

H. Schweisfurth<sup>1</sup>  
C. Kieslich<sup>1</sup>  
N. Satake<sup>2</sup>  
R. Loddenkemper<sup>3</sup>  
N. Schönfeld<sup>3</sup>  
I. Mäder<sup>4</sup>  
D. Treutler<sup>4</sup>  
W. Matthiessen<sup>5</sup>  
C. Schmidt<sup>5</sup>  
P. Leonhardt<sup>6</sup>  
G. Siemon<sup>7</sup>  
N. deWall<sup>8</sup>  
U. Gereke<sup>1</sup>  
U. Costabel<sup>2</sup>

## Wie werden interstitielle Lungenerkrankungen in Deutschland diagnostiziert?

Ergebnisse des wissenschaftlichen Registers zur Erforschung von interstitiellen Lungenerkrankungen („Fibroseregister“) der WATL

*How are interstitial lung diseases diagnosed in Germany?*

*Results of the scientific registry for the exploration of interstitial lung diseases (“Fibrosis registry”) of the WATL*

### Zusammenfassung

Zur Erfassung interstitieller Lungenerkrankungen wurden im Zeitraum von 1995 bis 1999 Fragebögen von niedergelassenen Pneumologen und pneumologischen Krankenhausabteilungen ausgewertet. Insgesamt wurden in das vorliegende Register 1142 Patienten (579 männlich, 563 weiblich, Durchschnittsalter 51,1 ± 15,3 Jahre, Sarkoidose, n = 511, exogen-allergische Alveolitis, n = 145, idiopathischen Lungenfibrose n = 308, Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) n = 93, andere n = 85) aufgenommen. Bezogen auf das mittlere Durchschnittsalter trat die Sarkoidose in der 4. Dekade und die idiopathische Lungenfibrose in der 6. Dekade am häufigsten auf. Bei allen Erkrankungen stand zur weiterführenden Diagnostik im Vordergrund die Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage und transbronchialer Biopsie. Auffallend war in allen Krankheitsgruppen der noch geringe Einsatz der hochauflösenden Computertomographie des Thorax. Abgesehen von der Diagnosegruppe der BOOP lagen bei Frauen und Männern die Nichtraucheranteile deutlich über dem nach dem bundesdeutschen Durchschnitt errechneten Wert.

### Abstract

From 1995 to 1999 we evaluated questionnaires sent by pulmonologists and departments of pulmonology in order to register interstitial lung diseases. On the whole 1142 patients (579 males, 563 females, mean age 51.1 ± 15.3 years, sarcoidosis, n = 511, extrinsic allergic alveolitis, n = 145, idiopathic pulmonary fibrosis, n = 308, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), n = 93, others, n = 85) were recorded in the registry. With reference to the mean age sarcoidosis occurred most frequently in the fourth decade and idiopathic pulmonary fibrosis in the sixth decade. In all these diseases bronchoscopy with bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy was predominantly used for further diagnosis. It was striking that high-resolution computed tomography of the thorax was still rarely used when diagnosing these diseases. Apart from the group with BOOP the number of non-smokers in men and women was decisively higher than the average of the population of Germany.

### Institutsangaben

<sup>1</sup>III. Medizinische Klinik – Pneumologie – Carl-Thiem-Klinikum, Akademisches Lehrkrankenhaus der Humboldt-Universität zu Berlin (Charité), Cottbus

<sup>2</sup>Abt. Pneumologie/Allergologie, Ruhrlandklinik, Essen

<sup>3</sup>Krankenhaus Zehlendorf, Bereich Heckeshorn, Berlin

<sup>4</sup>Zentralklinikum Bad Berka GmbH, Bad Berka

<sup>5</sup>Fachkrankenhaus Coswig, Coswig

<sup>6</sup>Robert Koch Klinik, Leipzig

<sup>7</sup>Klinik für Erkrankungen der Atmungsorgane, Donaustauf

<sup>8</sup>Nordwest-Krankenhaus Sanderbusch, Sande

### Anmerkung

Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) in der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP).

Diese Studie wurde unterstützt von der Schering AG, Pharma Deutschland.

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Hans Schweisfurth · III. Medizinische Klinik · Pneumologie · Carl-Thiem-Klinikum · Akademisches Lehrkrankenhaus der Humboldt-Universität zu Berlin (Charité) · Thiemstr. 111 · 03048 Cottbus · E-mail: H.Schweisfurth@CTK.de

**Eingereicht:** 20. April 2003 · **Nach Revision angenommen:** 11. Juni 2003

### Bibliografie

Pneumologie 2003; 57: 373–382 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

## Einleitung

Unter der Bezeichnung interstitielle Lungenerkrankung werden heute sehr heterogene Erkrankungen des Lungenparenchyms zusammengefasst, denen eine Beteiligung des Lungeninterstitiums am Krankheitsprozess gemeinsam ist. Große Probleme bereiten diese Erkrankungen durch ihre mannigfaltige und teilweise unverstandene Ätiologie bei der Diagnostik und Therapie [14].

Vor diesem Hintergrund gelang es in Deutschland 1995, gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie sowie mit Drittmitteln das „Fibrose-Register“ in der Wissenschaftlichen Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenkrankheiten (WATL) einzurichten. Es stellte erstmals für die gesamte Bundesrepublik eine Erfassungsmöglichkeit für Lungengerüsterkrankungen unterschiedlichster Genese dar. Das Ziel des Registers war es, Daten zur Patientenstruktur, Diagnostik, dem klinischen Bild und möglichen ätiopathogenetischen Faktoren zu erfassen und auszuwerten. Eine Zwischenauswertung unter der Berücksichtigung der 1995 gemeldeten Fälle ist bereits erfolgt [27,31]. Zwischenzeitlich haben auch andere Fachgesellschaften und Arbeitsgruppen Statements zur Diagnostik, Therapie und Erforschung von interstitiellen Lungenerkrankungen herausgegeben [1,2,10].

## Material und Methode

Zur Erfassung interstitieller Lungenerkrankungen wurden im Zeitraum von 1995 bis 1999 Fragebögen an niedergelassene Pneumologen und pneumologische Krankenhausabteilungen in Deutschland verschickt. Die Evaluation umfasst die anonymisierten Daten der Patienten (Geburtsdatum, Geschlecht und Initialen), die Diagnosen nach ICD 9 und das Datum der Erstdiagnose. Im Folgenden wurde die Diagnosefindung und -sicherung mittels invasiver Diagnostik (bronchoalveoläre Lavage, transbronchiale Biopsie, Thorakoskopie, Thorakotomie, Mediastinoskopie), durchgeführter radiologischer Maßnahmen (Röntgen des Thorax, Computertomographie, hochauflösende Computertomographie) und Funktionsuntersuchungen (Spirometrie, Blutgasanalyse in Ruhe und bei Belastung, Ganzkörperplethysmographie, CO-Transfer, EKG, Echokardiographie, Rechtsherzkatheter) abgefragt. Das klinische Erscheinungsbild der Erkrankung wurde durch die Erfassung weiterer Organbeteiligungen (Haut, Niere, Gelenke, Auge, Herz, ZNS, Leber, oberer Respirationstrakt, sonstige Organe) sowie der Beschwerden (Husten, Auswurf, Ruhedyspnoe, Belastungsdyspnoe, Fieber) und der klinischen Befunde (Knistern, Rechtsherzbelastung, Trommelschlegelfinger, Zyanose, Löfgren-Syndrom) ermittelt. Es folgten Daten über das Rauchverhalten sowie über die Wohnverhältnisse und besondere Freizeitaktivitäten. Schließlich wurde nach dem Befund und dessen Risikofaktoren gefragt.

## Ergebnisse

Insgesamt wurden in das vorliegende Register 1142 Patienten aufgenommen (Tab. 1). Es handelte sich um 511 Patienten mit einer Sarkoidose (44,7%), 145 mit exogen-allergischer Alveolitis (EAA) (12,7%), 308 mit einer idiopathischen Lungenfibrose (IPF) (27,0%), 93 mit einer Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) (8,1%) und 85 (7,4%) mit anderen interstitiellen Krankheitsbildern, die nach ICD-9 eingruppiert wurden: 446,4 (M. Wegener, n = 5), 501.0 (Asbestose, n = 19), 502.0 (Pneumokoniose durch sonstige Kieselsäuren oder kiesel-saure Salze, n = 11), 503.0 (Pneumokoniose durch Einatmung von anderem anorganischem Staub, n = 6), 507.1 (Pneumonien durch Eindringen von Öl und Essenzen durch die oberen Luftwege, n = 1), 508.0 (akute pulmonale Manifestationen durch Bestrahlung, n = 5), 516.0 (alveoläres Lungenproteinose-Syndrom, n = 10), 516.1 (idiopathische pulmonale Häm siderose, n = 7), 517.0 (rheumatoide Lunge, n = 14), 517.1 (rheumatoide Pneumonie, n = 1), 517.2 (Lungenbeteiligung bei System sklerose, n = 6).

## Altersstruktur

Das Durchschnittsalter ( $\pm$  SD) des Gesamtkollektivs lag bei 51,1  $\pm$  15,3 Jahren (Minimum 11, Maximum 88 Jahre) (Tab. 1). Die Patienten mit Sarkoidose waren mit 43,5 Jahren deutlich jünger (Abb. 1). Die Altersverteilung ergab bei der Sarkoidose bei den

Tab. 1 Altersstruktur des Gesamtkollektivs. Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov

Diagnosegruppen	n	$\bar{x}$ -Alter (Jahre)	$\pm$ SD (Jahre)	min (Jahre)	max (Jahre)	Kolmogorov-Smirnov p
Sarkoidose	511	43,5	14,0	19	78	< 0,001
exogen-allergische Alveolitis	145	52,6	13,5	11	81	= 0,018
idiopathische Lungenfibrose	308	61,2	11,6	27	88	= 0,115
BOOP	93	52,4	15,6	22	81	= 0,372
sonstige	85	55,6	13,5	16	88	= 0,376
insgesamt	1142	51,1	15,3	11	88	< 0,001

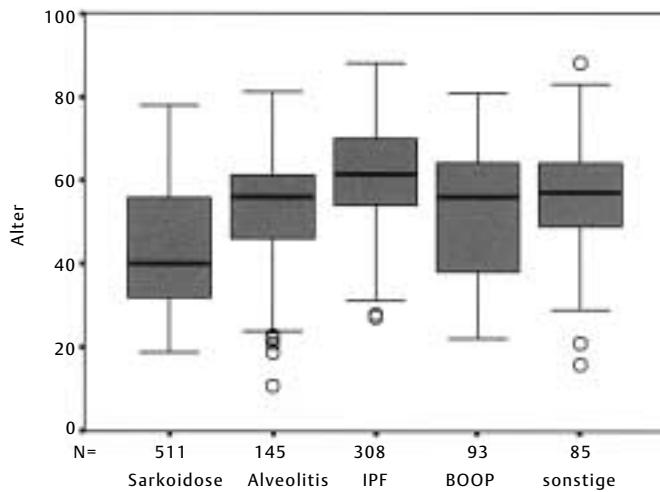


Abb. 1 Boxplot der Altersverteilung innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen (Median, 25. und 75. Perzentil, Minimum, Maximum, 0 Ausreißer).

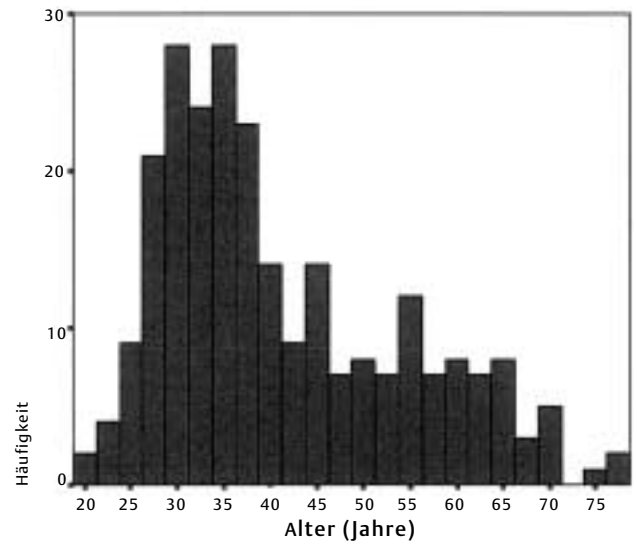


Abb. 2 Altersverteilung der Männer bei Sarkoidose (n = 251).

Männern eine Kumulierung vom 25. bis 35. Lebensjahr (Abb. 2). Bei den Frauen dagegen wurden zwei Altersgipfel zwischen dem 25. und 45. sowie dem 55. und 60. Lebensjahr beobachtet (Abb. 3).

Die Altersschichtungen der Gesamt- und der Teilkollektive zeigten signifikante Abweichungen von der Normalverteilung im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest. Hiervon ausgenommen waren die IPF- und BOOP-Erkrankten sowie die Gruppe der sonstigen Fälle und die Untergruppe der männlichen EAA-Patienten, welche sich mit hinreichender Signifikanz als normalverteilt erwiesen (Tab. 1, 2 u. 3). Die Sarkoidosepatienten waren signifikant jünger und die IPF-Patienten signifikant älter als die Patienten in den übrigen Diagnosegruppen.

### Geschlechtsverteilung

Die 1142 Patienten des Registers verteilen sich auf 579 Männer (50,7%) und 563 Frauen (49,3%) (Unterschied  $\chi^2$ -Test: n.s.) (Tab. 2 u. 3). In den Untergruppen der Sarkoidose- bzw. der BOOP-Fälle konnten ebenso keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechtsverteilung bei 251 Männern vs. 260 Frauen bzw. 42 Männern vs. 51 Frauen ermittelt werden. Signifikante Unterschiede fanden sich jedoch bei EAA-Patienten mit 54 Männern und 91 Frauen ( $\chi^2$ -Test:  $p < 0,01$ ), den IPF-Erkrankten mit 176 Männern und 132 Frauen ( $\chi^2$ -Test:  $p < 0,05$ ) und den sonstigen Fällen mit 56 Männern und 29 Frauen. Eine signifikante Abweichung der Altersschichtung zwischen den beiden Geschlechtern war nur bei den Sarkoidosepatienten mit Frauen in den höheren Altersgruppen festzustellen (Mann-Whitney-Test,  $p < 0,001$ ). In den übrigen vier Krankheitsgruppen waren Männer und Frauen in den einzelnen Altersklassen demgemäß gleich häufig erkrankt.

### Klinik

Im Gesamtkollektiv wurden als extrapulmonale Organbeteiligung insgesamt am häufigsten die Haut (n = 53 Patienten) und die Gelenke (n = 77 Patienten) registriert. Es folgen mit größerem Abstand die Leber (n = 18), Augen (n = 14), oberer Respirations-trakt (n = 11), Herz (n = 10), Nieren (n = 5), ZNS (n = 3) und sonsti-

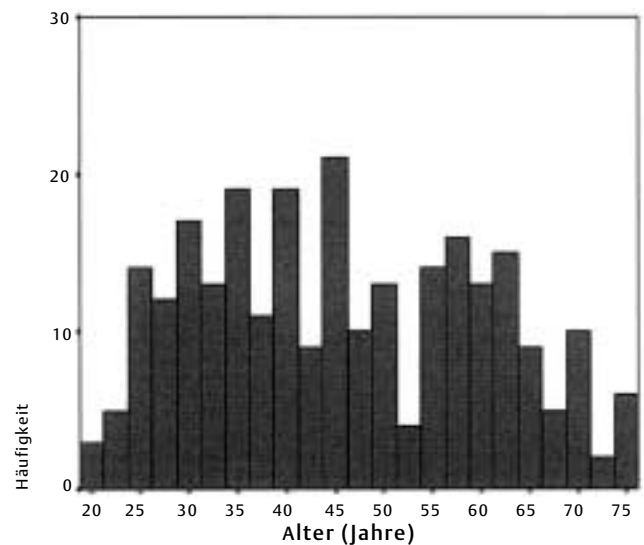


Abb. 3 Altersverteilung der Frauen bei Sarkoidose (n = 260).

ge Organe (n = 45), hierunter war am häufigsten eine Manifestation an den lymphatischen Organen (n = 19).

Signifikant häufig fanden sich extrapulmonale Beteiligungen bei den Sarkoidoseerkrankten bezüglich der Haut (n = 44,  $p < 0,001$ ), Gelenke (n = 45,  $p < 0,001$ ), Augen (n = 13,  $p < 0,01$ ) und Leber (n = 16,  $p < 0,01$ ). In den übrigen Diagnosegruppen trat eine extrapulmonale Organbeteiligung in sehr geringer Anzahl auf. Eine signifikante Bevorzugung des weiblichen Geschlechts fand sich bezüglich der Gelenkbeteiligung bei IPF (Männer: 1 von 175; Frauen 7 von 125;  $p < 0,05$ ) und bei den sonstigen Erkrankungen (Männer: 3 von 53; Frauen 9 von 20;  $p < 0,01$ ).

Unter den Angaben zu Beschwerden und Befunden dominierten Husten (n = 709) und Belastungsdyspnoe (n = 679), mit Abstand gefolgt von Knistern bei der Auskultation (n = 391), Auswurf (n = 280), Fieber (n = 146) und Ruhedyspnoe (n = 127). Eine

Tab. 2 Altersstruktur der männlichen Patienten. Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov

Diagnosegruppen	n	x-Alter (Jahre)	± SD (Jahre)	min (Jahre)	max (Jahre)	Kolmogorov-Smirnov p
Sarkoidose	251	41,2	13,1	19	78	<0,001
exogen-allergische Alveolitis	54	52,2	13,1	26	81	= 0,659
idiopathische Lungenfibrose	176	61,1	11,3	31	88	= 0,264
BOOP	42	52,6	16,8	22	80	= 0,544
sonstige	56	55,1	13,6	16	88	= 0,739
insgesamt	579	50,4	15,5	16	88	<0,001

Tab. 3 Altersstruktur der weiblichen Patienten. Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov

Diagnosegruppen	n	x-Alter (Jahre)	± SD (Jahre)	min (Jahre)	max (Jahre)	Kolmogorov-Smirnov p
Sarkoidose	260	45,8	14,4	19	76	<0,05
exogen-allergische Alveolitis	91	52,8	13,8	11	76	<0,05
idiopathische Lungenfibrose	132	61,5	12,1	27	85	= 0,378
BOOP	51	52,3	14,7	23	81	= 0,818
sonstige	29	56,4	13,3	21	83	= 0,832
insgesamt	563	51,8	15,1	11	85	<0,001

Tab. 4 Klinische Symptome und Befunde

	Sarkoidose		exogen-allergische Alveolitis		idiopathische Lungenfibrose		BOOP		sonstige		gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Husten	240	47	112	77	222	72	76	82	59	69	709	69
Auswurf	75	15	42	29	108	35	27	29	28	33	280	33
Ruhedyspnoe	20	4	21	15	65	21	12	13	9	11	127	11
Belastungs-Dyspnoe	198	39	114	79	242	79	66	71	59	69	679	69
Fieber	57	11	29	20	25	8	25	27	10	12	146	12
auskultatorisches Knistern	47	9	85	59	200	65	29	31	30	35	391	35
Rechtsherzbelastung	9	2	12	8	41	13	3	3	4	5	69	5
Trommelschlegelfinger	4	1	9	6	33	11	3	3	3	4	52	4
Zyanose	11	2	16	11	53	17	9	10	4	5	93	5

Rechtsherzbelastung (n = 69), Trommelschlegelfinger (n = 52), Zyanose (n = 93) sowie das Löfgren-Syndrom (n = 53) waren vergleichsweise seltener (Tab. 4).

Auffällige Häufungen der genannten Symptome und Befunde innerhalb einzelner Diagnosegruppen waren feststellbar (Tab. 4 u. 5). So kam Fieber bei EAA (n = 29; erwartet n = 18,5) und BOOP (n = 25; erwartet 11,9) signifikant häufiger vor. Knistern war signifikant seltener bei Sarkoidose (n = 47, erwartet 175) und signifikant häufiger bei IPF (n = 200, erwartet 105,5). Eine Rechtsherzbelastung (n = 41, erwartet 18,6), Trommelschlegelfinger (n = 33, erwartet 14,0) Zyanose (n = 53, erwartet 25,1) und Ruhedyspnoe

(n = 65, erwartet 34,3) traten ebenfalls bei IPF gehäuft auf. Ein Löfgren-Syndrom wurde bei 52 Sarkoidosepatienten registriert. Sarkoidosepatienten litten signifikant seltener an Husten (n = 240, erwartet 317,2), Auswurf (n = 75, erwartet 125,3) und Belastungsdyspnoe (n = 198, erwartet 303,8).

#### Diagnostische Maßnahmen

Bei den angewandten Funktionsuntersuchungen führten die Bodyplethysmographie (94,1%) und die Blutgasanalyse unter Ruhebedingungen (92,8%), gefolgt vom EKG (88,0%) und der CO-Transfer-Messung (64,0%). Eine einfache Spirometrie kam in 48,5% der Fälle zum Einsatz; eine Echokardiographie wurde in

Tab. 5 Klinische Symptome und Befunde der Patienten mit Sarkoidose, unterteilt nach den radiologischen Stadien

	ohne Angaben (n = 84)		Stadium I (n = 157)		Stadium II (n = 224)		Stadium III (n = 46)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Husten	41	49	62	39	108	48	29	63
Auswurf	16	19	16	10	31	14	12	26
Ruhedyspnoe	3	4	4	3	12	5	1	2
Belastungsdyspnoe	34	40	45	29	90	40	29	63
Fieber	14	17	17	11	23	10	3	7
auskultatorisches Knistern	8	10	7	4	21	9	11	24
Rechtsherzbelastung	1	1	1	1	5	2	2	4
Trommelschlegelfinger	1	1	1	1	1	1	1	2
Zyanose	2	2	1	1	4	2	4	9
Löfgren-Syndrom	13	15	25	16	13	6	1	2

Tab. 6 Durchgeführte Funktionsdiagnostik

	Sarkoidose		exogen-allergische Alveolitis		idiopathische Lungenfibrose		BOOP		sonstige		gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Spirometrie	261	51,1	52	35,9	158	51,3	46	49,5	37	43,5	554	48,5
BGA in Ruhe	475	93,0	131	90,3	288	93,5	87	93,5	79	92,9	1060	92,8
BGA bei Belastung	389	76,1	117	80,7	216	70,1	59	63,4	54	63,5	835	73,1
Bodyplethysmographie	483	94,5	141	97,2	284	92,2	86	92,5	81	95,3	1075	94,1
CO-Transfer	319	62,4	98	67,6	228	74,0	39	41,9	47	55,3	731	64,0
EKG	453	88,6	127	87,6	274	89,0	80	86,0	71	83,5	1005	88,0
Echokardiographie	97	19,0	29	20,0	101	32,8	22	23,7	25	29,4	274	24,0
Rechtsherzkatheter	25	4,9	21	14,5	46	14,9	6	6,5	7	8,2	105	9,2

24,0% und eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung in nur 9,2% der Fälle angewandt (Tab. 6).

Bei den radiologischen Verfahren war die konventionelle Röntgenaufnahme der Thoraxorgane die mit Abstand häufigste diagnostische Maßnahme (96,8%). Eine Computertomographie wurde in 69,9% der Fälle vorgenommen, davon in 26,3% ein HR-CT und in 43,6% eine konventionelle Computertomographie. Bei Sarkoidose- und BOOP-Patienten lag die Häufigkeit des HR-CT bei 17,6 bzw. 21,5% und damit gering unter dem Durchschnitt (Tab. 7).

Im Rahmen der invasiven Diagnostik wurden in 85,8% der Fälle bronchoalveoläre Lavagen und in 69,9% transbronchiale Biopsien durchgeführt, was sich in einer ähnlichen prozentualen Verteilung auch innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen zeigte. Im Vergleich zu 2 anderen Studien war der Anteil der transbronchialen Biopsien mehr als doppelt so hoch [31]. Thorakoskopien und Thorakotomien wurden insgesamt sehr viel seltener angewandt; lediglich bei den BOOP war die Thorakotomie zu Diagnosezwecken in 25,8% der Erkrankten erforderlich. Eine Mediastinoskopie erfolgte mit zwei Ausnahmen nur bei Sarkoidosepatienten in 9,6% der Fälle (Tab. 8).

Bei den vorliegenden Angaben zur Diagnosesicherung ist zu beachten, dass nur ein Verfahren genannt werden sollte, das zur Diagnose führte. In insgesamt 48,0% der Fälle wurde eine transbronchiale Biopsie und in 24,8% eine bronchoalveoläre Lavage angegeben. In 15,7% der Fälle wurde die Diagnose klinisch-radiologisch gestellt. Bei den Sarkoidosepatienten war eine transbronchiale Biopsie in überdurchschnittlichem Maße (59,1%) diagnostisch. Die Mediastinoskopie erbrachte in fast allen Fällen (45 von 49; 91,8%) die Diagnose. Mittels bronchoalveolärer Lavage ließen sich überdurchschnittlich häufig (37,2%) die Diagnose einer exogen-allergischen Alveolitis stellen. Innerhalb der IPF- und BOOP-Krankheitsgruppen konnte in 7,1 bzw. 22,6% die Diagnose erst durch eine Thorakotomie ermittelt werden; andererseits wurde hier die Diagnose in 26,0 bzw. 21,5% der Fälle bereits klinisch-radiologisch gestellt (Tab. 9).

#### Rauchverhalten

Die 1142 Patienten des Gesamtregisters lassen sich nach ihrem Rauchverhalten in folgende drei Gruppen einteilen: 201 Raucher, 303 ehemalige Raucher und 606 Nieraucher. Bei 32 Patienten wurden diesbezüglich keine Angaben gemacht. Die Verteilung innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen ist Abb. 4 zu entnehmen. Zum statistischen Vergleich erfolgte die Aufteilung der Er-

Tab. 7 Durchgeführte radiologische Diagnostik

	Sarkoidose		exogen-allergische Alveolitis		idiopathische Lungenfibrose		BOOP		sonstige		gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Rö-Thorax	491	96,1	140	96,6	301	97,7	91	97,8	83	97,6	1106	96,8
CT	225	44,0	53	36,6	121	39,3	56	60,2	43	50,6	498	43,6
HR-CT	90	17,6	44	30,3	120	39,0	20	21,5	26	30,6	300	26,3

Tab. 8 Durchgeführte invasive Diagnostik

	Sarkoidose		exogen-allergische Alveolitis		idiopathische Lungenfibrose		BOOP		sonstige		gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
bronchoalveoläre Lavage	441	86,3	128	88,3	264	85,7	78	83,9	69	81,2	980	85,8
transbronchiale Biopsie	400	78,3	96	66,2	200	64,9	55	59,1	47	55,3	798	69,9
Thorakoskopie	5	1,0	2	1,4	8	2,6	2	2,2	3	3,5	20	1,8
Thorakotomie	13	2,5	7	4,8	21	6,8	24	25,8	13	15,3	78	6,8
Mediastinoskopie	49	9,6	0	0	2	0,6	0	0	0	0	51	4,5

Tab. 9 Verfahren zur Diagnosesicherung

	Sarkoidose		exogen-allergische Alveolitis		idiopathische Lungenfibrose		BOOP		sonstige		gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
klinisch-radiolog. Diagnostik	36	7,0	17	11,7	80	26,0	20	21,5	26	30,6	179	15,7
bronchoalveoläre Lavage	112	21,9	54	37,2	71	23,1	22	23,7	24	28,2	283	24,8
transbronchiale Biopsie	302	59,1	68	46,9	128	41,6	28	30,1	22	25,9	548	48,0
Thorakoskopie	6	1,2	2	1,4	7	2,3	2	2,2	2	2,4	19	1,7
Thorakotomie	10	2,0	4	2,8	22	7,1	21	22,6	11	12,9	68	6,0
Mediastinoskopie	45	8,8	0	0	0	0	0	0	0	0	45	3,9

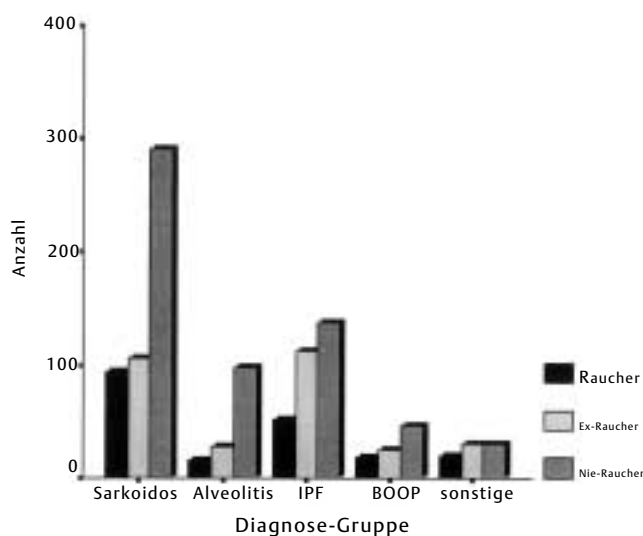


Abb. 4 Rauchverhalten einzelner Diagnosegruppen (n = 1110). Bei 32 Patienten fehlte die Raucheranamnese.

kranken in Raucher und Nichtraucher, wobei letzterer Gruppe die ehemaligen Raucher zugeschlagen wurden. Abgesehen von der Diagnosegruppe der BOOP- und sonstigen Patienten lagen bei Frauen und Männern die Nichtraucheranteile deutlich über dem nach dem bundesdeutschen Durchschnitt errechneten Wert. Die detaillierten Daten sind getrennt nach Geschlechtern in Tab. 10 u. 11 aufgeführt.

### Diskussion

Die abschließende Auswertung des Registers der Meldungen über den Zeitraum von 1995 bis 1999 erfolgte bei einem Stand von 1142 Patienten. Die Sarkoidose war mit Abstand die häufigste interstitielle Lungenerkrankung. Die Hälfte der Fälle des Registers wurde von Sarkoidosepatienten eingenommen, mehr als ein Drittel entfiel auf die idiopathische Lungenfibrose, die übrigen Erkrankten verteilen sich zu jeweils ungefähr gleichen Teilen auf Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, exogen-all-

**Tab. 10** Rauchverhalten der männlichen Patienten nach Diagnosegruppen im Vergleich mit dem Bundesdurchschnitt ( $\chi^2$ -Test)

Diagnose	Raucher		Nichtraucher		Abweichung vom Bundesdurchschnitt (35,6%) p
	n	%	n	%	
Sarkoidose	58	24,2	182	75,8	< 0,001
Alveolitis	10	18,5	44	81,5	< 0,01
idiopathische Lungenfibrose	41	23,8	131	76,2	< 0,01
BOOP	10	24,4	31	75,6	> 0,05 (n. s.)
sonstige	17	30,4	39	69,6	> 0,05 (n. s.)
gesamt	136	24,2	427	75,8	< 0,001

**Tab. 11** Rauchverhalten der weiblichen Patienten nach Diagnosegruppen im Vergleich mit dem Bundesdurchschnitt ( $\chi^2$ -Test)

Diagnose	Raucher		Nichtraucher		Abweichung vom Bundesdurchschnitt (21,5%) p
	n	%	n	%	
Sarkoidose	36	14,3	216	85,7	< 0,01
Alveolitis	6	6,8	82	93,2	< 0,001
idiopathische Lungenfibrose	11	8,4	120	91,6	< 0,001
BOOP	9	18,0	41	82,0	> 0,05 (n. s.)
sonstige	3	11,5	23	88,5	> 0,05 (n. s.)
gesamt	65	11,9	482	88,1	< 0,001

gische Alveolitis sowie die sonstigen Fälle. Rückschlüsse auf Inzidenz und Prävalenz dieser Erkrankungen in der Bevölkerung Deutschlands lassen sich nicht ziehen. Die Verteilung bzw. das Verhältnis der jeweiligen Häufigkeiten stimmt mit bisher publizierten Daten überein. Hierbei fallen insbesondere das regional sehr unterschiedliche Prävalenzmuster der Sarkoidose sowie die regionalen Unterschiede in der Allergenexposition im Falle der exogen-allergischen Alveolitis ins Gewicht [8,12,23,24,29].

In Hinsicht auf eine Geschlechtsbevorzugung fanden sich signifikante Unterschiede nur bei der exogen-allergischen Alveolitis (häufiger Frauen) und der idiopathischen Lungenfibrose (häufiger Männer). Der Trend zur Überrepräsentation der Männer innerhalb der IPF-Gruppe wurde schon in vergangenen Studien aufgezeigt [8,9,28,30,32]. Ihr biologischer Hintergrund ist jedoch unklar. Bei der Sarkoidose fanden wir keine Geschlechtsbevorzugung. Insbesondere bei der Sarkoidose ist die Geschlechtsverteilung abhängig vom Erkrankungsalter und wird nicht unerheblich durch die angewandte Diagnostik (z. B. eindeutige Klinik und Thorax-Röntgen) beeinflusst [15,16].

Die Analyse des Alters zum Zeitpunkt der Diagnose macht deutlich, dass bei einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 52

Jahren innerhalb des gesamten Registers, IPF-Patienten davon abweichend 10 Jahre älter und Sarkoidosepatienten 5 Jahre jünger sind, wenn sie erkranken. In einer früheren Studie war das Durchschnittsalter der Sarkoidosepatienten um 10 Jahre jünger [22]. Für die Sarkoidose ist bei der auffällig inhomogenen Verteilung des Alters allerdings die Angabe eines mittleren Erkrankungsalters besonders kritisch zu bewerten. In der Gruppe der IPF-Patienten liegt das Erkrankungsalter in der gleichen Größenordnung wie in anderen Arbeiten angegeben [5,17].

Während das Erkrankungsalter der IPF-Patienten einer Normalverteilung folgt, lässt sich dies für die Sarkoidose nicht bestätigen. Bei Frauen findet sich eine zweigipflige Verteilung mit einem zweiten Altersgipfel im 55.–60. Lebensjahr, während Männer mit einem Altersgipfel zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr erkranken und danach bei einer vergleichsweise niedrigen Erkrankungshäufigkeit bleiben. Die Altersverteilung der Männer, aber nicht der Frauen, entspricht einer früheren Studie aus der ehemaligen DDR [25]. Schon in der Vergangenheit wurde vor allem für die Frauengruppe ein hormoneller Einfluss auf die Erkrankung verantwortlich gemacht, da hier erhöhte Inzidenzen während des frühen Erwachsenenalters und danach erst wieder peri- und postmenopausal erreicht werden [15,16,33].

Bei der exogen-allergischen Alveolitis zeigen sich ebenfalls augenfällige Häufigkeitsunterschiede zwischen den Geschlechtern. Während Männer im Mittel mit 52 Jahren erkranken – hier liegt eine Normalverteilung vor –, weisen Frauen einen deutlichen Erkrankungsgipfel nach der Menopause auf und haben davor ein vergleichsweise geringeres Erkrankungsrisiko. Rückschlüsse auf einen geschlechtsspezifischen Faktor erscheinen aber bei dieser Erkrankung nur bedingt zulässig, da zweifelsohne der Zeitpunkt der Antigenexposition als Vorbedingung für den Ausbruch der Immunreaktion die Hauptrolle spielen wird (z. B. Tierhaltung im höheren Lebensalter). Potenzielle genetische Prädisposition könnte darüber hinaus eines der Geschlechter bevorzugen.

Zur Diagnosestellung der interstitiellen Lungenerkrankungen wurde am häufigsten eine BAL durchgeführt und in vielen Fällen die Gewinnung einer Histologie angestrebt. Dabei ist zu beachten, dass in den Fragebögen nur ein Verfahren genannt werden sollte, das zur Diagnose führte. Zurückblickend ist hier anzumerken, dass unter Umständen eine Mehrfachnennung der angewendeten Verfahren günstiger gewesen wäre, da die Diagnose oft aus mehreren Befunden gestellt wurde.

In den Gruppen der an Sarkoidose und an einer exogen-allergischen Alveolitis Erkrankten konnten durch BAL und TBB in über 86% der Fälle die Diagnose gestellt werden. Die Bronchoskopie stellte somit für diese beiden Erkrankungen das wichtigste diagnostische Einsatzmittel dar und ermöglichte es, auf invasive transthorakale Eingriffe zu verzichten. Bei BOOP- und IPF-Patienten erreichte die transbronchial gewonnene Histologie eine Trefferquote von knapp 42%. Hier ist kritisch anzumerken, dass nach heutiger Auffassung die IPF nicht durch eine TBB gesichert bzw. diagnostiziert werden kann, da diese Biopsieform für die Beurteilung der Verteilung der histopathologischen Läsion innerhalb des sekundären Lobulus zu klein ist. Eine pathologische Klassifizierung in UIP, DIP, RBILD, AIP oder NSIP setzt eine chirurgische Biopsie voraus [4,17,18].

Unter den radiologischen Maßnahmen wurde neben der routinemäßig angefertigten Röntgen-Thorax-Aufnahme in weniger als der Hälfte der Fälle eine Computertomographie und in weniger als einem Viertel der Patienten eine High-Resolution-Computertomographie (HR-CT) vorgenommen. Hier muss noch Aufklärungsarbeit geleistet werden, da bei interstitiellen Lungenerkrankungen die Computertomographie immer auch in HR-Technik durchzuführen ist, wobei insbesondere bei der idiopathischen Lungenfibrose zwischen dem HR-CT-Befund und der Überlebensrate eine signifikante Beziehung besteht [11]. Die fehlenden Angaben für die Röntgenuntersuchungen des Thorax in 3,2% der Fälle ist möglicherweise so zu werten, dass der diagnostizierenden und meldenden Einrichtung bereits Fremdaufnahmen vorlagen. Eine Ausnahme bildete bei den angewandten radiologischen Verfahren die BOOP, bei der aufgrund der eher unspezifischen Veränderungen der Röntgen-Thorax-Aufnahme häufiger eine Computertomographie vorgenommen wurde.

Im Rahmen der Funktionsdiagnostik gehörten die Blutgasanalysen sowie die Bodyplethysmographie zum „Standardprogramm“, das jeweils in über 90% der Fälle durchgeführt wurde.

Bei den klinischen Befunden waren die Schwerpunkte des vorliegenden Registers einerseits auf die Erfassung von extrapulmonalen Organbeteiligungen und andererseits auf die typischen respiratorischen Beschwerden und deren Folgeerscheinungen gerichtet. Die Erkrankung mit den häufigsten extrapulmonalen Befunden stellte die Gruppe der Sarkoidose dar, was sich mit ihrem Charakter als Multisystemerkrankung vereinbaren lässt. Die Haut war in Form des Erythema nodosum und die Gelenke durch eine Arthritis oder Arthralgie am häufigsten mitbeteiligt, gefolgt von Leber und Auge. In früheren Studien wurden deutlich höhere Prozentsätze für die jeweiligen extrapulmonalen Organbeteiligungen angegeben als in der vorliegenden Arbeit [20,21]. Dies legt nahe, dass im vorliegenden Register nicht systematisch nach anderen Manifestationen gesucht wurde (z. B. keine regelmäßige Leberbiopsie oder augenärztliche Untersuchung), oder dass Patienten mit führenden extrapulmonalen Befunden nicht immer auch einem Pneumologen vorgestellt wurden. Im gesamten Register erwiesen sich die Gelenke als die am häufigsten beteiligten Organe.

Klinisch dominierte an pulmonalen Beschwerden der Husten. Er korrelierte in nahezu allen Fällen in gleicher Häufigkeit mit der Belastungsdyspnoe. Während für die Sarkoidose seltener Beschwerden angegeben wurden, konnte bei der exogen-allergischen Alveolitis und der BOOP öfters ein Knistern auskultiert werden. Unter den IPF-Patienten konnten häufiger Symptome der chronischen Einschränkung der respiratorischen und konsekutiv der kardialen Funktion beobachtet werden. Der Anteil der Patienten mit Rechtsherzbelastung, Zyanose und Trommelschlegelfingern war deutlich erhöht, in geringerem Umfang war dies auch bei der exogen-allergischen Alveolitis der Fall. Der Vergleich der unterschiedlichen Sarkoidosestadien erbrachte eine Verschiebung der Symptome und Befunde von Fieber im Stadium I zu den Anzeichen des chronischen Verlaufes und der Fibrose im Stadium III mit Belastungsdyspnoe, Husten und auskultatorischem Knistern.

Für einen direkten Zusammenhang zwischen den Krankheitsgruppen und dem Rauchverhalten konnte in der vorliegenden Arbeit kein Anhalt gefunden werden. Wie auch frühere Studien belegen, wurde das inhalative Zigarettenrauchen – im Gegensatz zur Histiozytose X [6,26] und zur desquamativen interstitiellen Pneumonie [13] – offenbar nicht als ein krankheitsdeterminierender Hauptfaktor im Geschehen der hier analysierten interstitiellen Lungenerkrankungen verifiziert. Auffällig erscheint hierbei lediglich der signifikant höhere Nichtraucheranteil unter den Frauen, was sich mit den epidemiologischen Daten der „gesunden“ rauchenden Normalbevölkerung deckt. Der erhöhte Anteil der ehemaligen Raucher unter den IPF-Patienten ließe sich zum einen mit einem verstärkten Einstellen des Zigarettenkonsums bei zunehmender Dyspnoe erklären, was jedoch an anderer Stelle schon als möglicher relevanter ätiologischer Faktor gesehen worden [3,7], wobei allerdings keine Beziehung zur Überlebensrate gefunden wurde [19].

### Schlussfolgerung

In dieser über 5 Jahre dauernden Studie wurde nachgewiesen, dass die Sarkoidose die häufigste interstitielle Erkrankung ist, gefolgt von der idiopathischen Lungenfibrose, der exogen-allergischen Alveolitis und der BOOP. Bezogen auf das mittlere Durchschnittsalter trat die Sarkoidose in der 4. Dekade und die idiopathische Lungenfibrose in der 6. Dekade am häufigsten auf. Die exogen-allergische Alveolitis und die BOOP lagen altersgemäß dazwischen. Bei allen Erkrankungen stand zur weiterführenden Diagnostik im Vordergrund die Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage und transbronchialer Biopsie. Überraschend war in allen Krankheitsgruppen der noch geringe Einsatz der hochauflösenden Computertomographie des Thorax. Im Gegensatz zu anderen Lungenerkrankungen wie Lungenkarzinom oder COPD lag der Anteil der Raucher niedriger.



Prof. Dr. med. Hans Schweisfurth, Dr. med. Ch. Kieslich, U. Gereke  
III. Medizinische Klinik – Pneumologie  
Carl-Thiem-Klinikum  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Humboldt-Universität  
zu Berlin (Charité)  
Thiemstr. 111  
03048 Cottbus

Prof. Dr. med. U. Costabel, Dr. med. N. Satake  
Abteilung Pneumologie/Allergologie  
Ruhrlandklinik  
Tüschener Weg 40  
45239 Essen

Prof. Dr. med. R. Loddenkemper, Dr. med. N. Schönfeld  
Krankenhaus Zehlendorf  
Bereich Heckeshorn  
Zum Heckeshorn 33  
14109 Berlin

Dr. med. I. Mäder, Dr. med. D. Treutler  
Zentralklinikum Bad Berka GmbH  
Robert-Koch-Allee 9  
99437 Bad Berka

Priv.-Doz. Dr. med. W. Matthiessen, Dr. med. C. Schmidt  
Fachkrankenhaus Coswig  
Neucoswiger Str. 21  
01610 Coswig

Prof. Dr. med. P. Leonhardt  
Robert-Koch-Klinik  
N.-Rumjanzow-Str. 100  
04157 Leipzig

Prof. Dr. med. G. Siemon  
Klinik für Erkrankungen der Atmungsorgane  
Ludwigstr. 68  
93093 Donaustauf

Dr. med. N. de Wall  
Nordwest-Krankenhaus Sanderbusch  
26454 Sande

#### Weitere Mitautoren

Dr. med. W. Frank  
Johanniter-Krankenhaus  
14929 Treuenbritzen

Dr. med. T. Gebhardt  
Scheffelstr. 33  
60318 Frankfurt/Main

Dr. med. S. Hummel  
Fachkrankenhaus für Lungenkrankheiten und Thoraxchirurgie  
Karower Str. 11  
13125 Berlin-Buch

Dr. med. R. Kropp  
Bahnhofstr. 12  
36037 Fulda

Dr. med. W. Mall  
Städtisches Krankenhaus Heidehaus  
Am Leineufer 70  
30419 Hannover

Dr. med. V. Rausch  
Evangelische und Johanniter Krankenanstalten  
Steinbrinkstr. 96a  
46145 Oberhausen

Prof. Dr. med. V. Schulz  
Thoraxklinik der LVA  
Amalienstr. 5  
69126 Heidelberg

Prof. Dr. med. G. W. Sybrecht  
Medizinische Klinik Universitätskliniken des Saarlandes  
66421 Homburg/Saar

#### Literatur

- 1 American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646–664
- 2 American Thoracic Society. European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277–304
- 3 Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA et al. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 242–248
- 4 Behr J. Diagnostik der idiopathischen Lungenfibrose. *Pneumologie* 2001; 55: 144–148
- 5 Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 199–203
- 6 Callebaut W, Demedts M, Verleden G. Pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X) clinical analysis of 8 cases. *Acta Clin Belg* 1998; 53: 337–343
- 7 Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE et al. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978; 298: 801–809
- 8 Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC et al. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 967–972
- 9 Crystal RG, Fulmer DJ, Roberts WC et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic, and biochemical aspects. *Ann Intern Med* 1976; 85: 769–788
- 10 Crystal RG et al. NHBLI workshop summary. Future research directions in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 236–246
- 11 Gay SE et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1063–1072
- 12 Gideon NM, Mannion DM. Sarcoidosis mortality in the United States, 1979–1981: an analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Med* 1996; 100: 423–427
- 13 Goeckenjan G. Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD). *Pneumologie* 2003; 57: 278–287
- 14 Green FHY. Overview of pulmonary fibrosis. *Chest* 2002; 122: 334–339
- 15 Hillerdal G, Nou E, Osterman K et al. Sarcoidosis: Epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 29–32
- 16 Hosoda Y, Yamaguchi M, Hiraga Y. Global epidemiology of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1997; 18: 681–694

- <sup>17</sup> Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 77–96
- <sup>18</sup> Katzenstein AL, Myer JL. State of art. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1986; 157: 1301–1315
- <sup>19</sup> King TE et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1025–1032
- <sup>20</sup> Kirsten D. Sarkoidose in Deutschland. *Pneumologie* 1995; 49: 378–382
- <sup>21</sup> Kirsten D, Maganussen H. Die Diagnostik und Differentialdiagnostik der Lungensarkoidose. In: *Sarkoidose Up-Date 2000* Norderstedt: BoD GmbH, 2001
- <sup>22</sup> Loddenkemper R, Kloppenborg A, Schoenfeld N et al. Clinical findings in 715 patients with newly detected pulmonary sarcoidosis – results of a cooperative study in former West Germany and Switzerland. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1998; 15: 178–182
- <sup>23</sup> Marx JJ et al. Cohort studies of immunologic lung disease among Wisconsin dairy farmers. *Am J Int Med* 1990; 18: 263
- <sup>24</sup> Reynolds HY. Diagnostic and management strategies of diffuse interstitial lung disease. *Chest* 1998; 113: 192–202
- <sup>25</sup> Scharhoff T. Epidemiologie der Sarkoidose. *Pneumologie* 1993; 47: 588–592
- <sup>26</sup> Schönfeld N. Pulmonale Langerhans-Zell-Histiocytosis. *Pneumologie* 2003; 57: 159–165
- <sup>27</sup> Schweisfurth H, Costabel U, Kropp R et al. Mitteilung der Wissenschaftlichen Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenkrankheiten (WATL): Deutsches Fibroseregister mit ersten Ergebnissen. *Pneumologie* 1996; 50: 899–901
- <sup>28</sup> Scott J, Johnston I, Britton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust. *British Med J* 1990; 301: 1015–1017
- <sup>29</sup> Sharma OP, Badr A. Sarcoidosis: diagnosis, staging, a newer diagnostic modalities. *Clin Pulm Med* 1994; 1: 223–231
- <sup>30</sup> Stack BH, Choo-Kang YF, Heard BE. The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1972; 27: 535–542
- <sup>31</sup> Thomeer MJ, Costabel U, Rizzato G et al. Comparison of registries of interstitial lung disease in three European countries. *Eur Respir J* 2001; 18, Suppl 32: 114–118
- <sup>32</sup> Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax* 1980; 35: 171–180
- <sup>33</sup> Yamaguchi M, Hosoda Y, Sasaki R et al. Epidemiological study on sarcoidosis in Japan. Recent trends in incidence and prevalence rates and changes in epidemiological features. *Sarcoidosis* 1989; 6: 138–146