

# SCLERODERMA LIGA e.V.

Beilage zum Scleroderma INFOBRIEF Nr. 44

## **Lungenbeteiligung bei Sklerodermie: Früherkennung und Therapie**

Referat: Prof. Dr. med. habil. G. König

Therapietagung Sklerodermie am 24.4.1999 in München

Vielen Dank für die freundliche Einladung hierher nach München. Im Vordergrund dieses Referates sollen die Dinge stehen, die Sie heute als Sklerodermiekrankte wissen sollten. Ich kann vorweg betonen, dass Sie heute in einer Zeit leben, in der Sie die besten Chancen haben, die Sklerodermiepatienten je hatten. Je jünger Sie sind und je rascher Sie auf Ihre Krankheitssymptome reagieren, um so mehr profitieren Sie von dem, was in den letzten Jahren und Jahrzehnten an Wissen erarbeitet wurde.

Dem Maler Paul Klee begegnen wir immer wieder, wenn es darum geht, die Sklerodermie zu plakativieren. Seiner Biographie ist zu entnehmen, dass er einen kleinen Anstieg in der Nähe seiner Wohnung in der Schweiz als sein persönliches Matterhorn bezeichnete. Dieser geringfügige Anstieg war für ihn das Matterhorn, weil er bereits bei geringster Belastung Luftnot hatte und nur mit Mühe diesen Anstieg bewältigen konnte. Diese Schilderung spricht bei der Sklerodermieerkrankung, an der er litt, für das Vorliegen einer Lungenbeteiligung. Wir lernen daraus, dass ein wesentliches Merkmal der Lungenbeteiligung bei Sklerodermie die zunehmende Atemnot ist. Die Atemnot tritt aber meist erst auf, wenn die Krankheit relativ fortgeschritten ist. Die Krankheit beginnt oft nicht anders, wie Sie das von einfachen grippalen Infekten kennen. Was macht so ein Patient? Er hustet! Wenn Sie über längere Zeit husten, wenn Sie zwei bis drei Monate hintereinander Antibiotika bekommen und Sklerodermiepatient sind, dann müssen Sie reagieren und zwar je früher desto besser. Ich zeige Ihnen, welche Sklerodermiepatienten besonders gefährdet sind, was zu tun ist bezüglich der Diagnostik und Therapie und wie die Perspektiven sind.

Das zentrale Geschehen der Lungenbeteiligung bei der Sklerodermie ist die Entzündung und Vernarbung feinsten Lungenstrukturen. Das Röntgenbild ist bedauerlicherweise erst in einem späteren Stadium so verändert, wie Sie es an diesem Beispiel sehen. Dieses Bild der Fibrosierung ist eine schwerste Lungenbeteiligung. Frühere Stadien sind dagegen röntgenologisch nicht so eindeutig zu erfassen. In der Lungenfunktion wird es sehr viel deutlicher und man bekommt genaue Aussagen über den Umfang der Einschränkung. Durch die Vernarbung, die im Rahmen der Sklerodermie abläuft, bekommt der Patient im Verlauf eine immer kleinere Lunge. Das verfügbare Atemvolumen nimmt ab.

Im Gegensatz zu Asthmatikern und zu Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen kann der Sklerodermiepatient genausogut ausatmen wie ein Gesunder. Allerdings können Sklerodermiepatienten bei der Häufigkeit von chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen, die besonders in Zusammenhang mit Zigarettenrauchen auftreten, oder Asthma auch diese Erkrankungen bekommen, die nicht in Zusammenhang mit der Sklerodermie stehen. Für die Messung der Lungenfunktion ist es wichtig, dass eine umfangreiche Diagnostik stattfindet. Einfache Messungen wie die Peak-Flow-Untersuchung beim Asthma genügen zur Abklärung der Sklerodermielunge nicht. Hier müssen die gesamten Volumina und insbesondere auch die Diffusionskapazität gemessen werden. Damit kann festgestellt werden, wie der Sauerstoff von der Luftseite in das Blut übertreten kann.

## **Nun zu den Risikomeerkmalen:**

Hier sehen wir zunächst die Geschlechtsverteilung von 101 Patienten. Wir wissen, dass bei der Sklerodermie ein weites Überwiegen des weiblichen Geschlechtes zu beobachten ist. Nimmt man dagegen nur Patienten mit starker Lungenbeteiligung, so sind Männer und Frauen gleich häufig vertreten. Dies bedeutet, dass ein Mann mit einer Sklerodermie ein etwa drei- bis vier Mal höheres Risiko hat, eine Lungenbeteiligung zu bekommen als eine Frau mit Sklerodermieerkrankung.

Wie lange muss eine Sklerodermieerkrankung bestehen, bis eine Lungenbeteiligung auftritt? Meist sind die Vorstellungen von Patienten dahingehend, dass die lange dauernde Erkrankung zu immer mehr Veränderungen führt und letztlich auch andere Organe mit einbezieht. Im Falle der Sklerodermie ist diese Auffassung falsch. Patienten mit ausgeprägter Lungenbeteiligung haben meist bereits in einem Frühstadium eine entsprechende Organbeteiligung. Sie müssen immer damit rechnen, dass gerade dann, wenn die Erkrankung neu aufgetreten ist und rasch fortschreitet, auch die Beteiligung an den Lungen voranschreitet.

Jetzt zeige ich Ihnen, wie sich der Typ der Sklerodermie und die Lungenfunktion verhalten. Bei der rein auf die Haut beschränkten Morphea hat sich in unserem Kollektiv nie eine Lungenbeteiligung gezeigt. Der Typ I hat auch so gut wie nie eine Lungenbeteiligung. Eine schwere Organmanifestation tritt hier nicht auf. Gefährdet ist der Patient mit dem Typ II und ganz außerordentlich stark der mit dem Typ III der Sklerodermie, der Gott sei Dank sehr selten ist.

Das nächste Bild zeigt Ihnen den Einfluss der blut- und serumchemischen Werte. Wir stellen die entzündliche Form A der nicht entzündlichen Form B gegenüber. Wichtig ist dabei, dass ein Patient zwischen den einzelnen Formen wechseln kann. Eine im Moment ruhende Erkrankung im Stadium der Form B kann durchaus wieder im Schub in eine entzündliche Form A wechseln. Die Form B der Sklerodermie führt weniger häufig zu Lungenbeteiligungen und wenn Lungenbeteiligungen vorhanden sind, bleiben diese meist stabil. Bei der Form A, also dann, wenn entzündliche Aktivität messbar ist, ist die Gefahr groß, dass sich die Lungenbeteiligung entwickelt oder verschlechtert.

Auch die Antikörper spielen eine Rolle. Der SCL-70 Antikörper ist vergesellschaftet mit einer hohen Assoziation zur Lungenbeteiligung. Wenn Sie Antizentromerantikörper haben, die für das CREST-Syndrom stehen, ist die Wahrscheinlichkeit einer Lungenbeteiligung gering. Auch wenn diese Patienten eine Lungenbeteiligung haben, ist sie kaum jemals eine schwere Form. Die ausgeprägten Lungenbeteiligungen sind fast immer mit dem SCL-70 Antikörper verknüpft. Wer weder Antizentromer- noch SCL-70 Antikörper aufweist, liegt in der Mitte des Risikos.

Eine neue interessante Sache, die noch relativ wenig abgeklärt ist, ist die Bedeutung des Heterochromatinprotein p 25 beta. Dies ist assoziiert mit dem CREST-Syndrom und signifikant mit Antizentromerantikörpern vergesellschaftet. Es sind insgesamt nur 14 Patienten beschrieben, die mit diesem Antikörper eine pulmonale Beteiligung haben. Allerdings ist die Klassifikation und die genaue Untersuchung nicht so standardisiert wie das, was ich Ihnen vorher gezeigt habe. Die neue Perspektive müssen wir aber weiter verfolgen und hinsichtlich ihrer Bedeutung untersuchen.

Ich fasse jetzt nochmal die Risikomeerkmale zusammen: Ein Patient mit Sklerodermie ist vermehrt gefährdet, eine Lungenbeteiligung zu entwickeln, wenn eine Erkrankung vom Typ II oder III vorliegt oder wenn eine entzündliche Form A besteht. Männer mit einer Sklerodermie haben ein wesentlich höheres Risiko, eine Lungenbeteiligung zu entwickeln, als Frauen. Wer SCL-70 Antikörper hat, gehört ebenfalls in die Gruppe mit einem vermehrten Risiko, eine Lungenbeteiligung zu entwickeln.

Was ist zu tun, wenn Sie vermehrt husten oder gar Luftnot verspüren? Entscheidend ist, dass Sie frühzeitig einen kompetenten Arzt aufsuchen. Der Arzt wird sich dann natürlich nicht nur damit beschäftigen, ob Sie eine Lungenbeteiligung im Rahmen der Grunderkrankung aufweisen, sondern er wird vor allen Dingen prüfen müssen, ob andere, auch häufige Erkrankungen evtl. Ursache Ihrer Beschwerden sind. So ist zwar das Röntgenbild für die Diagnosestellung und für die Feststellung des Schweregrades der Lungenbeteiligung bei der Sklerodermie nicht so wichtig wie die Lungenfunktion. Bei einem Patienten mit Beschwerden muss aber in jedem Fall ausgeschlossen werden, dass z.B. eine Lungenentzündung vorliegt, oder dass z.B. eine Lungenstauung, wie sie bei Herzschwäche oder Herzfehlern vorkommt, Ursache der Symptomatik ist. Die Herzultraschalluntersuchung lässt zwar nicht erkennen, ob eine Lungenbeteiligung bei der Sklerodermie vorliegt, sie gibt aber wichtige Informationen, wenn eine Herzerkrankung Ursache der Beschwerden ist. Auch für die Rechtsherzbelastung, die Folge der Lungenbeteiligung sein kann, ist die Ultraschalluntersuchung des Herzens unverzichtbar.

Für den Patienten ist es wichtig zu wissen, dass eine Diagnostik nicht nur die Sklerodermie und deren Folgen berücksichtigt, sondern dass alle übrigen und häufigen Ursachen von Husten und Atemnot, wie Herzschwäche, Atemwegserkrankungen oder Lungenentzündungen mit abgeklärt werden.

### **Nun zum weiteren therapeutischen Konzept, wie wir es erarbeitet haben und heute mit gutem Ergebnis praktizieren:**

Das Interesse in der Betreuung von Sklerodermiekranken konzentriert sich darauf, möglichst frühe Stadien von Entzündungsvorgängen in den Lungen zu erfassen und somit Indikatoren für die Aktivität der Lungengerüsterkrankung zu bekommen. Die hier vorgestellten Untersuchungen, wie Röntgen oder Lungenfunktion lassen erst im zeitlichen Verlauf, also rückblickend, erkennen, ob der Krankheitsverlauf stabil war oder ob eine Verschlechterung eingetreten ist. Dann ist der Schaden meist vorhanden und lässt sich nicht mehr beliebig rückgängig machen. Entscheidend wäre ein Verfahren, das im Moment der Untersuchung Auskunft darüber gibt, ob die Gefahr eines fortschreitenden Krankheitsgeschehens besteht oder ob dieses auszuschließen ist.

Wir bedienen uns dabei der broncho-alveolaren Lavage. Wir gehen dabei mit Hilfe eines Fiberglasbronchoskopes, das knapp 6 mm Durchmesser hat und beweglich ist, über den Mund durch den Kehlkopf in die Lungen. Wir suchen dann einen umschriebenen Teil der Lungen auf und spülen mit physiologischer Kochsalzlösung diesen Bezirk. Die so gewonnenen Zellen lassen sich ähnlich analysieren wie wir das vom Blutbild kennen.

Einige unserer Ergebnisse zeigen Ihnen die Bedeutung dieses Verfahrens. In einer klinischen Studie hatten alle Patienten mit einer Akrosklerodermie ein normales broncho-alveolares Zellbild.

81% der Patienten mit Typ-II der PSS zeigten eine signifikante Vermehrung von Entzündungszellen. Auch Patienten, die an einer Form A, also der entzündlichen Form der Sklerodermie litten, hatten eine signifikante Vermehrung von Entzündungszellen verglichen mit Patienten ohne entsprechende entzündliche Veränderungen (Form B).

Diese Daten zeigen Ihnen, dass Patienten mit den gleichen Merkmalen, wie sie auch gehäuft bei der Lungenbeteiligung vorkommen, nämlich Typ-II und -III sowie Form A, ebenfalls wesentlich häufiger Befunde einer aktiven Entzündung in den Lungen aufweisen als die Gruppen, bei denen eine pulmonale Beteiligung selten ist wie bei Typ-I oder Form B.

Die broncho-alveolare Lavage ermöglicht also auf relativ wenig eingreifendem Wege Aussagen über die Aktivität der Lungenbeteiligung zu machen. Die Untersuchung kann in der Mehrzahl der Fälle durchaus ambulant durchgeführt werden. Aus mehreren Studien ergeben sich Hinweise darauf, dass Patienten mit normalem broncho-alveolarem Zellbild, also solche Sklerodermiekranken, die keine frische aktive Entzündung aufweisen, im weiteren Verlauf auch keine oder zumindest keine starke Lungenfunktionseinschränkung entwickeln, verglichen mit Patienten, die eine hohe entzündliche Aktivität aufweisen.

Wir haben in unseren Untersuchungen auch gesehen, dass Patienten mit hoher entzündlicher Aktivität, die ohne Therapie blieben, sich durchweg verschlechtert haben, während Patienten mit gleichen Befunden unter Therapie zum Teil eine deutliche Besserung, in vielen Fällen jedoch wenigstens eine Stabilisierung erreichen konnten.

**Nach dem heutigen Kenntnisstand lassen sich folgende Empfehlungen ableiten:**

Sklerodermiekranken mit den Risikomerkmale, die für eine Lungenbeteiligung charakteristisch sind oder die Hinweise auf eine Lungenbeteiligung haben, sollten einer weiterführenden Diagnostik unterzogen werden. Auch empfiehlt sich bei Patienten mit Risikomerkmale regelmäßig eine ausgiebige pulmonologische Diagnostik durchführen zu lassen. Findet sich in der broncho-alveolaren Lavage eine erhöhte Anzahl von Entzündungszellen, also ein aktives Stadium der Erkrankung, ist eine immunsuppressive Therapie angebracht, wobei neben Cortison auch Endoxan und Cyclosporin A zum Einsatz kommen kann. Bei einer broncho-alveolaren Lavage ohne entzündliche Veränderungen kann dagegen zunächst abgewartet werden unter engmaschigen Kontrollen.

Prof. Dr. med. habil. Gerhard König  
Internist, Kardiologe, Allergologe  
Lungen- und Bronchialheilkunde  
Chefarzt Medizinische Klinik I  
Klinikum Memmingen  
Bismarckstraße 23  
97700 Memmingen  
Tel.: 08331 / 702361  
Fax: 08331 / 702365