

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- Der er en tendens til, at de yngste patienter udviser øget suicidal adfærd og komorbiditet, men dokumentation for dette vil kræve et større studie.
- Således støttes hypotesen, at 12-17-årige patienter med spiseforstyrrelser udviser højere grad af suicidal adfærd end baggrundspopulationen.

Klinikeren må være opmærksom på risikoen for suicidal adfærd hos spiseforstyrrede børn og unge (12-17 år) og spørge om adfærd og tanker herom.

Korrespondance: Pernille Damsted, Monradsgade 13, DK-7400 Herning.  
E-mail: Pernille.damsted@mobilixnet.dk

Antaget: 3. februar 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen hviler på en større litteraturgennemgang. Oplysninger om denne baggrundslitteratur kan fås fra forfatterne.

## Litteratur

1. Munk-Jørgensen P, Møller-Madsen SM, Nielsen S et al. Incidens af spiseforstyrrelser i psykiatrisk sygehusvæsen i Danmark 1970-1993. Ugeskr Læger 1996;158:5785-9.
2. Patton GC. Mortality in eating disorders. Psychol Med 1988;18:947-51.
3. Emborg C. Dødelighed og årsager til død hos patienter med spiseforstyrrelser i Danmark, 1970-1993. Ugeskr Læger 2001;163:3476-80.
4. Nielsen S, Møller-Madsen S, Isager T et al. Standardized mortality in eating disorders - a quantitative summary of previously published and new evidence. J Psychosom Res 1998;44:413-34.
5. Steinhausen HC. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. Am J Psychiatry 2002;159:1284-93.
6. Favaro A, Santonastaso P. Suicidality in eating disorders: clinical and psychological correlates. Acta Psychiatr Scand 1997;95:508-14.
7. Paul T, Schroeter K, Dahme B et al. Self-injurious behavior in women with eating disorders. Am J Psychiatry 2002;159:408-11.
8. Favaro A, Santonastaso P. Self-injurious behavior in anorexia nervosa. J Nerv Ment Dis 2000;188:537-42.
9. Bulik CM, Sullivan PF, Joyce PR. Temperament, character and suicide attempts in anorexia nervosa, bulimia nervosa and major depression. Acta Psychiatr Scand 1999;100:27-32.
10. Tingsgard P. Selvmordsforsøg hos børn. Ugeskr Læger 1975;137:1273-8.
11. Center for selvmordforskning. Tal om selvmordsforsøg i Fyns Amt. 2004. www.selvmordsforskning.dk/ jan 2004.
12. Mazza VJ, Reynolds WM. An investigation of psychopathology in nonreferred suicidal and nonsuicidal adolescents. Suicide Life Threat Behav 2001;31:282-302.
13. Hulten A, Jiang GX, Wasserman D et al. Repetition of attempted suicide among teenagers in Europe: frequency, timing and risk factors. Eur Child Adolesc Psychiatry 2001;10:161-9.
14. Bilenberg N. The Child Behavior Checklist (CBCL) and related material: standardization and validation in Danish population based and clinically based samples. Acta Psychiatr Scand Suppl 1999;398:2-52.
15. Corcos M, Taieb O, Benoit-Lamy S et al. Suicide attempts in women with bulimia nervosa: frequency and characteristics. Acta Psychiatr Scand 2002;106:381-6.
16. Agerbo E, Nordentoft M, Mortensen PB. Selvmord blandt unge - familiemæssige, psykiatriske og socioøkonomiske risikofaktorer. Ugeskr Læger 2002;164:5786-90.
17. Sanchez LE, Le LT. Suicide in mood disorders. Depress Anxiety 2001;14:177-82.
18. Brinck T, Hertz M. Behandling af anorexia nervosa. Ugeskr Læger 2001;163:3469-73.
19. Coren S, Hewitt PL. Is anorexia nervosa associated with elevated rates of suicide? Am J Public Health 1998;88:1206-7.
20. Strober M, Freeman R, Morrell W. The long-term course of severe anorexia nervosa in adolescents: survival analysis of recovery, relapse, and outcome predictors over 10-15 years in a prospective study. Int J Eat Disord 1997;22:339-60.

## Kardial sarkoidose

Overlæge Nils Milman & overlæge Svend Aage Mortensen

H:S Rigshospitalet, Hjertecentret,  
Afsnit for Hjerte-lungetransplantation og Hjertemedicinsk Klinik B

### Resume

Artiklen giver en oversigt over kardial sarkoidoses epidemiologi, kliniske manifestationer, diagnostik, behandling og prognose. Hos patienter med systemisk sarkoidose findes granulomer i myokardiet hos 30%, mens kliniske tegn på kardial sarkoidose ses hos 5%. Kardiale manifestationer omfatter perikarditis, ledningsforstyrrelser (atrioventrikulært blok), arytmier, klapinsufficiens, ventrikulaneurisme, hjerteinsufficiens og pludselig kardial død. Hyppigste dødsårsager er pludselig død og hjerteinsufficiens. Optimal behandling bedrer prognosen.

Sarkoidose er en systemisk sygdom, der histologisk er karakteriseret ved granulomatøs inflammation i flere organer med forekomst af epitelioidcellegranulomer med flerkernede kæmpeceller og uden central nekrose [1]. Årsagen er ukendt,

men den er formentlig af infektiøs genese. Udvikling af klinisk sarkoidose kræver både eksposition for et eller flere uidentificerede antigen(er) og en genetisk disposition [1]. Incidensen i Danmark er 7,2 pr. 10<sup>5</sup> personår, dvs. at der årligt bliver diagnosticeret omkring 400 nye tilfælde af sarkoidose [2]. Sarkoidose er pga. de multifacetterede kliniske manifestationer fortsat en udfordring for klinikeren med hensyn til diagnose, behandling og vurdering af prognose.

### Metode

Der blev søgt i PubMed under søgeprofilen *sarcoidosis and cardiac*, hvilket gav 741 artikler fra perioden 1950-2005. En stor del af disse artikler er kasuistikker. Der er valgt artikler, som blev fundet velegnede til belysning af problematikken om kardial sarkoidose.

### Kardial sarkoidose

#### Epidemiologi

Det første tilfælde af kardial sarkoidose (granulomatøs perikarditis) blev beskrevet i 1929, og det første dødsfald relateret

Tabel 1. Kliniske/parakliniske fund ved kardial sarkoidose [40].

Fund	%
Ventrikulære og/eller supraventrikulære arytmier . . . . .	73
Højre- og/eller venstresidigt grenblok . . . . .	38
Førstegrads- og andengrads-AV-blok . . . . .	23
Tredjegrads-AV-blok . . . . .	26
Hjerteinsufficiens (dilateret kardiomyopati) . . . . .	24
Mitralinsufficiens (papillærmuskelruptur) . . . . .	22
Pludselig død (AV-blok, ventrikeltakykardi/flimrer) . . . . .	16
Pseudomyokardieinfarkt . . . . .	5
Perikarditis (ekssudativ/konstriktiv) . . . . .	3

til sygdommen blev rapporteret i 1937. Pga. sygdommens sporadiske forekomst, den vanskelige diagnostik og manglen på større systematiske studier er estimering af incidens og prævalens af kardial sarkoidose behæftet med betydelig usikkerhed. I et autopsimateriale (n=84) med patienter med systemisk sarkoidose fandtes kardial involvering med granulomer hos 27% [3]. Størstedelen af disse patienter havde ingen kardiale symptomer. Blandt europæere (n=702) med systemisk sarkoidose fandtes kardial affektion hos 5% [4]. Overføres disse tal til danske forhold [2], skulle der hvert år tilkomme 20 nye tilfælde med symptomatisk kardial sarkoidose.

### Klinisk præsentation

De fleste tilfælde af kardial sarkoidose forekommer hos patienter med kendt systemisk sarkoidose, oftest pulmonal sarkoidose, der ses hos mere end 90% [1]. Der findes imidlertid også isoleret kardial sarkoidose, dvs. uden klinisk affektion af ekstrakardiale organer [5-7]. De kardiale manifestationer spænder bredt og omfatter perikarditis, ledningsforstyrrelser, arytmier, klapinsufficiens, ventrikulæaneurismer, hjerteinsufficiens og pludselig kardial død (Tabel 1). Klinisk kan kardial sarkoidose således ligne en række andre hjertesygdomme, bl.a. af iskæmisk genese.

Det kliniske billede afhænger af graden af granulomatøs perikarditis/myokarditis og lokaliseringen i hjertet. Ved autopsi (n=113) af patienter med kardial sarkoidose [8] var de tre hyppigste lokaliseringer den frie væg i venstre ventrikel (96%), ventrikelseptum (73%) og væggen i højre ventrikel (46%).

### Ledningsforstyrrelser

Atrioventrikulært (AV) blok er den hyppigste manifestation ved kardial sarkoidose og omfatter både førstegrads-, anden- og tredjegrads-AV-blok [7]. Hos patienter med AV-blok er der ved autopsi fundet granulomer eller fibrose i det interventrikulære septum [9]. Tredjegrads-AV-blok forekommer hos ca. 30% af patienterne med kardial sarkoidose, og blandt disse har 68% haft synkoper [8]. Højresidigt grenblok ses hos ca. 57% af patienterne med dokumenteret kardial sarkoidose og er hyppigere end venstresidigt grenblok [10]. Patienter

med kardial sarkoidose får tredjegrads-AV-blok i en yngre alder end andre patientgrupper [11]. Hos yngre patienter med AV-blok bør sarkoidose derfor indgå i de differentialdiagnostiske overvejelser pga. risikoen for pludselig død.

### Arytmier

Supraventrikulære arytmier forekommer med en incidens på op til 19% [3]. Sarkoide granulomer i atrierne kan virke som foci for ektopisk atrial takykardi, atrieflagren eller atrieflimren. Atriedilatation pga. dysfunktion af venstre ventrikel eller cor pulmonale som følge af pulmonal fibrose kan ligeledes udløse atriale arytmier. Sinusarrest kan opstå pga. granulomer i sinusknuden.

Ventrikeltakykardi (*nonsustained* og *sustained*) og ventrikulære ekstrasystoler ses hos 23% af patienterne [8] og er således den næsthypigste manifestation af kardial sarkoidose. Ventrikeltakykardi er formentlig den hyppigste årsag til pludselig død [7].

Årsagen til ventrikelarytmi er ofte myokardial *reentry*-takykardi gennem overlevende strøg af myocytter omkring sarkoid ardannelse med fibrose. Ventrikeltakykardi er karakteriseret ved grenblokskonfiguration med *reentry*-mønster [12] og kan ofte induceres ved elektrofysiologisk undersøgelse af hjertet. Ventrikelflimren kan også forekomme.

Affektion af venstre ventrikels frie væg med aneurismedannelse er associeret med høj risiko for ventrikeltakykardi og ventrikelflimren [13].

### Perikarditis

Ved ekkokardiografi findes perikarditis med asymptomatisk perikardieffusion hos ca. 19% af patienterne [14]. Isoleret perikardial affektion og perikarditis med hjertetamponade og konstriktiv perikarditis er beskrevet hos enkelte patienter.

### Affektion af hjerteklapper

Mitralinsufficiens er den hyppigst forekommende klapdysfunktion [7, 15]. I enkelte tilfælde ses insufficiens af aorta-, trikuspidal- og pulmonalklappen.

Klapdysfunktion skyldes oftest dysfunktion eller ruptur af en papillærmuskel pga. granulomer, sjældnere affektion af chordae tendineae eller cuspes. Mitralinsufficiens kan være akut/subakut forløbende med hurtig udviklet kardial dekomensation. Den kan også antage et kronisk forløb med forstørret venstre ventrikel og efterfølgende venstre ventrikulær insufficiens.

### Hjerteinsufficiens

Næst efter pludselig død er hjerteinsufficiens den hyppigste årsag til mortalitet ved kardial sarkoidose. Granulomatøs myokarditis kan medføre nedsat systolisk funktion og/eller diastolisk dysfunktion pga. øget stivhed af myokardiet, hvilket kan påvises ved ekkokardiografi og magnetisk resonans (MR)-skanning af hjertet [16]. Patienter med hjerteinsufficiens

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

kan have kliniske tegn på både restriktiv og/eller dilateret kardiomyopati. I en dansk serie (n=44) med dilateret kardiomyopati undersøgt med ekkokardiografi og myokardiebiopsi fandtes kardial sarkoidose hos en patient (2,3%) [17]. Mange patienter med pulmonal sarkoidose i fibroserende stadium får pulmonal hypertension med cor pulmonale [18]. I enkelte tilfælde kan kardial sarkoidose ved ekkokardiografi ses som højre ventrikel-dysplasi eller hypertrofisk kardiomyopati.

Kæmpecellemyokarditis, der kan ses i forbindelse med autoimmune sygdomme, kan medføre akut/subakut forløbende hjerteinsufficiens [19]. Den er sjældnere end kardial sarkoidose og bør indgå i de diagnostiske muligheder.

Principielt bør sarkoidose indgå i de differentialdiagnostiske overvejelser ved kardiomyopati, specielt dilateret kardiomyopati af uafklaret årsag. Man bør undersøge for ekstrakardial sarkoidose (lunger, lymfeknuder, hud, led m.m.) og overveje MR-skanning og <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglukose (FDG)-positronemissionstomografi (PET) af hjertet samt endomyokardial biopsi. I en serie fra USA (n=845) med patienter, der havde uafklaret kardiomyopati og fik udført endomyokardial biopsi, havde 12 (1,4%) sarkoidose svarende til 17% af de patienter, hos hvem man kunne stille en specifik diagnose ved biopsi.

### Pludselig kardial død

Pludselig, uventet død er den hyppigste dødsårsag ved kardial sarkoidose [7]. Den kan skyldes sinusarrest, tredjegrads-AV-blok eller ventrikulær takykardi/ventrikelflimren. I et materiale (n=453) med patienter med pludselig, uventet død af kardiale, ikkeiskæmiske årsager fandtes granulomatøs myokarditis hos 2,2% [20].

### Hvordan diagnosticeres kardial sarkoidose?

Den sande incidens af kardial sarkoidose både som led i systemisk sarkoidose og som monoorgansygdom kendes ikke, men pga. den vanskelige diagnostik og den lave autopsifrekvens er sygdommen utvivlsomt underdiagnosticeret. Patienter med ekstrakardial sarkoidose bør screenes for kardial aftektion - initialt med anamnese, elektrokardiogram (EKG), Holter-monitorering og ekkokardiografi. Afhængig af resultatet af disse undersøgelser kan man gå videre med MR-skanning, PET og endomyokardial biopsi.

### Elektrokardiogram

Patienter med nydiagnosticeret sarkoidose bør have taget EKG ved den initiale udredning. I en dansk serie (n=244) med patienter med pulmonal sarkoidose fandtes EKG-forandringer i hvile hos 14%; heraf havde 49% AV-blok, grenblok eller ventrikulær ekstrasystoli [21]. I en svensk serie (n=149) med patienter med pulmonal sarkoidose fandtes EKG-forandringer i hvile hos 21%, heraf havde 65% AV-blok, grenblok eller atrieflimren [22]. De hyppigste fund var uspecifikke ændringer i repolarisationen, arytmier, ledningsforstyrrelser og pseudo-infarctmønstre.

Ved Holter-monitorering kan man fange arytmier, som ikke er set på EKG [23]. Det er en enkel, ikkeinvasiv test, som bør indgå i udredningen af patienter, som man har mistanke om har eller har påvist kardial sarkoidose.

### Ekkokardiografi

Ekkokardiografi er en omkostningslav, ikkeinvasiv procedure, hvormed man kan identificere kardielle forandringer forårsaget af sarkoidose og samtidig få prognostisk information [17, 24]. Undersøgelsen bør omfatte måling af ventriklernes størrelse samt systolisk og diastolisk funktion af venstre ventrikel. Venstre ventrikelvæg bør undersøges for fortykkelse, afsmalning, bevægelighed og aneurisme. Klappernes funktion bør vurderes, og gradienten over trikuspidalklappen bør måles som et surrogat for trykket i a. pulmonalis.

Granulomatøs infiltration i myokardiet kan ses som fortykkelser, der specielt ses i det interventrikulære septum og kan forårsage asymmetrisk hypertrofi. Ardannelse med fibrose giver udtynding af myokardiet og evt. aneurismedannelse. Udtynding og abnorm motilitet i den basale del af det interventrikulære septum skulle være et typisk fund [25].

### Magnetisk resonans-skanning

Kardial MR-skanning er en velegnet, ikkeinvasiv, diagnostisk procedure, hvormed man kan foretage anatomisk visualisering af myokardiet og perikardiet og vurdering af begge ventriklers regionale og globale funktion [26]. Kontrastforstærket (gadolinium) MR-skanning bliver anvendt i stigende grad ved kardial sarkoidose, selv om metodens diagnostiske sensitivitet ikke er klarlagt. Regional enhancement kan skyldes aggregering af sarkoide granulomer og et reduceret signal kan ses ved ardannelse med fibrose. MR-skanning kan også bruges til at evaluere effekten af immunsuppressiv behandling [27].

#### Sarkoidose

Ukendt ætiologi – formentlig infektiøs

Epitelioidcellegranulomer med multinukleære kæmpeceller uden nekrose

Multisystemsygdom – men kan forekomme isoleret i hjertet

#### Kardial sarkoidose

Er underdiagnosticeret

Findes ved autopsi hos ca. 30% af patienterne med systemisk sarkoidose

Er klinisk manifest hos ca. 5% af patienterne

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Positronemissionstomografi**

Sarkoide granulomer er aktive metaboliske strukturer, som har en høj optagelse af  $^{18}\text{F}$ -FDG. Helkrops-FDG-PET er derfor en følsom, ikkeinvasiv procedure til vurdering af den inflammatoriske aktivitet i granulomerne [28, 29], og den anvendes i stigende grad til vurdering af sygdomsudbredelse og behandlingsrespons, selv om metodens sensitivitet ikke er klarlagt. PET er en lovende diagnostisk procedure, som er ved at fortrænge kardiiale radionukleidskanninger med  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  og  $^{67}\text{Ga}$ .

**Myokardiebiopsi**

Biopsi fra endomyokardiet tages sædvanligvis fra højre ventrikels perifer-septale del. Bioptomen indføres via v. femoralis. Under røntgengennemlysning tages 3-5 biopsier, som skal være 1-2 mm store. Det er en invasiv procedure med risiko for komplikationer, men det er den eneste metode, vi har til med sikkerhed at verificere kardial sarkoidose [30]. Den diagnostiske sensitivitet af myokardiebiopsi er lav pga. sarkoidosens spredte affektion af myokardiet, granulomernes placering dybt i myokardiet og den hyppige affektion af venstre ventrikels frie væg [7]. Hos nogle patienter vælges biopsistedet ud fra de ekkokardiografiske fund [17]. Hos patienter med systemisk sarkoidose og klinisk kardial sarkoidose finder man granulomer ved myokardiebiopsi hos 20-50% [31]. Som følge af den lave sensitivitet udelukker en negativ biopsi derfor ikke kardial sarkoidose.

Generelt bør sarkoidose verificeres histologisk ved biopsi fra et passende organ. Når det er gjort, må man konkludere, at det med anvendelse af de nyeste ikkeinvasive metoder ikke er bydende nødvendigt med en positiv myokardiebiopsi for at stille diagnosen kardial sarkoidose.

**Koronarangiografi og elektrofysiologisk undersøgelse**

Koronarangiografi (KAG) er indiceret hos patienter med brystmerter, abnormt EKG og hjerteinsufficiens for at udelukke behandlingskrævende sygdom i koronararterierne [32]. En normal KAG hos en patient med en abnormt resultat af PET, MR- eller thallium-201-skanning af hjertet kan være indikator for kardial sarkoidose.

Elektrofysiologisk undersøgelse er indiceret hos udvalgte

**Undersøgelse for kardial sarkoidose**

Elektrokardiogram  
Holter-monitorering  
Ekkokardiografi

Hvis positiv screening da evt.:  
Magnetisk resonans-skanning af hjertet  
Helkrops- og hjerte- $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglukose-positronemissionstomografi  
Myokardiebiopsi

**Behandling af kardial sarkoidose**

Sarkoidose i hjertet skal altid behandles med prednisolon, methotrexat eller azathioprin  
Evt. infliximab

Pacemaker (AV-blok)  
Implanterbar kardioverter-defibrillator (ventrikulær arytmi)

patienter for at man kan optimere den antiarytmiske behandling og fastlægge indikationen for implanterbar kardioverter-defibrillator (ICD).

**Behandling****Behandling af sarkoidose**

Ved kardial sarkoidose er der altid indikation for behandling. Kortikosteroid (prednisolon) er hjørnesten i behandlingen af både systemisk og kardial sarkoidose [1, 33]. Så snart diagnosen er stillet, bør steroidbehandlingen påbegyndes [34]. Den kliniske erfaring, der er udmøntet i en række publikationer, viser klar effekt af steroid ved kardial sarkoidose. Under steroidbehandling er der beskrevet regression af EKG-forandringer, AV-blok [35], arytmier og hjerteinsufficiens. Ved MR-skanning kan der ses regression af forandringerne i myokardiet under steroidbehandling [27].

Startdosis af prednisolon er sædvanligvis 0,5 mg/kg/dag eller en mindste totaldosis på 30 mg/dag. Efter 1-2 måneder evalueres behandlingseffekten og ved tilfredsstillende respons, påbegyndes der aftrapning med 5 mg hver 2.-3. uge til en vedligeholdelsesdosis på 5-10 mg/dag. Det er uafklaret, i hvor lang tid behandlingen skal fortsætte, men rapporter om kardial død i forbindelse med ophør af steroidbehandling taler for, at behandlingen bør være langvarig, måske livslang.

Hos patienter med svær, progredierende sygdom bør behandlingen suppleres med et cytostatikum, enten methotrexat eller azathioprin, der begge har vist sig at være effektive til behandling af systemisk sarkoidose og har steroidbesparende egenskaber.

Tumornekrosefaktor alfa (TNF $\alpha$ ) er et centralt cytokin for dannelsen af sarkoide granulomer. I en række publikationer er det påvist, at TNF $\alpha$ -hæmmere bremser granulomdannelsen ved sarkoidose [36, 37]. De fleste patienter er behandlet med infliximab, som er et humaniseret, monoklonalt antistof, der binder sig til og inaktiverer TNF $\alpha$ -molekylet. TNF $\alpha$ -hæmmers terapeutiske rolle ved kardial sarkoidose er dog uafklaret, idet hjerteinsufficiens netop er en af kontraindikationerne for behandling med infliximab.

**Kardiofarmakologisk behandling, pacemaker og implanterbar kardioverter-defibrillator**

Den medicinske behandling af venstresidig hjerteinsufficiens

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

og arytmier følger retningslinjerne for behandling af hjerteinsufficiens/arytmier af andre årsager. På trods af behandling har patienter med kardial sarkoidose en høj recidivfrekvens af arytmier og en høj risiko for pludselig død [6].

En pacemaker kan forhindre pludselig død og bedre prognosen for patienter med AV-blok og andre bradyarytmier [7]. Hos alle patienter bør man overveje ICD for at hindre død pga. ventrikulær arytmier.

### Hjertetransplantation

Hjertetransplantation er det ultimative behandlingstilbud til patienter med svær hjerteinsufficiens pga. sarkoid kardiomyopati [7]. På Rigshospitalet er der i 1990-2005 udført 236 hjertetransplantationer, heraf fire (1,7%) pga. sarkoidose. Transplantation bedrer livskvaliteten og prognosen hos patienter med isoleret kardial sarkoidose. Overlevelsen er den samme som ved ikke-sarkoid hjertesygdomme. Hos nogle patienter ses der recidiv af sarkoidosen i donororganet [38]. Som et kuriosum kan nævnes, at der ved hjertetransplantation er beskrevet transmission af sarkoidose fra donor til recipient.

### Prognose

Tal for sygdommens naturhistorie og prognose er usikre pga. den vanskelige diagnose, den varierende kliniske præsentation og det vekslende respons på medikamentel behandling. Antagelig er død pga. kardial sarkoidose den hyppigste dødsårsag ved sarkoidose. Efter indførelse af steroidbehandling og pacemaker/ICD-implantation er prognosen bedret, pludselig død er i aftagende, mens død pga. hjerteinsufficiens er stigende [39].

I et engelsk materiale (n=300) med patienter med kardial sarkoidose var mortaliteten omkring 40% og 55% efter henholdsvis fem år og ti år [40]. I en japansk serie (n=95) var de bedste prædiktorer for overlevelse graden af hjerteinsufficiens og New York Heart Association (NYHA)-funktionsklasse; patienter med venstre ventrikel ejektionsfraktion på henholdsvis  $\geq 50\%$  og  $< 50\%$  havde en tiårsoverlevelse på 89% og 27% [34]. Samtidig forekomst af pulmonal og kardial sarkoidose synes at være forbundet med en bedre overlevelse, muligvis pga. hurtigere diagnostik og behandling.

Korrespondance: Nils Milman, Medicinsk Afdeling B2142, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: milman@rh.dk

Antaget: 13. marts 2006  
Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

1. The Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis (WASOG). Statement on sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:736-55.
2. Byg K-E, Milman N, Hansen S. Sarcoidosis in Denmark 1980-1994. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20:46-52.
3. Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkley BH. Cardiac sarcoid: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation* 1978;58:1204-11.
4. Hagemann GJ, Wurm K. The clinical electrocardiographic and pathological features of cardiac sarcoidosis. I: Jones WW, Davies BH, red. *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*. Proceedings of the 8th international conference. Cardiff: Alpha Omega Publishing, 1980:601-6.
5. Nelson JE, Kirschner PA, Teirstein AS. Sarcoidosis presenting as heart disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1996;13:178-82.
6. Donsky AS, Escobar J, Capehart J et al. Heart transplantation for undiagnosed cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2002;89:1447-50.
7. Milman N, Andersen CB, Mortensen SA. Kardial sarkoidose – en svær diagnose. *Ugeskr Læger* 2006;168:3822-4.
8. Roberts WC, McAllister HA Jr, Ferrans VJ. Sarcoidosis of the heart. *Am J Med* 1977;63:86-108.
9. Abeler V. Sarcoidosis of the cardiac conducting system. *Am Heart J* 1979;97:701-7.
10. Yazaki Y, Isobe M, Hiramitsu S et al. Comparison of clinical features and prognosis of cardiac sarcoidosis and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;82:537-40.
11. Fleming HA. Cardiac sarcoidosis. *Semin Respir Med* 1986;8:65-71.
12. Winters SL, Cohen M, Greenberg S et al. Sustained ventricular tachycardia associated with sarcoidosis: assessment of the underlying cardiac anatomy and the prospective utility of programmed ventricular stimulation, drug therapy and an implantable antitachycardia device. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:937-43.
13. Lull RJ, Dunn BE, Gregoratos G et al. Ventricular aneurysm due to cardiac sarcoidosis with surgical care of refractory ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1980;45:163-73.
14. Pesola G, Teirstein AS, Goldman M. Sarcoidosis presenting with pericardial effusion. *Sarcoidosis* 1987;4:42-4.
15. Zonerach S, Gupta MP, Mehta J et al. Myocardial sarcoidosis presenting as acute mitral insufficiency. *Chest* 1974;66:452-4.
16. Skold CM, Larsen EF, Rasmussen E et al. Determination of cardiac involvement in sarcoidosis by magnetic resonance imaging and Doppler echocardiography. *J Intern Med* 2002;252:465-71.
17. Mortensen SA, Baandrup U, Egeblad H. Cardiac sarcoidosis mimicking dilated cardiomyopathy: diagnosis by selective endomyocardial biopsy. *J Cardiovasc Ultrason* 1984;3:277-80.
18. Shorr AF, Helman DL, Davies DB et al. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2005;25:783-8.
19. Aarønæs M, Haugaa KH, Andreassen AK et al. Kjempecellemiyokarditt – en sjelden og farlig sygdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005;125:2198-201.
20. Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non ischaemic causes of sudden cardiac death: a UK experience. *Heart* 2006;92:16-20.
21. Vestbo J, Seppo LW, Iversen ET et al. Langtidsprognosen ved pulmonal sarkoidose. 2. Kardial sarkoidose og andre ekstrapulmonale symptomer. *Ugeskrift Læger* 1995;157:2844-7.
22. Larsen F, Pehrsson SK, Hammar N et al. ECG-abnormalities in Japanese and Swedish patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001;18:284-8.
23. Suzuki T, Kanda T, Kubota S et al. Holter monitoring as a noninvasive indicator of cardiac involvement in sarcoidosis. *Chest* 1994;106:1021-4.
24. Lewin RF, Mor R, Spitzer S et al. Echocardiographic evaluation of patients with systemic sarcoidosis. *Am Heart J* 1985;110:116-22.
25. Valantine HA, Tazelaar HD, Macoviak J et al. Cardiac sarcoidosis: response to steroids and transplantation. *J Heart Transplant* 1987;6:244-50.
26. Watzinger N, Maier R, Reiter U et al. Clinical applications of cardiovascular magnetic resonance. *Curr Pharm Des* 2005;11:457-75.
27. Stauder NI, Bader B, Fenchel M et al. Images in cardiovascular medicine. *Circulation* 2005;22:111:58-60.
28. Milman N, Mortensen J, Sloth C. Fluorodeoxyglucose PET scan in pulmonary sarcoidosis during treatment with inhaled and oral corticosteroids. *Respiration* 2003;70:408-13.
29. Ishimaru S, Tsujino I, Takei T et al. Focal uptake on 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography images indicates cardiac involvement of sarcoidosis. *Eur Heart J* 2005;26:1538-43.
30. Narula N, Narula J, Dec GW. Endomyocardial biopsy for non-transplant-related disorders. *Am J Clin Pathol* 2005;123 suppl:S106-18.
31. Uemura A, Morimoto S, Hiramitsu S et al. Histologic diagnostic rate of cardiac sarcoidosis: evaluation of endomyocardial biopsies. *Am Heart J* 1999;138:299-302.
32. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005;26:804-47.
33. Moller DR. Treatment of sarcoidosis – from a basic science point of view. *J Intern Med* 2003;253:31-40.
34. Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M et al. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *Am J Cardiol* 2001;88:1006-10.
35. Takeda N, Yokoyama I, Hiroi Y et al. Positron emission tomography predicted

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

- recovery of complete A-V nodal dysfunction in a patient with cardiac sarcoidosis. *Circulation* 2002;105:1144-5.
36. Milman N, Sørensen TB. Behandling af svær sarkoidose med tumornekrosefaktor alpha-hæmmer (infliximab). *Ugeskr Læger* 2006;115:484-5.
37. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest* 2005;127:1064-71.
38. Oni AA, Hershberger RE, Norman DJ et al. Recurrence of sarcoidosis in a cardiac allograft: control with augmented corticosteroids. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:367-9.
39. Takada K, Ina Y, Yamamoto M et al. Prognosis after pacemaker implantation in cardiac sarcoidosis in Japan. *Sarcoidosis* 1994;11:113-7.
40. Fleming HA. Death from sarcoid heart disease. United Kingdom series 1971-1986. 300 cases with 138 deaths. I: Grassi C, red. *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*. Amsterdam: Elsevier, 1988:19-33.

## Gynækologisk epidemiologi

Professor Øjvind Lidegaard

H:S Rigshospitalet, Gynækologisk Klinik

Deskriptiv epidemiologi beskriver sygdommes forekomst i tid og sted, mens analytisk epidemiologi har til formål at afdekke og kvantificere årsager til sygdom (**Figur 1**).

Inden for det gynækologiske område har jeg valgt at fokusere på tre områder, hvor der igennem de seneste årtier er leveret videnskabelige danske bidrag: reproduktion, gynækologisk farmakoepidemiologi og kvalitetsudvikling.

### Reproduktionsepidemiologi

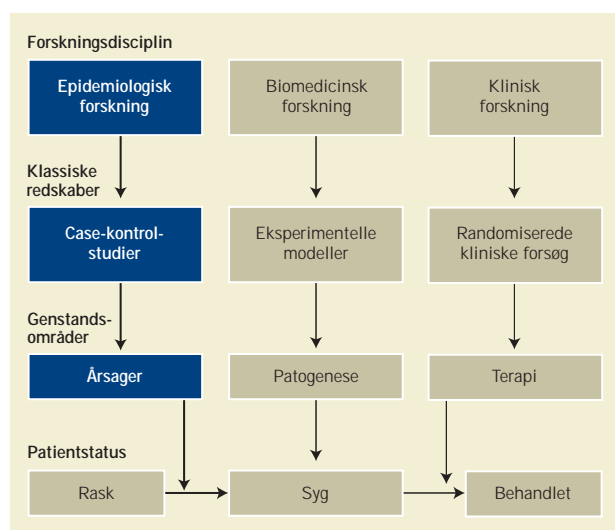
Den deskriptive epidemiologi har kunnet dokumentere en fekunditetsrate (det at blive gravid og efterfølgende at føde et barn) som gennem den første tredjedel af forrige århundrede faldt fra godt fire børn til to børn pr. kvinde, en beskedent stigning gennem den næste tredjedel blev fulgt af et brat fald fra

2,6 børn i midten af 1960'erne til 1,4 barn starten af 1980'erne, herefter er der sket en jævn stigning til et nogenlunde stabilt niveau på omkring 1,8 børn pr. kvinde i dag.

Endvidere er menarchen over en 100-årig periode faldet fra 15,5 år til 12,5 år i dag, fulgt parallelt af et fald i den koitale debutalder fra 22 år til 15 år. Samtidig med at alderen for første barns fødsel er steget fra 23 år i 1970 til 29 år i dag, er det dokumenteret, at kvinders naturlige fekunditet falder nogenlunde lineært fra 20-års-alderen, hvor den er 34% pr. cyklus ned til 0,5% pr. cyklus i 45-års-alderen. Kombinationen af den stigende fødselsalder og den med alderen ubønhørlige biologiske nedtælling er hoved-, men ikke eneårsagen til den stigende forekomst af kvindelig infertilitet.

Hvad der begyndte med en påvisning af carcinoma in situ forandringer i den kontralaterale testis hos mænd med testiscancer, er siden blevet ledsaget af solid videnskabelig dokumentation for, at mænd, som får testiscancer som voksne, er født med forstadierne til sygdommen, at tilstanden er associeret til nedsat sædkvalitet, urogenitale misdannelser og retentio testis, kulminerende med *Skakkebæks* paradigmesættende samlende hypotese om det testikulære dysgenesisyndrom (TDS), som ikke bare slår fast, at disse fire udtryk for kompromitteret mandlig reproduktion skal ses som forskellige manifestationer af den samme påvirkning, men også at denne påvirkning synes at finde sted under den mandlige gonadedannelse i første trimester af fosterudviklingen og med stor sandsynlighed skyldes eksogent påførte hormonforstyrrende stoffer, hvoraf phthalater er en af de vigtige [1, 2].

Samtidig med at vi dermed nærmer os en nøgle til forståelsen af baggrunden for, at omkring 40% af de yngre voksne danske mænd i dag har kompromitteret sædproduktion, rejser disse epokegørende fund det påtrængende spørgsmål, hvad der sker med kvindelige fostre, som eksponeres for de samme faktorer, som hos drengefostre afstedkommer TDS. Her samler interessen sig om polycystisk ovariesyndrom (PCOS), som rammer 5-10% af alle kvinder, og hvis forekomst har været markant stigende gennem de senere årtier, utvivlsomt delvis som følge af bedre diagnostiske redskaber (ultralud), men måske også fordi forekomsten af tilstanden reelt er øget.



**Figur 1.** I epidemiologisk forskning (blå felter) fokuserer man på at afdekke og kvantificere årsager til sygdom og anvender typisk case-kontrol-studier som forskningsredskab. Øvrige forskningsdiscipliner er angivet til sammenligning.