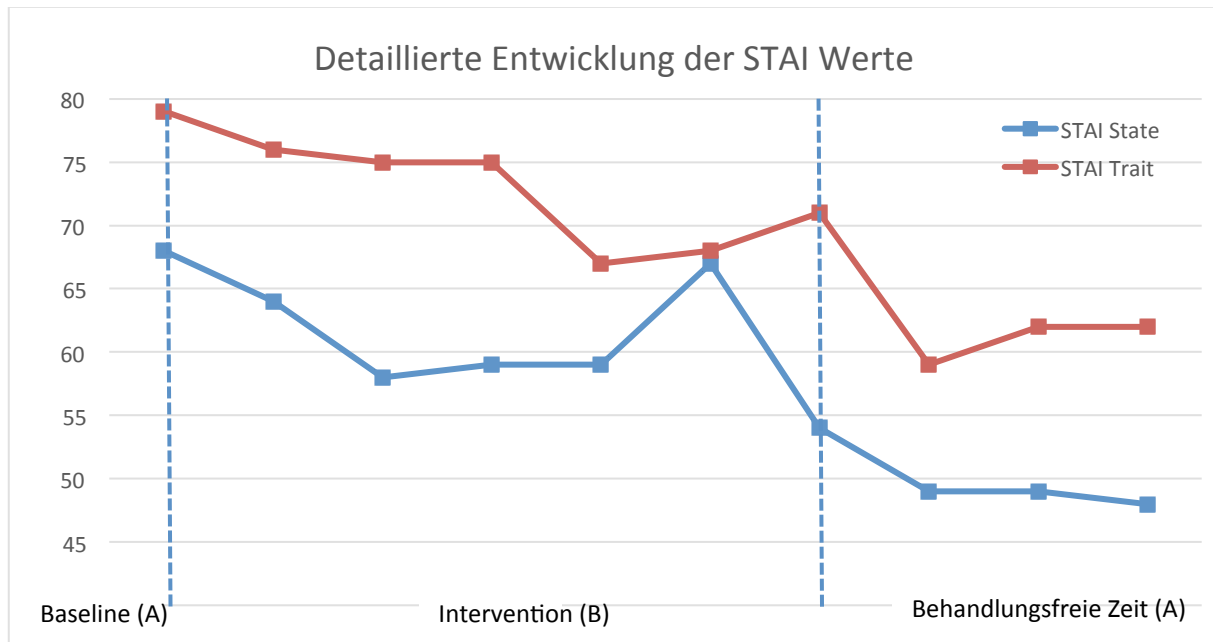
Rauchen, Sport, Bewegung, Schlaf, Verdauung, Medikamenteneinnahme, vorangegangene Operationen, Allergien

Wie beschreiben Sie ihre Lebensqualität? :

Wie beschreiben Sie ihr Angstbefinden? :

Anhang C

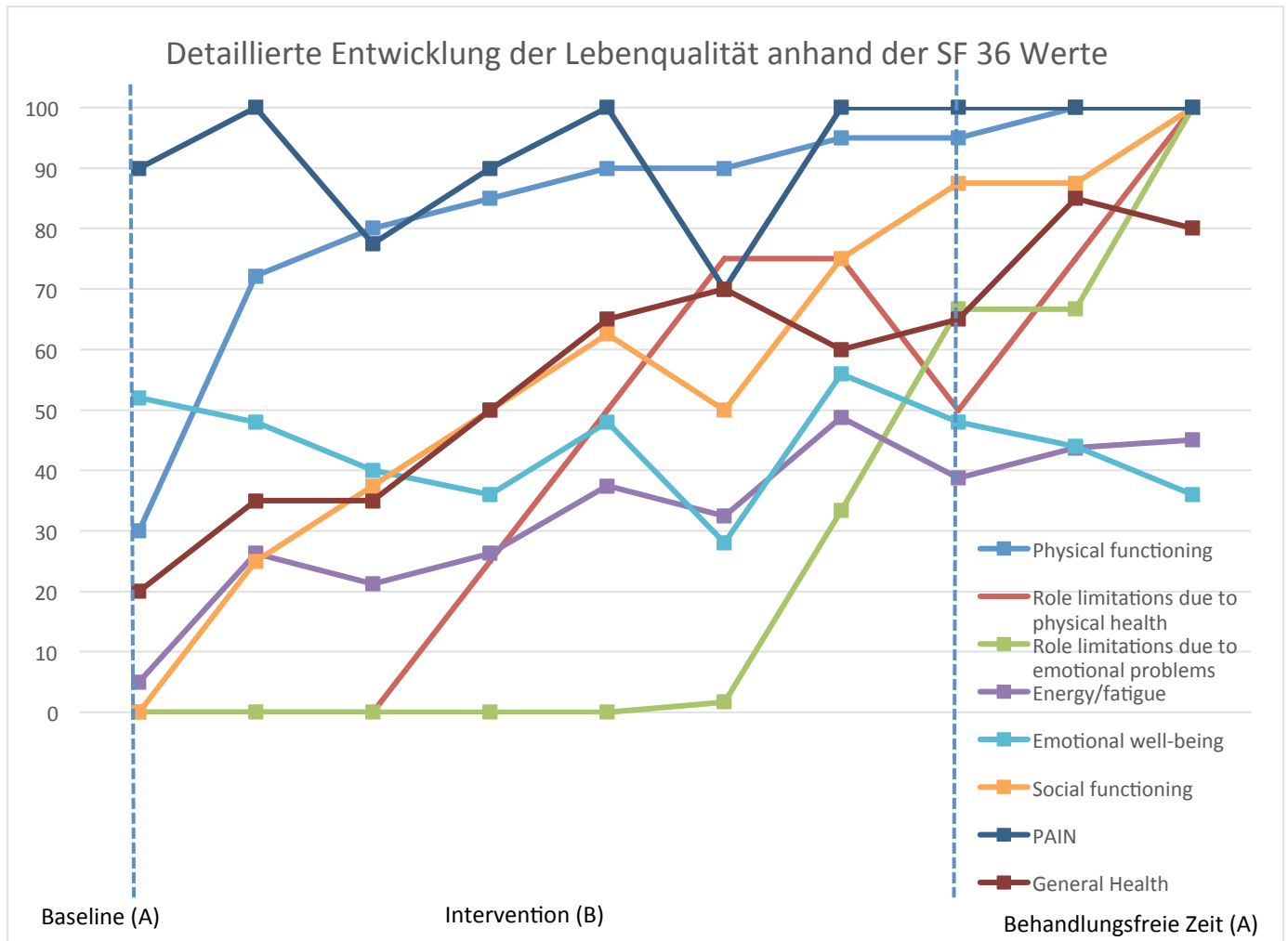
Detaillierte Entwicklung der Mittelwerte des STAI Fragebogens



Die STAI Skala kann Werte von 80 (= maximale Intensität der Angst) bis 20 (= geringste Intensität der Angst) annehmen.

Anhang D

Detaillierte Entwicklung der Mittelwerte des SF-36 Fragebogens



Die SF-36 Skala kann Werte von 0 (=geringste mögliche Lebensqualität) bis 100 (höchste mögliche Lebensqualität) annehmen.

