

Sarkoidose

Sarcoidosis



S. Pabst¹, D. Skowasch¹, C. Grohé²

¹ Medizinische Klinik und Poliklinik II, Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Universitätsklinikum Bonn

² Evangelische Lungenklinik Berlin-Buch, Klinik für Pneumologie

VNR

2760512012137991397

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1257126>
 Pneumologie 2012; 66: 96–110
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med.

Stefan Pabst

Medizinische Klinik und
 Poliklinik II
 Universitätsklinikum Bonn
 Sigmund-Freud-Str. 25
 53105 Bonn
stefan.pabst@ukb.uni-bonn.de

Lernziele

Granulomatöse Erkrankungen wie die Sarkoidose stellen sich klinisch sehr vielfältig dar. Der Artikel soll die unterschiedlichen Manifestationen beleuchten und die differentialdiagnostischen Inhalte und Therapieziele vermitteln. Wichtig ist die Analyse, welcher Patient mit Sarkoidose von welcher Therapie langfristig profitiert.

Einleitung

Die Sarkoidose ist eine inflammatorische, granulomatöse Systemerkrankung unklarer Ätiologie mit primärem Befall der Lunge und der Lymphknoten. Es können jedoch auch weitere Organe wie Leber, Haut, Augen, Herz und zentrales Nervensystem betroffen sein. Es wird vermutet, dass es bei einer genetisch bedingten Suszeptibilität nach Exposition mit einem exogenen Stimulus zur Erkrankung kommt [1].

Die Ätiologie der Sarkoidose ist unbekannt.

Erstmals histologisch beschrieben wurde die Sarkoidose 1899 vom norwegischen Dermatologen Caesar Boeck als „Epitheloidzellen mit großen weißen Kernen und zudem einigen Riesenzellen“, die er aufgrund der Ähnlichkeit zum Sarkom „multiple benigne Sarkoid-Erkrankung der Haut“ nannte [2].

In 80% der Fälle zeigt die Sarkoidose einen kurzen, selbstlimitierenden Verlauf mit einer *restitutio ad integrum*. Eine Sonderform der akuten Sarkoidose ist das Löfgren-Syndrom, das klinisch durch eine bilaterale Lymphadenopathie, eine Sprunggelenksarthritiden und ein Erythema nodosum sowie häufig Fieber imponiert. Bei etwa 20% aller Sarkoidosepatienten ist ein chronischer oder chronisch rezidivierender Verlauf zu beobachten, welcher mit einer medikamentösen Therapie, in der Regel Glukokortikoiden, behandelt wird. Bis

zu 10% der Patienten präsentieren sich mit ernstzunehmenden Komplikationen wie zum Beispiel einer Lungenfibrose oder einem kardialen Befall [3]. Letale Ausgänge werden in bis zu 5% der Fälle beschrieben. So ist es von entscheidender Bedeutung, diejenigen Patienten zu selektieren, die einen chronisch progredienten Verlauf aufweisen und somit von einer frühzeitigen systemischen Steroidtherapie profitieren können.

Epidemiologie der Sarkoidose

Die epidemiologischen Daten zum Vorkommen der Sarkoidose variieren abhängig von der Herkunft. Während die Sarkoidose bei Japanern mit einer Inzidenz von 1–2/100 000/Jahr eher selten ist, tritt sie in Europa bei 5–60 Patienten/100 000/Jahr auf [4]. Auffallend ist ein starkes Nord-Süd-Gefälle innerhalb Europas mit den höchsten Erkrankungsraten in Schweden und den niedrigsten in Spanien. In Deutschland sind die genaue Inzidenz und Prävalenz der Sarkoidose nicht bekannt. Im Bonner Sarkoidosekollektiv befinden sich aktuell (Stand 04/2011) 440 Patienten, was bei einem geschätzten Einzugsbereich von 1 000 000 Einwohnern einer Prävalenz von ca. 44/100 000 entsprechen würde (unpublizierte Daten). Eine aktuelle epidemiologische Untersuchung aus der Schweiz geht von einer „Lebensprävalenz“ von 121 bzw. einer Prävalenz einer aktiven Sarkoidose von 44 je 100 000 Einwohner aus [5]. Autoptische Prävalenz-Daten zeigen bis zu 640 Betroffene/100 000 Einwohner [6–10].

Die Sarkoidose ist eine „häufige seltene Erkrankung“.

Die Erkrankung tritt meist vor dem 50. Lebensjahr mit einem Erkrankungsgipfel zwischen 20 und 39 Jahren auf [11]. Frauen sind in allen ethnischen Gruppen häufiger betroffen als Männer. Die epidemiologischen Unterschiede lassen zum einen Umwelteinflüsse sowie einen genetischen

Hintergrund in der Entstehung der Sarkoidose vermuten. Dies wird besonders deutlich, wenn man die Unterschiede in den USA zwischen Weißen kaukasischer Herkunft und Afroamerikanern analysiert. Die Inzidenz bei Afroamerikanern ist etwa dreimal höher als bei den weißen Amerikanern (35/100 000/Jahr vs. 11/100 000/Jahr) [11]. Zudem werden bei Afroamerikanern häufiger chronische und schwere Verläufe beschrieben [12].

Frauen sind häufiger betroffen als Männer.

Pathogenese der Sarkoidose

Bei der Pathogenese der Sarkoidose liegt wahrscheinlich ein Ungleichgewicht zwischen regulatorischen und proinflammatorischen Faktoren vor, die den Grad zwischen Remission und Persistenz bestimmt [13].

Nicht-einschmelzende Granulome und eine gesteigerte zelluläre Immunantwort durch eine erhöhte inflammatorische Aktivität sind pathogenetische Kennzeichen der Sarkoidose [1]. Die Granulome bestehen sowohl aus hochdifferenzierten Epitheloid- und Riesenzellen vom Langerhans-Typ als auch aus T-Lymphozyten. CD4+-Lymphozyten bilden das Zentrum des Granuloms, wohingegen CD8+-Lymphozyten in der peripheren Zone dominieren. Die Formation von Granulomen ist durch eine – wahrscheinlich genetisch determinierte – Abfolge immunologischer Ereignisse charakterisiert. Man geht davon aus, dass es nach Exposition mit einem oder mehreren (noch unbekannt) Antigenen zu einer T-Zell-vermittelten Immunität gegen diese Antigene kommt, welche durch Makrophagen-Prozessierung und Präsentation maßgeblich beeinflusst wird. Bei der Sarkoidose findet sich vor allem eine TH1-gewichtete T-Helfer-Zell-Antwort [14]. An der Entstehung der Granulome sind proinflammatorische Zytokine wie Interleukine, der Tumornekrosefaktor (TNF)- α und Interferon (IFN)- γ beteiligt [15]. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass Toll-like-Rezeptoren, insbesondere TLR4, und auch angiogenetische Faktoren wie VEGF in der Pathophysiologie der Sarkoidose eine Rolle spielen [16,17].

Bei der Pathogenese spielen CD4-positive T-Lymphozyten eine wichtige Rolle.

Bei einer chronischen Sarkoidose persistiert die übersteigerte Immunreaktion, was zu der Überlegung führt, dass bei den erkrankten Patienten regulatorische Mechanismen für immunologische Prozesse gestört sein könnten. Kürzlich konnte in verschiedenen Arbeiten gezeigt werden, dass eine veränderte Funktion regulatorischer T-Zellen (CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺) eine wichtige Rolle bei der

Granulomentstehung spielt [18–20]. Kennzeichnend ist bei peripherer Anergie eine Hyperreaktivität im Bereich der Granulome [21].

Eine veränderte Funktion von regulatorischen T-Zellen wird beobachtet.

Obwohl der genaue Auslöser einer Sarkoidose nicht bekannt ist, gibt es Hinweise, dass ein mykobakterielles Enzym, die mykobakterielle Katalase-Peroxidase (mKatG), in die Pathogenese der Sarkoidose involviert ist. So konnte bei Sarkoidosepatienten eine durch mKatG verursachte T-Zell-Antwort in Lymphozyten nachgewiesen werden [22,23]. Sowohl das spezifische wie das angeborene Immunsystem sind in die Prozesse involviert, die letztlich zur Ausbildung von Granulomen führen. Initial stellen CD14⁺Th1-Zellen die häufigste Komponente der Granulome dar, die für Produktion von Interleukin (IL)-2 und Interferon-gamma verantwortlich sind. Im Spätstadium überwiegen CD4⁺Th2-Zellen, welche in fibroproliferative Reaktionen involviert sind [24].

Ätiologie der Sarkoidose

Da die Sarkoidose häufig in der Lunge (mit Befall pulmonaler Lymphknoten), den Augen sowie der Haut auftritt, wird ein aerogen vermitteltes Agens vermutet. Anorganische Stäube könnten zur Entwicklung einer Sarkoidose führen. Dies wird durch unterschiedliche Studien untermauert, in der die Prävalenz der Sarkoidose bei bestimmten Berufsgruppen (Feuerwehr, Wohnungsbau, US-Armee) im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant erhöht war [25–28]. Bei den Feuerwehrleuten, welche am 11. September 2001 am „Ground Zero“ im Einsatz waren, wurde dies durch eine vermehrte Rate an Sarkoidoseerkrankungen besonders deutlich [29]. Es bleibt jedoch unklar, ob diese Beobachtungen lediglich durch eine bessere medizinische Betreuung obengenannter Berufsgruppen zu erklären sind.

Weiterhin wurden organische Stoffe als Auslöser für die Entstehung der Sarkoidose vermutet. So wurden sowohl mykobakterielle wie auch propioni-bakterielle Desoxiribonukleinsäure (DNA) und Ribonukleinsäure (RNA) in Granulomen von Sarkoidosepatienten nachgewiesen [30].

Die genetischen Hinweise aus den epidemiologischen Daten wurden bereits weiter oben erläutert. Weiterhin scheint es eine familiäre Häufung der Sarkoidose zu geben [31–39]. Geschwister sowie dizyote Zwillinge von Sarkoidoseerkrankten erkranken mit einer sechs- bis siebenfach höheren Wahrscheinlichkeit selber an einer Sarkoidose [40,41]. Zu erwähnen ist, dass sich die Art des Organbefalls (abgesehen von Augen- und Leberbeteiligung) bei Geschwistern nicht sehr ähnelt [42].



Tab. 1 Symptomatik bei Befall verschiedener Organsysteme.

Pulmonal	Trockener Reizhusten, Dyspnoe, Pleurodynie
Allgemeinsymptome	Fatigue, Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust
Hautläsionen	Erythema nodosum, Lupus pernio
Augenbefall	Uveitis, Iridozyklitis, Keratokonjunktivitis, Augenschmerzen und Visusverschlechterung
Muskuloskeletal	Arthritiden und Arthralgien, Jüngling-Syndrom, Myalgien
Neurosarkoidose	Enzephalopathie, Kopfschmerzen, Hypophyseninsuffizienz
Kardiale Sarkoidose Hyperkalzämie	Arrhythmien, Herzinsuffizienz, pulmonale Hypertonie
Leberbefall Ikterus	Selten klinisch manifest, aber biotisch in 50–80% nachweisbar
Sonstiges	Gastrointestinal (DD M. Crohn, Pankreaskarzinom) Anämie, Leukopenie Reproduktionsorgane Interstitielle Nephritis Parotitis

Prädilektionsorgane sind Lunge und Lymphknoten.

Weitere häufig befallene Organe sind Haut, Leber, Milz, Augen, Knochen und endokrine Drüsen [50]. Die Symptomatik ist sehr heterogen, unspezifisch und nur bei ca. 30% der Patienten überhaupt vorhanden [51]. Zu typischen allgemeinen Beschwerden gehören Fieber, Arthralgien, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme sowie besonders häufig Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Bis zu 70% der an Sarkoidose Erkrankten weisen gar keine Symptome auf und werden rein zufällig durch eine radiologische Untersuchung erstdiagnostiziert [52–55].

Eine Sarkoidose ist nicht selten ein Zufallsbefund.

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 [41].

Allen oben genannten Studien ist gemein, dass die Erkrankungshäufigkeit innerhalb von Familien unabhängig von dem jeweiligen Verwandtschaftsgrad (Eltern, Kinder, Geschwister) ähnlich ist, was für einen geringen bis mittleren Einfluss multipler Gene spricht. Es handelt sich bei der Sarkoidose daher um eine komplexe genetische Erkrankung. Gut untersuchte Kandidatengene mit einem im Vergleich zu anderen Kandidatengenen relativ großen Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf der Sarkoidose sind BTNL2 [42,43] und ANXA11 [45,46]. Jedoch ist auch hier, wie bei komplexen genetischen Erkrankungen üblich, die Odds Ratio < 2 [47,48].

Die Entstehung und der Verlauf der Sarkoidose sind genetisch determiniert.

Zusammenfassend weisen oben zitierte Studien ebenso wie die epidemiologischen Daten 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).

Symptomatik

Das klinische Erscheinungsbild der Sarkoidose ist sehr variabel (► **Tab. 1**).

Prinzipiell kann jedes Organ(-system) betroffen sein, jedoch ist ein pulmonaler Befall mit Lymphadenopathie in mehr als 90% der Fälle die häufigste Manifestation [49].

Man teilt die Erkrankung, je nach Verlauf, in eine akute, nicht rezidivierende und in eine chronische, zum Teil rezidivierende Form ein. Eine weitere Klassifikation ist der Bedarf an Steroiden oder eine spontane Ausheilung [56]. Auffallend ist der Zusammenhang zwischen bestimmten Symptomen und der Progression sowie Ethnie, Geschlecht oder dem Alter. Akute, z.T. spontan ausheilende Krankheitsbilder werden eher bei der weißen Bevölkerung beobachtet. Im Gegensatz dazu herrscht bei Afroamerikanern die chronische, progressive Form vor [57–62]. Diese ist charakterisiert durch einen schleichenden Beginn und eine sehr variable Ausprägung. Ein höheres Alter bei Erstdiagnose, schwarz-afrikanische Abstammung, ein Lupus pernio, chronische Uveitis, chronische Hyperkalzämie, Nephrokalzinose, progressive pulmonale Sarkoidose, zystische Knochenläsionen, Neurosarkoidose oder eine myokardiale Beteiligung werden mit einer chronischen oder progressiven Form assoziiert. Eine Sonderform der akuten Sarkoidose ist das Löfgren-Syndrom, charakterisiert durch die Trias bilaterale Lymphadenopathie, Sprunggelenksarthritiden und Erythema nodosum, häufig mit Fieber einhergehend [63]. Patienten mit dieser Symptomatik zeigen sehr oft einen günstigen Verlauf mit einer spontanen Remission. 80% der Löfgren-Patienten weisen einen selbstlimitierenden Verlauf auf. Beim Löfgren-Syndrom werden geschlechtsspezifische Unterschiede beobachtet. So erkranken Frauen an einem Erythema nodosum, während hingegen Männer mit Löfgren-Syndrom eher an einer Arthritis ohne Erythema nodosum leiden [64].

Eine weitere Manifestation der Sarkoidose ist das Heerfordt-Syndrom, welches durch einen Befall von Parotis, der Augen (Uveitis) und des N. facialis gekennzeichnet ist. Auch hier findet sich häufig Fieber.

Als Differenzialdiagnose der granulomatösen Erkrankungen werden sowohl die Berylliose, oft gekennzeichnet durch eine entsprechende Berufs-



anamnese (z.B. Zahntechniker [65]), oder auch die Sonderform der nekrotisierenden, sarkoidalen Granulomatose in Erinnerung gerufen. Während die erstgenannte Erkrankung häufig durch einen generalisierten Granulombefall inklusive mediastinaler und/oder hilärer Lymphadenopathie auffällt, ist für die zweitgenannte Erkrankung häufiger eine einzelne Herdbildung im Lungenparenchym beschrieben. Die histologische Zuordnung gelingt häufig erst durch eine umfangreichere Gewebeentnahme z.B. per videoassistierter Thorakoskopie (VATS).

Pulmonale Sarkoidose

90% aller Sarkoidosepatienten weisen eine Lungenbeteiligung auf und bei etwa einem Drittel findet man einen Befall des Lymphsystems. 60–90% der Fälle werden im radiologischen Stadium I diagnostiziert, das teilweise spontan ausheilt [53,66]. Bei 10–30% kommt es zu einem chronischen Verlauf, der lebensgefährliche Komplikationen mit sich bringen kann, wie eine Lungenfibrose oder eine pulmonale Hypertonie [67]. Symptome eines pulmonalen Befalls äußern sich nur in 30–50% der Fälle durch trockenen Husten, Dyspnoe und Brustschmerz [57]. Das klassische Merkmal auf einer Röntgen-Thorax-Aufnahme ist eine bilhiläre Lymphadenopathie, welche bei etwa 75% der Patienten vorkommt [53].

Typisch ist eine bilhiläre Lymphadenopathie.

Die Lungenfibrose ist eine ernstzunehmende Komplikation der pulmonalen Sarkoidose, die bei 10–30% der Patienten mit einem chronischen Krankheitsverlauf auftritt. In westlichen Ländern stellt sie die Haupttodesursache bei Sarkoidosepatienten dar [68]. Dabei kommt es zu einer massiven, unkontrollierten Ausbreitung von Granulomen, die sich weder spontan noch mit einer immunsuppressiven Therapie zurückbilden [69].

Ein fortgeschrittener pulmonaler Befall kann zu einer Lungenfibrose führen.

Kardiale Sarkoidose

Die Erstbeschreibung einer kardialen Sarkoidose erfolgte durch Bernstein im Jahre 1929 [70]. Generell können alle Strukturen des Herzens von der Granulombildung betroffen sein, meistens sind jedoch das Myokard, insbesondere des linken Ventrikels, und das Reizleitungssystem beeinträchtigt [71]. Klinisch kann sich die kardiale Sarkoidose beispielsweise als eine dilatative Kardiomyopathie mit Verlust der Pumpfunktion oder in Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern, aber auch ventrikulären Tachykardien manifestieren [1]. Sie reicht von einer benignen, subklinischen Manifestation, welche zufällig entdeckt wird, bis zur lebensbedrohlichen Komplika-

tion. Autoptische Studien zeigen eine hohe kardiale Manifestation von bis zu 30%, während die klinische Symptomatik bei maximal 5% liegt [72]. Ein kardialer Phänotyp scheint in Bevölkerungsgruppen mit anderem genetischen Hintergrund als in Europa weitaus häufiger aufzutreten. Die höchste Prävalenz einer kardialen Sarkoidose mit fatalen Verläufen gibt es in Japan.

Ein kardialer Befall ist häufig subklinisch.

Allem Anschein nach ist eine asymptomatische Beteiligung des Herzens nicht mit einer schlechteren Prognose assoziiert, während die symptomatische kardiale Sarkoidose zu einer hohen Letalität führt [73].

Eine kardiale Sarkoidose ist nach dem Lungenversagen die zweithäufigste mit der Sarkoidose assoziierte Todesursache [74,75]. Obwohl die Fortschritte der apparativen Diagnostik eine frühere und exaktere Aussage über eine kardiale Manifestation der Sarkoidose ermöglichen, beweisen autoptische Daten, dass zwischen klinischer Diagnose und tatsächlichem kardialen Befall wenig Übereinstimmung vorliegt. Die Magnetresonanztomografie (MRT) ist die Untersuchungsmethode der Wahl, um strukturelle Auffälligkeiten des Myokards zu beurteilen. Während bereits das nativ durchgeführte MRT eine signifikante Sensitivität und Spezifität aufweist, führt die Signalverstärkung mit dem magnetischen Kontrastmittel Gadolinium-DTPA zu aussagekräftigeren Ergebnissen [76,77].

Die MRT ist in der Diagnostik einer kardialen Sarkoidose sehr sensitiv.

Mittels „delayed enhancement“ ist die kardiale MRT (DE-CMR) mehr als doppelt so sensitiv für das Vorliegen einer kardialen Sarkoidose als die Diagnosekriterien des japanischen Gesundheitsministeriums, welche allgemein zur klinischen Diagnose einer kardialen Sarkoidose herangezogen werden [3,78,79]. Zudem scheint ein Myokardschaden, welcher durch DE-CMR entdeckt wird, mit einer höheren Rate von Komplikationen assoziiert zu sein [79]. Aktuell wird die Durchführung einer MRT nicht bei allen Patienten empfohlen, der zukünftige Stellenwert ist abzuwarten. *Bei einem positiven Befund ist das MRT des Herzens gut zur Verlaufskontrolle geeignet* [80]. Auch zur besseren Steuerung von endomyokardialen Biopsien mit deutlicher Erhöhung der Trefferquote kann das MRT beitragen [81].

Folgende Risikostratifizierung hat sich bewährt [73]: Bei Patienten mit einer gesicherten Sarkoidose und einer begleitenden kardialen Symptomatik kann ein kardialer Befall antizipiert werden. Dies sollte dann in jedem Fall zu weiterer Bildgebung mittels MRT und ggf. einer endomyo-



kardialen Biopsie führen. Letztere Maßnahme ist aufgrund der Spezifität nach wie vor der Goldstandard zum sicheren Nachweis eines kardialen Befalls. Aufgrund eines häufig lokalisierten und damit schwer zu biopsierenden Granulombefalls werden jedoch häufig falsch negative Befunde mit einer Sensivität von weniger als 25% erhoben [82]. Daher kann diese invasive Maßnahme nicht empfohlen werden. Wir führen bei Sarkoidosepatienten ohne kardiale Symptome bei Diagnosestellung bzw. Erstkontakt zunächst orientierende kardiologische Screeninguntersuchungen (TTE, Langzeit-EKG) durch. Jedoch ist die Datenlage hierzu unzureichend, und dieses Vorgehen sollte individuell in Abhängigkeit von Patient und Untersucher entschieden werden.

Eine Myokardbiopsie ist sehr spezifisch.

Sarkoidose-assoziierte PH (SAPH)

Sowohl die pulmonale (PH) wie die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) sind überzufällig häufig bei Sarkoidosepatienten anzutreffen [92–96]. In der aktuellen Dana-Point-Klassifikation der PH ist die Sarkoidose-assoziierte PH (SAPH) in Gruppe 5 (multifaktorielle Entstehung) zu finden, da sie durch verschiedenste Faktoren wie fibrotische Gefäßdestruktion und -rarefizierung sowie direkte Gefäßkompression durch Lymphome verursacht werden kann [97]. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass das Überleben von SAPH-Patienten deutlich verschlechtert ist im Vergleich zu Sarkoidose-Patienten ohne PH. In einer eigenen, prospektiven Studie konnten wir eine Prävalenz der SAPH von 21% finden, 4% hatten eine präkapilläre Form (Adv Exp Med Biol 2012, im Druck).

Eine pulmonale Hypertonie ist häufig bei Sarkoidose anzutreffen.

Neurosarkoidose

Diese Form der Sarkoidose kommt mit einer Inzidenzrate von ca. 5–15% der Sarkoidose-Erkrankten vor [83]. Der neurologische Befall bleibt oft subklinisch. Autopsien von Sarkoidosepatienten ergeben jedoch bei bis zu 25% eine Beteiligung des Nervensystems [1]. Jeder Bereich des Nervensystems kann grundsätzlich betroffen sein, obgleich Hirnnerven, Hypothalamus und Hypophyse die Hauptmanifestationsorte der Sarkoidose darstellen [84,85]. Eine weitere für die Sarkoidose typische Manifestation ist die sogenannte „Small-Fibre-Neuropathie“ [86], welche durch Schädigung der dünnen Nervenfasern mit sensorischen Störungen (Hypästhesie, Parästhesien und Schmerzen) sowie autonome Beschwerden (z. B. orthostatische Dysregulation, unvollständige Harnblasenentleerung) gekennzeichnet ist. Die Symptomatik einer manifesten Neurosarkoidose kann sich sehr variabel äußern, weshalb

sich die Diagnosestellung oft schwierig gestaltet. Zu den häufigsten Symptomen eines zentralnervösen Befalls zählen Hirnnervenausfälle, Kopfschmerzen, Ataxie, kognitive Dysfunktionen, Schwäche und Krampfanfälle [87]. Der Ausfall des N. facialis überwiegt und führt deshalb häufig in Kombination mit bildgebenden Verfahren und Liquoruntersuchungen zur Diagnosestellung einer Neurosarkoidose [88]. Eine aseptische Meningitis, Hydrozephalus, hypothalamische Dysfunktionen oder eine Enzephalopathie gehören zu den Komplikationen einer Neurosarkoidose und können zu lebensbedrohlichen Zuständen führen [89].

Kutane Sarkoidose

Eine Hautbeteiligung kommt in bis zu 35% aller Sarkoidosepatienten vor, welche in spezifische, granulomatös entzündliche und unspezifische Läsionen unterteilt wird [1]. Das Erythema nodosum, welches ein Epiphänomen und keinen kutanen Sarkoidosebefall darstellt, wie auch andere unspezifische Hautveränderungen, weisen eine gute Prognose auf und verschwinden meist innerhalb weniger Wochen [1]. Eine besondere spezifische Läsion ist der perinasale Lupus pernio, welcher mit einem chronischen Verlauf und schwerer pulmonaler Beteiligung assoziiert ist [90].

Ein kutaner Befall ist häufig.

Diagnostik

Da die klinische Erscheinungsform, der Verlauf und Schweregrad ein sehr heterogenes Bild darstellen, ist es schwierig, die Sarkoidose nach genauen Definitionen zu diagnostizieren. Es gibt Autoren, die die Diagnose einer Sarkoidose lediglich als Ausschlussdiagnose anderer Erkrankungen betrachten [98]. Anhand der aktuellen Leitlinien [57] sollte man zur Diagnosestellung einer Sarkoidose die Symptomatik mit den radiografischen und histopathologischen Befunden evaluieren. Des Weiteren sollten andere granulomatöse Erkrankungen wie die Tuberkulose ausgeschlossen werden (☉ Abb. 1, ☉ Tab. 2). Aufgrund der vielfältigen möglichen Manifestationen der Sarkoidose ist die Differenzialdiagnose zu weiteren Erkrankungen häufig nicht einfach (☉ Tab. 2). 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 (☉ Tab. 3). Bei einem Löfgren-Syndrom kann aufgrund des hohen prädiktiven Wertes des klinischen Bildes auf eine Biopsie verzichtet werden.

Bei einem Löfgren-Syndrom kann auf eine Biopsie verzichtet werden.



Tab. 2 Ausgewählte Differenzialdiagnosen.

Andere interstitielle Lungenerkrankungen	– Idiopathische Lungenfibrose (IPF) – Silikose – Asbestose – Histiozytosis X – Lymphangioliomyomatose
Mykobakterien	– Tuberkulose – Atypische Mykobakterien
Lymphome	– Hodgkin-Lymphom – Non-Hodgkin-Lymphome
Lungenkarzinom Metastasen anderer Karzinome	– Solitär – Hiläre Lymphknotenmetastasen – Lymphangiosis carcinomatosa
Rheumatische Erkrankungen Vaskulitiden	– Rheumatoide Arthritis – Wegener'sche Granulomatose – Churg-Strauss-Syndrom – Sjögren-Syndrom – Nekrotisierende sarkoidale Granulomatose
Pilzkrankungen	– Aspergillose – Cryptokokkose – Histoplasmose
Andere infektiöse Erkrankungen	– Brucellose – Pneumocystis jirovecii Pneumonie – Borreliose – Yersineiose
Hypersensitivitätserkrankungen Allergische Alveolitis	– durch anorganische Stäube (Beryllium, Aluminium, Titan) – durch organische Stäube (atypische Mycobakterien, Actinomyceten, Pilze) – durch andere Stoffe (Isozyanate, Medikamente)
Andere Erkrankungen	– Morbus Crohn – Granulomatöse Hepatitis

Bildgebung

Da 90% der Patienten eine Lungenbeteiligung aufweisen, ist die konventionelle Röntgen-Thorax-Aufnahme eine obligate Untersuchung, wenn der Verdacht einer Sarkoidose vorliegt. Die Befunde zeigen bei 90% der Patienten 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 sein kann. Ebenso können bei 25–60% der Patienten noduläre Infiltrate beobachtet werden, die typischerweise symmetrisch, bilateral und vor allem in den Oberfeldern auftreten [51,53]. Wie die Krankheit selbst, können die Röntgenbilder trotz genannter typischer Merkmale sehr heterogen aussehen und zeigen manchmal Besonderheiten wie z.B. Kavitationen, Bronchialstenosen mit sekundären Atelektasen, Pleuraödeme oder Emphysembullae mit einem Pneumothorax [99,100] (☉ **Abb. 2** u. **4**). Die radiologischen Typen werden, basierend auf der konventionellen Röntgen-Thorax-Aufnahme, im p.a. Strahlengang nach Scadding eingeteilt (☉ **Tab. 4**) [101].

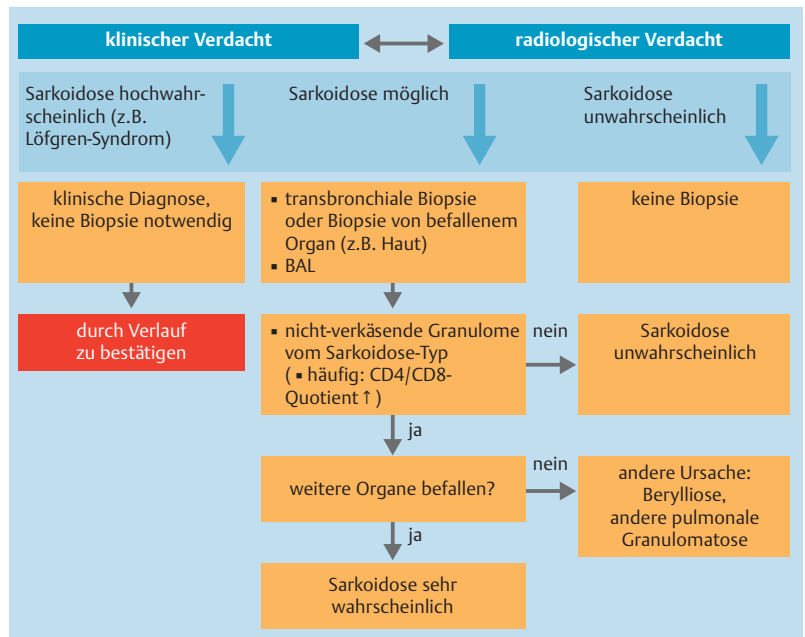


Abb. 1 Diagnostik (modifiziert nach [57, 98]).

Tab. 3 Diagnostik.

Anamnese	mit Beruf, Umweltbelastung, familiäre Disposition
Symptomatik	siehe ☉ Tab. 1 Sonderformen: – Löfgren-Syndrom (bihiläre Lymphadenopathie, Sprunggelenk-arthrit, Erythema nodosum, Fieber) – Heerfordt-Syndrom (Paroditis, Uveitis, Fieber, Panda- und Lambda-Zeichen in der 67 Gallium-Szintigrafie)
Körperliche Untersuchung	Lunge, Herz, Integument und neurologische Untersuchung
Röntgen Thorax (ggf. CT-Thorax)	– Stadium 0: keine Lymphadenopathie oder Infiltrate – Stadium 1: hiläre und mediastinale Lymphadenopathie ohne pulmonale Infiltrate – Stadium 2: Lymphadenopathie und pulmonale Infiltrate – Stadium 3: Pulmonale Infiltrate ohne Lymphadenopathie – Stadium 4: Fibrose
Lungenfunktion	Restriktion und/oder Obstruktion, verminderte TLCO
Bronchoskopie	Histologie nichtverkäsender Granulome in TBNA (evtl. mit EBUS) und BAL
Laboruntersuchungen	Blutbild, Kreatinin, AST/ALT, Ca ⁺⁺ , Serummarker zur Verlaufskontrolle: ACE, s-IL2-R
Sonografie Oberbauch	Leberbefall, abdominale Lymphadenopathie, Splenomegalie (DD Lymphom)
Ruhe- und Langzeit-EKG	Kardiale Sarkoidose
Transthorakale Echokardiografie (ggf. MRT Herz)	Kardiale Sarkoidose
Augenärztliche Untersuchung	Augenbefall

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



Abb. 2 a Röntgen Thorax und b CT Thorax. In den fortgeschrittenen Stadien der Sarkoidose finden sich Zeichen der Fibrosierung, der Traktionsbronchiektasien und der hilären Raffung als Ausdruck der fortschreitenden restriktiven Erkrankung. In gleichem Maße findet sich ein Rückgang der Lymphadenopathie hilär wie mediastinal. Im Verlauf lässt sich das Ausmaß der Progression der Erkrankung in der CT präziser formulieren.

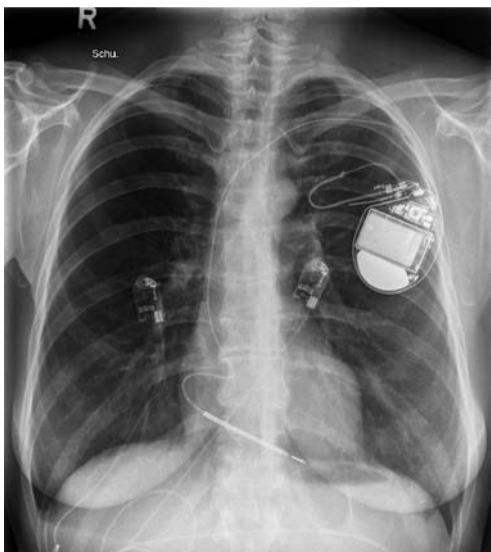


Abb. 3 Sarkoidose Stadium II mit histologisch nachgewiesener Myokardbeteiligung. Die kardiale Mitbeteiligung führte zu persistierenden ventrikulären Tachykardien, die eine AICD-Implantation notwendig machte. Eine dauerhafte Immunsuppression ist Teil der Therapie, um eine fortschreitende myokardiale Vernarbung zu verhindern.

Tab. 4 Radiologische Typisierung der Sarkoidose [101].

Stadium 0	normales Röntgen mit extrathorakalem Befall
Stadium 1	bihiläre Lymphknotenadenopathie
Stadium 2	bihiläre Lymphknotenadenopathie mit parenchymaler Infiltration
Stadium 3	Lungenbefall ohne bilhiläre Lymphknotenadenopathie
Stadium 4	irreversible Lungenfibrose

Patienten im Stadium 1 haben eine sehr gute Prognose, da bei 60–90% der Fälle eine Spontanremission möglich ist. Im Stadium 2 erfolgt eine Remission nur noch in 40–70% der Fälle. In den Stadien 3 und 4 ist nur in bis zu 20% mit einem Rückgang des radiologischen Bildes zu rechnen [101–103].

Die Computertomografie (CT) hat eine höhere Sensitivität und Spezifität als das Röntgen-Thorax bei der Erkennung einer Sarkoidose, insbesondere bei atypischen Röntgenbildern (Abb. 4 u. 5), bei starkem klinischem Verdacht ohne röntgenologische Hinweise und bei Verdacht einer Komplikation oder zum Ausschluss weiterer Differenzialdiagnosen, z. B. anderer interstitieller Lungenerkrankungen oder Malignomen. Problematisch in diesem Zusammenhang ist, dass die klassische Röntgen-Einteilung häufig ebenfalls auf die Computertomografie übertragen wird. Dies ist eigentlich nicht zulässig, da dieses Vorgehen zu regelhaft „fortgeschrittenen“ Befunden durch die höhere Sensitivität der CT führt.

Auch nuklearmedizinische Methoden werden seit den siebziger Jahren begleitend, besonders zur Einteilung der Stadien und als Verlaufskontrolle, eingesetzt. Mit einem Gallium-Scan kann man u. a. entzündliches Gewebe aufdecken. Zur Differenzierung von anderen entzündlichen Erkrankungen gibt es bei Sarkoidosepatienten eine charakteristische Aufnahme des Galliums durch das Gewebe, welche sich durch das sogenannte Lambda-Zeichen (Aufnahme im Hilus und Thorax) und das Panda-Zeichen (Aufnahme in den Tränenrüben) auszeichnen. Dennoch hat sich dieses Verfahren, nicht zuletzt wegen hoher Kosten, fehlender klinischer Konsequenz und neuerer Entwicklungen, in der Klinik nicht durchgesetzt. Deutlich sensitiver als das Gallium-Scan ist die ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (FDG)-PET (Positronen-Emissionstomografie) bei der Evaluation inflammatorischer Aktivität im Körper [104]. Die maximale Nuklidaufnahme der Lunge korreliert bei Sarkoidosepatienten gut mit dem CD4/CD8-Quotienten in der BAL [105]. Dieses Verfahren stößt allerdings an seine Grenzen bei der Differenzierung zwischen granulomatösen Erkrankungen, Infektionen und Neoplasien [106]. Daher stellt sich auch hier die Frage nach der klinischen Konsequenz. So bleiben die nuklearmedizinischen Untersuchungen besonderen Fragestellungen vorbehalten. Die MRT spielt vor allem bei der Diagnostik einer kardialen und neurologischen Organbeteiligung eine Rolle.

Bronchoskopie und Bronchoalveoläre Lavage (BAL)

Die BAL ist zur Diagnosestellung, zur Aktivitätsbestimmung und zur Verlaufskontrolle einer Sarkoidose hilfreich. Typischerweise findet man bei Sarkoidosepatienten eine normale oder leicht erhöhte Zellzahl, wobei bei einer akuten Sarkoidose in bis zu 90% der Fälle eine erhöhte Lymphozytenkonzentration vorliegt und die Granulozytenzahl normal oder erniedrigt sein kann [107]. Typisch für eine Sarkoidose ist eine erhöhte CD4/CD8-Ratio, wobei diese nur in bis zu 60% der Patienten erhöht und sogar bei bis zu 15% erniedrigt sein kann [108]. Gesunde Probanden weisen in der BAL eine CD4/CD8-Ratio von maximal 2 auf, wohingegen man bei Sarkoidosepatienten häufig Quotienten von 3,5 bis über 10 findet [15, 109, 110]. Eine weitere Erkrankung, welche mit einer lymphozytären Alveolitis einhergeht, ist die Hypersensitivitäts-Pneumonitis. Hier findet sich jedoch meist ein niedriger CD4/CD8-Quotient. Bei Sarkoidosepatienten wird die Sensitivität des CD4/CD8-Quotienten mit einer Sensitivität von lediglich 52–59% angegeben, die Spezifität jedoch beträgt 95% – und dies ist in einer Untersuchung mehr als die Spezifität transbronchialer Biopsien [99, 111–113]. Bei fortgeschrittener Sarkoidose mit längerem Verlauf kann auch die Anzahl von Neutrophilen und Eosinophilen erhöht sein, die Lymphozytenzahl oder die Höhe des CD4/CD8-Quotienten ist hier weniger aussagekräftig [114]. Aufgrund der niedrigen Sensitivität sollten andere interstitielle Lungenerkrankungen biotisch und bildgebend ausgeschlossen werden [115]. Ist eine aussagekräftige Biopsie bei dem hochgradigen klinischen und bildgebenden Verdacht auf eine Sarkoidose nicht verfügbar, kann die BAL die Diagnose einer Sarkoidose anhand der Leitlinien jedoch erhärten [57].

In der BAL findet sich häufig eine lymphozytäre Alveolitis bei erhöhtem CD4/CD8-Quotienten.

Biopsie

Von jedem befallenen Organ, insbesondere Lunge und pulmonale Lymphknoten, aber auch von Hautmanifestationen und peripheren Lymphknoten kann zur Diagnostik einer Sarkoidose Material zur histologischen Untersuchung gewonnen werden.

Die Biopsie ist der Goldstandard zur Diagnosestellung.

An dieser Stelle wird nur auf die verschiedenen Verfahren zur Biopsiegewinnung bei der pulmonalen Sarkoidose eingegangen, da es sich um die häufigste Form handelt.

Mithilfe der flexiblen fiberoptischen Bronchoskopie können transbronchiale Lungenbiopsien (TBLB) entnommen werden. Die Trefferquote



Abb. 4 Zeichen der irreversiblen parenchymatösen Destruktion mit peripherer Überblähung, zentraler Ballung der hilären Lymphadenopathie und Verkalkung mediastinaler Lymphknoten im Stadium IV. Histologisch wurde eine Tuberkulose ausgeschlossen, Verkalkungen der thorakalen Lymphknoten finden sich in einem Teil der chronisch-aktiven Verlaufsform der Sarkoidose.



Abb. 5 Radiologisches Muster einer Sarkoidose im Stadium II–III. In dem Fall einer chronisch-aktiven Verlaufsform sind sowohl Anamnese, Funktionsdiagnostik als auch Schnittbildgebung notwendig, um eine immunsuppressive Therapie mit der geringen Variabilität der Thoraxaufnahme über einen längeren Zeitraum (> 6 Monate) zu korrelieren.

eines Materialgewinns bei diesem Verfahren liegt zwischen 40 und 90% [116, 117]. Die transbronchiale Nadelaspiration (TBNA) eignet sich zur Biopsiegewinnung bei einer intrathorakalen Lymphadenopathie. Durch Einsatz des endobronchialen Ultraschalls (EBUS) kann die Quote repräsentativer Biopsien weiter gesteigert werden [118–121].

Lungenfunktionsuntersuchung

Typischerweise zeigen die Resultate einer Lungenfunktionsuntersuchung bei Sarkoidosepatienten eine Restriktion [53, 122]. Der Transferfaktor für Kohlenmonoxid (TLCO) sowie der Krogh-Quotient können ebenfalls erniedrigt sein [123]. Bis zu 30% der Patienten weisen eine peripher betonte obstruktive Ventilationsstörung auf, welche durch eine granulomatöse Entzündung der Bronchialschleimhaut erklärt wird.



Der Zusammenhang zwischen den Lungenfunktionsparametern korreliert mit dem Ausmaß der Lungenbeteiligung, prognostische Aussagen lassen sich hieraus jedoch nicht ableiten. Daher dient die Lungenfunktionsuntersuchung insbesondere zur Verlaufsbeurteilung [122].

Laborchemische Untersuchungen

Es gibt eine Reihe von Laborparametern, die bei einer Sarkoidose verändert sein können. Bei der Diagnosestellung, aber insbesondere zur Verlaufskontrolle einer Sarkoidose, bieten sich mehrere serologische Marker unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität an. Eine granulomatöse Inflammation kann sich beispielsweise in einer erhöhten Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) sowie einem erhöhten C-reaktiven Protein (CRP) äußern. Diese serologischen Marker sind unspezifisch, so ist beispielsweise nur bei der Hälfte der Sarkoidose-Patienten die BSG beschleunigt, können jedoch bei einer Subgruppe von Patienten zur Verlaufskontrolle herangezogen werden. Veränderungen des Differenzialblutbildes finden sich selten.

Ebenfalls unspezifisch sind die Hyperkalzämie, Hyperkalzurie (welche zur Nephrokalzinose und Urolithiasis führen kann), Hypergammaglobulinämie und das erhöhte Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) [50].

Die Bestimmung von ACE, welches in den Granulomen von Makrophagen produziert wird, ist ein gut etablierter Test [124]. Bei 40–80% der Sarkoidosepatienten ist es erhöht, kann aber bei Patienten mit aktiver Sarkoidose auch im Normalbereich liegen [125,126]. Falsch positive Befunde kommen bei jungen Patienten, Diabetes mellitus, Osteoarthritis, Pilzinfektionen oder Hodgkin Lymphom vor. Auch pulmonale Erkrankungen wie eine Asbestose, Silikose, Berylliose oder Tuberkulose können zu einer Erhöhung der ACE-Serumspiegel führen. Die klinische Bedeutung und der Einsatz sind aus genannten Gründen kontrovers. Zur Verlaufskontrolle und als Marker für die Granulomlast kann der ACE-Wert jedoch angewandt werden [53,127–129].

Problematisch bei Bewertung der absoluten ACE-Werte im Serum ist die Tatsache, dass drei unterschiedliche ACE-Genotypen (DD/ID/II, D = Deletion, I = Insertion) existieren, welche zu unterschiedlichen Serumspiegeln führen. Bei Patienten mit einem DD-Polymorphismus finden sich in der Regel etwa 25% höhere ACE-Werte, sodass auch ohne eine zugrunde liegende Erkrankung Serumspiegel oberhalb der Norm gefunden werden [130]. Daher führen einige Zentren gezielt Polymorphismus-Bestimmungen zur besseren Vergleichbarkeit der erhobenen Werte durch.

Weitere Serummarker für eine Sarkoidose sind Lysozym, Calcitriol und Neopterin, welche alle ähnliche Nachteile wie die ACE-Bestimmung aufweisen.

Ein weiterer Serummarker ist der lösliche Interleukin-2-Rezeptor (sIL-2R) [131]. Nach einer Aktivierung von TH1-Zellen wie bei der Sarkoidose kommt es zu einer vermehrten Expression von sIL-2R im Serum [132]. Daher spiegelt die Höhe dieses Serummarkers vor allem die TH1-Zell-Aktivierung der Erkrankung und somit im Verlauf die Aktivität der Sarkoidose wider [133,134]. Auch dieser Marker ist nicht spezifisch; unter anderem wird er bei vielen inflammatorischen Zuständen, beispielsweise bakterieller oder autoimmuner Genese, gefunden. Jedoch bilden sich Änderungen im Krankheitsverlauf deutlich sensitiver ab als bei anderen Markern. Zudem sind erhöhte sIL-2R-Spiegel ein unabhängiger Marker für einen schlechteren Verlauf der Sarkoidose [114,131].

ACE und sIL-2R sind häufig angewandte Serummarker.

Therapie

Die klassische medikamentöse Therapieoption ist der Einsatz von Kortikosteroiden (☛ Tab. 5) [1,57,98].

Steroide sind die Basis einer Therapie.

Ihr Wirkungsmechanismus besteht in der Suppression von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen, die immunologische Reaktionen und Granulombildung vermitteln [135].

Die Frage nach dem richtigen Zeitpunkt der Einleitung einer Therapie bei Patienten mit Sarkoidose ist aus zweierlei Gründen umstritten. Zum einen kommt es zu einer hohen Rate von Spontanremissionen (bis zu 60%), welche eine immun-suppressive Therapie unnötig macht, zum anderen gibt es Hinweise darauf, dass in Einzelfällen erst die Therapie mit Kortikosteroiden zu einer Chronifizierung des Krankheitsbildes führt [93,136]. Daher sollte die Einleitung einer Therapie immer auch von der Symptomatik und dem Leidensdruck des jeweiligen Patienten abhängig gemacht werden (☛ Tab. 5). Da jedoch ein weiteres wichtiges Kriterium auch das Muster des Organbefalls mit bereits eingetretenen sowie zu erwartenden Komplikationen ist, sollte ein fortschreitender pulmonaler Befall, eine Uveitis, eine Neurosarkoidose sowie eine kardiale Manifestation frühzeitig immunsuppressiv behandelt werden, um Komplikationen zu vermeiden bzw. hinauszuzögern. In Bezug auf einen nicht-spontan remissiven pulmonalen Befall konnte gezeigt werden, dass eine Langzeit-Steroid-Therapie einer kurzzeitigen Gabe in Bezug auf Symptome, funktionelle Parameter sowie Regression des radiologischen Stadiums überlegen ist [137].



Die Einleitung einer Therapie ist von Organbefall, Symptomatik und Leidensdruck der Patienten abhängig zu machen.

Die initiale Dosierung sollte je nach Körpergewicht 20–40 mg Prednisonäquivalent/Tag nicht überschreiten.

Bei lebensbedrohlichem Befall, z. B. einer relevanten kardialen Sarkoidose, sollte die initiale Dosis jedoch auf 1 mg Prednisonäquivalent/Kilogramm Körpergewicht erhöht werden [138]. Bei der Steroid-Dosis ist anzumerken, dass diese Angaben nie prospektiv und vergleichend untersucht wurden und daher auch andere individuelle Dosierungen möglich sind.

Alternative immunsuppressive Therapien

Im Falle eines Therapieversagens oder einer Intoleranz der Nebenwirkungen von Kortikosteroiden kann der Einsatz von alternativen Medikamenten erwogen werden. Wie in einer Metaanalyse aus dem Jahre 2006 gezeigt, gibt es jedoch keinen eindeutigen Benefit eines einzelnen Immunsuppressivums, welches additiv zu Kortikosteroiden appliziert wurde. Insbesondere im Hinblick auf die möglichen Nebenwirkungen ist Vorsicht geboten [140]. An erster Stelle sind Zytostatika wie Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und Leflunomid [98, 141, 142] zu nennen.

Alternative Immunsuppressiva können zum Einsatz kommen.

Als neue Therapieoption ist der TNF-alpha-Antagonist Infliximab zu nennen, der bei Patienten mit Sarkoidose, zumindest im prospektiven, doppelblinden Vergleich zu Placebo, eine gute Wirkung zeigte [142]. Insbesondere bei einer Krankheitsdauer > 2 Jahre, erniedrigter Vitalkapazität, Lupus pernio oder Befall des zentralen Nervensystems und bei erhöhtem C-reaktiven Protein scheint dieser Therapieansatz vielversprechend zu sein [144]. Im Gegensatz dazu ist der TNF-alpha-Antagonist Etanercept bei Sarkoidose nicht wirksam [145].

Prognose

Die Prognose der Sarkoidose ist vor allem abhängig vom Muster des Organbefalls. Komplikationen mit möglichem letalen Ausgang im Sinne einer Lungenfibrose, einer kardialen oder Neuro-Sarkoidose treten in etwa 5% der Fälle auf und sind in der Regel immunsuppressiv gut zu therapieren. Es kann jedoch zu chronischen und rezidivierenden Verläufen mit einer nicht selten schwer fassbaren und sehr variablen Beschwerdesymptomatik

Tab. 5 Empfehlungen zur Behandlung der Sarkoidose modifiziert nach [98].

Bedingung und Therapie	Empfehlungsgrad	Quelle
Röntgen-Thorax Stadium 0/1 und keine Symptome – keine systemische Therapie	1A	128
Röntgen-Thorax Stadium 2 bis 4 und Symptome – systemische Therapie mit Kortikosteroiden	1A	128, 129
initiale Dosierung: 20–40 mg Prednisonäquivalent	1B	129, 130
Behandlungsdauer: 12–24 Monate	1C	131, 80, 132
Steroidsparende Alternativen für die chronisch aktive pulmonale (oder extrapulmonale) Sarkoidose		
– Methotrexat (5–15 mg 1×/Woche)	1A	133–135
+ Folsäure zur Reduktion der Toxizität 1 mg/d	1B	136
– Azathioprin 50–200 mg/d	1B	137, 138
– Leflunomid 10–20 mg/d	1B	139
– Mycophenolat-Mofetil (2 g/d)	1C	140–142
Therapie-refraktäre Sarkoidose		
– Infliximab 3–5 mg/kg initial alle 2 Wochen, dann monatlich	1A	126, 143
A (Evidenz hoher Qualität): wenigstens eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit positiven Ergebnissen und zusätzlich mindestens einer Fallserie, welche diese Ergebnisse stützt. B (Evidenz mittlerer Qualität): die meisten Fallserien zeigen positive Resultate. C (Evidenz niedriger oder sehr niedriger Qualität): Fallserien mit unterschiedlichen Ergebnissen oder nur einer geringen Anzahl von Fällen.		
1: starke Empfehlung		
2: schwache Empfehlung nach [162]		

atik einschließlich Fatigue kommen. Hier steht häufig der Leidensdruck der Patienten im Vordergrund.

Ressourcen für Patienten

Sarkoidose-Netzwerk e. V.

Rudolf-Hahn-Str. 148
53 227 Bonn
Tel./Fax: 0228/471 108
verein@sarkoidose-netzwerk.de
www.sarkoidose-netzwerk.de

Deutsche Sarkoidose-Vereinigung e. V.

Uerdinger Str. 43
40 668 Meerbusch
Tel.: 02 150/705 960
Fax: 02 150/7 059 699
info@sarkoidose.de
www.sarkoidose.de

Sarkoidose-Netzwerk Bonn

Hildegard und Bernd Stachetzki
Sarkoidose-Netzwerk e. V.,
Regionalgruppe Bonn/Rhein-Sieg
stachetzki@sarkoidose-bonn.de
PD Dr. med. Stefan Pabst
Universitätsklinikum Bonn, Med. Klinik II
pabst@sarkoidose-bonn.de



Danksagung



Wir danken PD Dr. Wormanns für die radiologischen Befunde.

Interessenkonflikt



Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- 1 Iannuzzi MC, Fontana JR. Sarcoidosis: clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. *JAMA* 2011; 305: 391–399
- 2 Boeck C. Multiple benign sarcoid of the skin. *J Cutan Genitourin Dis* 1899; 17: 543–550
- 3 Pabst S, Tuleta I, Grohé C. Kardiale Sarkoidose. *Kardiologie* 2008; 2: 299–311
- 4 Pietinalho A, Hiraga Y, Hosoda Y et al. The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan: a comparative epidemiological study. *Sarcoidosis* 1995; 12: 61–67
- 5 Deubelbeiss U, Gemperli A, Schindler C et al. Prevalence of sarcoidosis in Switzerland is associated with environmental factors. *Eur Respir J* 2010; 35: 1088–1097
- 6 Iwai K, Tachibana T, Takemura T et al. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. I. Epidemiological features of 320 cases in Japan. *Acta Pathol Jpn* 1993; 43: 372–376
- 7 Reid JD. Sarcoidosis in coroner's autopsies: a critical evaluation of diagnosis and prevalence from Cuyahoga County, Ohio. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1998; 15: 44–51
- 8 Pollak B. Epidemiology of sarcoidosis in Canada. *Acta Med Scand Suppl* 1964; 425: 145
- 9 Hagerstrand I, Linell F. The prevalence of sarcoidosis in the autopsy material from a Swedish town. *Acta Med Scand Suppl* 1964; 425: 171–174
- 10 Kitaichi M. Prevalence of sarcoidosis around the world. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1998; 15: 16–18
- 11 Rybicki BA, Major M, Popovich J et al. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 234–241
- 12 Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1885–1889
- 13 Zissel G, Prasse A, Muller-Quernheim J. Immunologic response of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 390–403
- 14 Moller DR, Forman JD, Liu MC et al. Enhanced expression of IL-12 associated with Th 1 cytokine profiles in active pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 1996; 156: 4952–4960
- 15 Semenzato G, Gurrieri C, Agostini C. Mechanisms of Granuloma Formatio in Sarcoidosis. Taylor & Francis 2006: 65–78
- 16 Pabst S, Baumgarten G, Stremmel A et al. Toll-like receptor (TLR) 4 polymorphisms are associated with a chronic course of sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 2006; 143: 420–426
- 17 Pabst S, Karpushova A, Diaz-Lacava A et al. VEGF gene haplotypes are associated with sarcoidosis. *Chest* 2010; 137: 156–163
- 18 Taffin C, Miyara M, Nochy D et al. FoxP31 regulatory T cells suppress early stages of granuloma formation but have little impact on sarcoidosis lesions. *Am J Pathol* 2009; 174: 497–508
- 19 Prasse A, Zissel G, Lutzen N et al. Inhaled Vasoactive Intestinal Peptide Exerts Immuno-regulatory Effects in Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 540–548
- 20 Rapp G, Pabst S, Riemann D et al. Regulatory T cells with reduced repressor capacities are extensively amplified in pulmonary sarcoid lesions and sustain granuloma formation. *Clin Immunol*. 2011; 140: 71–83
- 21 Miyara M, Amoura Z, Parizot C et al. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *J Exp Med*. 2006; 203: 359–370
- 22 Song Z, Marzilli L, Greenlee BM et al. Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. *J Exp Med* 2005; 201: 755–767
- 23 Chen ES, Wahlstrom J, Song Z et al. T cell responses to mycobacterial catalase-peroxidase profile a pathogenic antigen in systemic sarcoidosis. *J Immunol* 2008; 181: 8784–8796
- 24 Schoppet M, Pankuweit S, Maisch B. Cardiac sarcoidosis: cytokine patterns in the course of the disease. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 1207–1210
- 25 Kucera GP, Rybicki BA, Kirkey KL et al. Occupational risk factors for sarcoidosis in African-American siblings. *Chest* 2003; 123: 1527–1535
- 26 Gorham ED, Garland CF, Garland FC et al. Trends and occupational associations in incidence of hospitalized pulmonary sarcoidosis and other lung diseases in Navy personnel: a 27-year historical prospective study, 1975–2001. *Chest* 2004; 126: 1431–1438
- 27 Prezant DJ, Dhala A, Goldstein A et al. The incidence, prevalence, and severity of sarcoidosis in New York City firefighters. *Chest* 1999; 116: 1183–1193
- 28 Barnard J, Rose C, Newman L et al. Job and industry classifications associated with sarcoidosis in a Case-Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS). *J Occup Environ Med* 2005; 47: 226–234
- 29 Izbicki G, Chavko R, Banauch GI et al. World Trade Center „sarcoid-like“ granulomatous pulmonary disease in New York City Fire Department rescue workers. *Chest* 2007; 131: 1414–1423
- 30 Oswald-Richter KA, Drake WP. The etiologic role of infectious antigens in sarcoidosis pathogenesis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 375–379
- 31 Wurm K, Kehler E, Reichelt H. Zur Pathogenese der Sarkoidose (Morbus Boeck): Gehäuftes Sarkoidosevorkommen in tuberkulösen Sippen. *Med Klin* 1962; 57: 1760–1764
- 32 Jörgensen G. Die Genetik der Sarkoidose. *Acta Med Scand* 1964; 425: 209–212
- 33 Wiman LG. Familial occurrence of sarcoidosis. *Scand J Respir Dis* 1972; 80: 115–119
- 34 Sharma OP, Neville E, Walker AN et al. Familial sarcoidosis: a possible genetic influence. *Ann NY Acad Sci* 1976; 278: 386–400
- 35 Nowack D, Goebel KM. Genetic aspects of sarcoidosis: class II antigens and a family study. *Arch Intern Med* 1987; 147: 481–483
- 36 Kirsten D. Sarkoidose in Deutschland: Analyse einer Fragebogenaktion im Jahre 1992 bei Patienten der Deutschen Sarkoidose-Vereinigung. *Pneumologie* 1995; 49: 378–385
- 37 Rybicki BA, Harrington D, Major M et al. Heterogeneity of familial risk in sarcoidosis. *Genet Epidemiol* 1996; 13: 23–33
- 38 Schürmann M, Reichel P, Müller-Myhsok B et al. Results from a genome-wide search for predisposing genes in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 840–846
- 39 Valentonyte R, Hampe J, Croucher PJ et al. Study of C-C chemokine receptor 2 alleles in sarcoidosis, with emphasis on family-based analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1136–1141



- 40 Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM et al. Familial aggregation of sarcoidosis: A Case-Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2085–2091
- 41 Sverrild A, Backer V, Kyvik KO et al. Heredity in sarcoidosis: a registry-based twin study. *Thorax* 2008; 63: 894–896
- 42 Judson MA, Hirst K, Iyengar SK et al. Comparison of sarcoidosis phenotypes among affected African-American siblings. *Chest* 2006; 130: 855–862
- 43 Valentonyte R, Hampe J, Huse K et al. Sarcoidosis is associated with a truncating splice site mutation in BTNL2. *Nat Genet* 2005; 37: 357–364
- 44 Li Y, Wollnik B, Pabst S et al. A BTNL2 gene variant confers to sarcoidosis susceptibility by an increased risk towards the chronic form of the disease. *Thorax* 2006; 61: 273–274
- 45 Hofmann S, Franke A, Fischer A et al. Genome-wide association study identifies ANXA11 as a new susceptibility locus for sarcoidosis. *Nature Genetics* 2008; 40: 1103–1106
- 46 Li Y, Pabst S, Kubisch C et al. First independent replication study confirms the strong genetic association of ANXA11 with sarcoidosis. *Thorax* 2010; 65: 939–940
- 47 Kraft P, Hunter DJ. Genetic risk prediction – are we there yet? *N Engl J Med* 2009; 360: 1701–1703
- 48 Müller-Quernheim J, Schürmann M, Hofmann S et al. Genetics of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008; 29: 391–414
- 49 Lynch JP, Baughman R, Sharma O. Extrapulmonary Sarcoidosis. *Semin Respir Infect* 1998; 13: 229–254
- 50 Smith G, Brownell I, Sanchez M et al. Advances in the genetics of sarcoidosis. *Clin Genet*. 2008; 73: 401–412
- 51 Cavazza A, Harari S, Caminati A et al. The histology of pulmonary sarcoidosis: a review with particular emphasis on unusual and underrecognized features. *Int J Surg Pathol* 2009; 17: 219–230
- 52 Hillerdal G, Niou E, Osterman K et al. Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 29–32
- 53 Lynch JP, Kaszerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18: 755–785
- 54 Reich JM, Johnson RE. Course and prognosis of sarcoidosis in a nonreferral setting. Analysis of 86 patients observed for 10 years. *Am J Med* 1985; 78: 61–67
- 55 Reich JM. Mortality of intrathoracic sarcoidosis in referral vs population-based settings: influence of stage, ethnicity, and corticosteroid therapy. *Chest* 2002; 121: 32–39
- 56 Prasse A, Katic C, Germann M et al. Phenotyping sarcoidosis from a pulmonary perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 330–336
- 57 Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736–755
- 58 Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1885–1889
- 59 Baughman RP, Lower EE, du Bois R. Sarcoidosis. *Lancet* 2003; 361: 1111–1118
- 60 Nunes H, Soler P, Valeyre D. Pulmonary sarcoidosis. *Allergy* 2005; 60: 565–582
- 61 Nunes H, Bouvry D, Soler P et al. Sarcoidosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007; 2: 46
- 62 Siltzbach LE, James DG, Neville E et al. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Med* 1974; 57: 847–852
- 63 Grunewald J, Eklund A, Olerup O. Human leukocyte antigen class I alleles and the disease course in sarcoidosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 696–702
- 64 Grunewald J, Eklund A. Sex-specific manifestations of Löfgren-Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 40–44
- 65 Müller-Quernheim J, Gaede KI, Prasse A et al. Chronische Berylliose. *Pneumologie* 2007; 61: 109–116
- 66 Pietinalho A, Ohmichi M, Hirasawa M et al. Familial sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan: a comparative study. *Respir Med* 1999; 93: 408–412
- 67 Judson MA. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment. *Am Med Sci* 2008; 335: 26–33
- 68 Nunes H, Bouvry D, Soler P et al. Sarcoidosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007; 2: 46
- 69 Semenzato G, Bortoli M, Brunetta E et al. Immunology and pathophysiology. In: Drent M, Costabel U eds. Sarcoidosis. *European Respiratory Monograph* 2005: 49–63
- 70 Bernstein M, Konselmann FW, Sidlick DM. Boeck's Sarcoid. *Arch Intern Med* 1929; 44: 721–734
- 71 Roberts WC, McAllister HA, Ferrans VJ. Sarcoidosis of the heart: a clinicopathologic study of 35 necropsy patients (group 1) and review of 78 previously described necropsy patients (group 2). *Am J Med* 1977; 63: 86–108
- 72 Iwai K, Sekiguti M, Hosoda Y et al. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis* 1994; 11: 26–31
- 73 Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP et al. Cardiac Involvement in Patients With Pulmonary Sarcoidosis Assessed at Two University Medical Centers in the Netherlands. *Chest* 2005; 128: 30–35
- 74 Gideon NM, Mannino DM. Sarcoidosis mortality in the United States 1979–1991: an analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Med*. 1996; 100: 423–427
- 75 Baughman RP, Winget DB, Bowen EH et al. Predicting respiratory failure in sarcoidosis patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1997; 14: 154–158
- 76 Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP et al. The additional value of gadolinium-enhanced MRI to standard assessment for cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2005; 128: 1629–1637
- 77 Shimada T, Shimada K, Sakane T et al. Diagnosis of cardiac sarcoidosis and evaluation of the effects of steroid therapy by gadolinium-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. *Am J Med* 2001; 110: 520–527
- 78 Hiraga H, Hiroe M, Iwai K et al. Guideline for Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis: Study Report on Diffuse Pulmonary Diseases. Tokyo, Japan: The Japanese Ministry of Health and Welfare 1993: 23–24 [in Japanese]
- 79 Patel MR, Cavley PJ, Heitner JF et al. Detection of myocardial damage in patients with sarcoidosis. *Circulation*. 2009; 120: 1969–1977
- 80 Vignaux O, Dhote R, Duboc D et al. Clinical significance of myocardial magnetic resonance abnormalities in patients with sarcoidosis: a 1-year follow-up study. *Chest* 2002; 122: 1895–1901
- 81 Borchert B, Lawrenz T, Bartelsmeier M et al. Utility of endomyocardial biopsy guided by delayed enhancement areas on magnetic resonance imaging in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 759–762
- 82 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
- 83 Stern BJ, Krumholz A, Johns C et al. Sarcoidosis and its neurological manifestations. *Arch Neurol* 1985; 42: 909–917
- 84 James DG, Sharma OP. Neurosarcoidosis. *Proc R Soc Med* 1967; 60: 1169–1170
- 85 Skowasch D, Pabst S, Wilhelm K et al. Diabetes Insipidus due to Neurosarcoidosis. *Pneumologie* 2011; 65: 496–497



- 86 Bakkers M, Faber CG, Drent M et al. Pain and autonomic dysfunction in patients with sarcoidosis and small fibre neuropathy. *J Neurol* 2010; 257: 2086–2090
- 87 Scott TF, Yandora K, Valeri A et al. Aggressive therapy for neurosarcoidosis: long-term follow-up of 48 treated patients. *Arch Neurol* 2007; 64: 691–696
- 88 Hoitsma E, Sharma OP. Neurosarcoidosis. *Eur Respir J Monogr* 2005; 10: 164–187
- 89 Jarnier D, Seriès C. Neurosarcoidosis. Review of the literature. *Neurochirurgie* 1999; 45: 214–218
- 90 Yanardag H, Pamuk ON, Karayel T. Cutaneous involvement in sarcoidosis: analysis of the features in 170 patients. *Respir Med* 2003; 97: 978–982
- 91 Rizzato G, Pezzano A, Sala G et al. Right heart impairment in sarcoidosis: haemodynamic and echocardiographic study. *Eur J Respir Dis* 1983; 64: 121–8
- 92 Sulica R, Teirstein AS, Kakarla S et al. Distinctive clinical, radiographic, and functional characteristics of patients with sarcoidosis-related pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 1483–1489
- 93 Baughman RP, Judson MA, Teirstein A et al. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment in sarcoidosis. *QJM* 2006; 99: 307–315
- 94 Handa T, Nagai S, Miki S et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest* 2006; 129: 1246–1252
- 95 Bourbonnais JM, Samavati L. Clinical predictors of pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2008; 32: 296–302
- 96 Baughman RP, Engel PJ, Taylor L et al. Survival in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: the importance of hemodynamic evaluation. *Chest* 2010; 138: 1078–1085
- 97 Nunes H, Humbert M, Capron F et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax* 2006; 61: 68–74
- 98 Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 573–581
- 99 Chambellan A, Turbie P, Nunes H et al. Endoluminal stenosis of proximal bronchi in sarcoidosis: bronchoscopy, function, and evolution. *Chest* 2005; 127: 472–481
- 100 Hours S, Nunes H, Kambouchner M et al. Pulmonary cavitary sarcoidosis: clinico-radiologic characteristics and natural history of a rare form of sarcoidosis. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 142–151
- 101 Scadding J. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England: a review of 136 cases after five years' observation. *Br Med J* 1961; 2: 1165–1172
- 102 Hillerdal G, Niou E, Osterman K et al. Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 29–32
- 103 Neville E, Walker AN, James DG. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Q J Med* 1983; 52: 525–533
- 104 Nishiyama Y, Yamamoto Y, Fukunaga K et al. Comparative evaluation of 18F-FDG PET and 67Ga scintigraphy in patients with sarcoidosis. *J Nucl Med* 2006; 47: 1571–1576
- 105 Keijsers RG, Grutters JC, van Velzen-Blad H et al. (18)F-FDG PET patterns and BAL cell profiles in pulmonary sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37: 1181–1188
- 106 Teirstein AS, Machac J, Almeida O et al. Results of 188 whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in 137 patients with sarcoidosis. *Chest* 2007; 132: 1949–1953
- 107 Costabel U, Guzman J, Drent M. Diagnostic approach to sarcoidosis. In: Drent M, Costabel U eds. *Sarcoidosis*. *Eur Respir Mon* 2005: 259–264
- 108 Kantrow SP, Meyer KC, Kidd P et al. The CD4/CD8 ratio in BAL fluid is highly variable in sarcoidosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 2716–2721
- 109 Hunninghake GW, Crystal RG. Pulmonary sarcoidosis: a disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease activity. *N Engl J Med* 1981; 305: 429–434
- 110 Winterbauer RH, Lammert J, Selland M et al. Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1993; 9: 211–214
- 111 Yeager H, Williams MC, Beekman JF et al. Sarcoidosis: analysis of cells obtained by bronchial lavage. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 951–954
- 112 Costabel U, Zeiss AM, Guzman J. Sensitivity and specificity of BAL findings in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1992; 9: 211–214
- 113 Thomeer M, Demendts M. Predictive value of CD4/CD8 ratio in bronchoalveolar lavage in the diagnosis of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997; 14: 36
- 114 Ziegenhagen MW, Rothe M, Schlaak M et al. Bronchoalveolar and serological parameters reflecting the severity of newly diagnosed pulmonary Sarcoidosis. *Eur Respir J* 2003; 21: 407–413
- 115 Costabel U, Guzman J, Bonella F et al. Bronchoalveolar lavage in other interstitial lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 514–524
- 116 Gilman MJ, Wang KP. Transbronchial lung biopsy in sarcoidosis: an approach to determine the optimal number of biopsies. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 721–724
- 117 Koonitz CH, Joyner LR, Nelson RA. Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope in sarcoidosis. *Ann Intern Med* 1976; 85: 64–66
- 118 Annema JT, Veselic M, Rabe KF. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2005; 25: 405–409
- 119 Garwood S, Judson MA, Silvestri G et al. Endobronchial ultrasound for the diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2007; 132: 1298–1304
- 120 Michael H, Ho S, Pollack B et al. Diagnosis of intra-abdominal and mediastinal sarcoidosis with EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 28–34
- 121 Wong M, Yasufuku K, Nakajima T et al. Endobronchial ultrasound: new insight for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2007; 29: 1182–1186
- 122 Costabel U, Ohshimo S, Guzman J. Diagnosis of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 455–461
- 123 Dunn TL, Watters LC, Hendrix C et al. Gas exchange at a given degree of volume restriction is different in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Med* 1988; 85: 221–224
- 124 Lieberman J, Nosal A, Schlessner A et al. Serum angiotensin-converting enzyme for diagnosis an therapeutic evaluation of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 329–335
- 125 Baughman R, Costabel U. Markers of sarcoidosis. In: Baughman R ed. *Sarcoidosis*. New York: Taylor & Francis 2006: 435–462
- 126 Grönhagen-Riska C. Angiotensin-converting enzyme. I. Activity and correlation with serum lysozyme in sarcoidosis, other chest or lymph node diseases and healthy persons. *Scand J Respir Dis* 1979; 60: 83–93
- 127 Müller-Quernheim L, Pfeifer S, Strausz J et al. Correlation of clinical an immunologic parameters of the inflammatory activity of pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1322–1329
- 128 DeRemee RA, Rohrbach MS. Serum angiotensin-converting enzyme activity in evaluating the clinical course of sarcoidosis. *Ann Intern Med* 1980; 92: 361–365
- 129 Loddenkemper R, Klopenborg A, Schoinfeld N et al. Clinical findings in 715 patients with newly detected pulmonary sarcoidosis-results of a cooperative study in former Western Germany and Switzerland. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1998; 15: 178–182
- 130 Biller H, Zissel G, Ruprecht B et al. Genotype-corrected reference values for serum angiotensin-converting enzyme. *Eur Respir J*. 2006; 28: 1085–1090



- 131 Rothkrantz-Kos S, Dieijen-Visser MP, Mulder PG et al. Potential usefulness of inflammatory markers to monitor respiratory functional impairment in sarcoidosis. *Clin Chem* 2003; 49: 1510–1517
- 132 Ziegenhagen MW, Benner UK, Zissel G et al. Sarcoidosis: TNF-alpha release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2R are prognostic markers. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1586–1592
- 133 Arranz O, Ara J, Rodríguez R et al. Serum levels of soluble interleukin-2 receptor in patients with ANCA-associated vasculitis. *J Nephrol* 2000; 13: 59–64
- 134 Grutters JC, Fellrath JM, Mulder L et al. Serum soluble interleukin-2 receptor measurement in patients with sarcoidosis: a clinical evaluation. *Chest* 2003; 124: 186–195
- 135 Grutters JC, van den Bosch JM. Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2006; 28: 627–636
- 136 Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997; 111: 623–631
- 137 Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996; 51: 238–247
- 138 Shabetai R. Sarcoidosis and the Heart. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2000; 2: 385–398
- 139 Chapelon-Abric C, de Zuttere D, Duhaut P et al. Cardiac sarcoidosis: a retrospective study of cases. *Medicine* 2004; 83: 315–334
- 140 Paramothayan S, Lasserson TJ, Walters EH. Immunosuppressive and cytotoxic therapy for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3: CD003536
- 141 Majithia V, Sanders S, Harisdangkul V et al. Successful treatment of sarcoidosis with leflunomide. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 700–702
- 142 Müller-Quernheim J, Kienast K, Held M et al. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. *Eur Respir J* 1999; 14: 1117–1122
- 143 Baughman RP, Drent M, Kavuru M et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 795–802
- 144 Baughman RP, Lower EE, Drent M. Inhibitors of tumor necrosis factor (TNF) in sarcoidosis: who, what, and how to use them. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2008; 25: 76–89
- 145 Utz JP, Limper AH, Kalra S et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003; 124: 177–185
- 146 Pietinalho A, Lindholm A, Hahtela T et al. Inhaled budesonide for treatment of pulmonary sarcoidosis: results of a double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Eur Respir J* 1996; 9: 406
- 147 Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996; 51: 238–247
- 148 McKinzie BP, Bullington WM, Mazur JE et al. Efficacy of short-course, low-dose corticosteroid therapy for acute pulmonary sarcoidosis exacerbations. *Am J Med Sci* 2010; 339: 1–4
- 149 Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997; 111: 623–631
- 150 Johns CJ, Michele TM. The clinical management of sarcoidosis: a 50-year experience at the Johns Hopkins hospital. *Medicine* 1999; 78: 65–111
- 151 Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000; 17: 60–66
- 152 Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 846–851
- 153 Vucinic VM. What is the future of methotrexate in sarcoidosis? A study and review. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 470–476
- 154 Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH et al. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 833–841
- 155 Müller-Quernheim J, Kienast K, Held M et al. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. *Eur Respir J* 1999; 14: 1117–1122
- 156 Lewis SJ, Ainslie GM, Bateman ED. Efficacy of azathioprine as second-line treatment in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 87–92
- 157 Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21: 43–48
- 158 Moravan M, Segal BM. Treatment of CNS sarcoidosis with infliximab and mycophenolate mofetil. *Neurology* 2009; 72: 337–340
- 159 Kouba DJ, Mimouni D, Rencic A et al. Mycophenolate mofetil may serve as a steroid-sparing agent for sarcoidosis. *Br J Dermatol* 2003; 148: 147–148
- 160 Moudgil A, Przygodzki RM, Kher KK. Successful steroid-sparing treatment of renal limited sarcoidosis with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 281–285
- 161 Rossman MD, Newman LS, Baughman RP et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in patients with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006; 23: 201–208
- 162 Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest* 2006; 129: 174–181



CME-Fragen Sarkoidose

1 Die stadiengerechte Klassifikation der Sarkoidose nach Scadding beruht auf der Einteilung des Stadiums:

Welche Antwort ist richtig?

- A Röntgen Thorax
- B CT Thorax
- C MR Thorax
- D Lungenfunktion
- E CT Thorax und Röntgen Thorax

2 Die Behandlung der chronisch aktiven Sarkoidose im Rezidiv mit Corticosteroiden sieht vor:

Welche Antwort ist falsch?

- A Beginn der Therapie mit 40 mg/d
- B Initiale Kombinationstherapie mit Azathioprin und Corticosteroiden
- C Langzeitbehandlung > sechs Monate
- D Kontrolle des Röntgen Thorax im Intervall
- E Lungenfunktionsprüfung im Intervall

3 Die Epidemiologie der Sarkoidose weist folgende Besonderheiten auf.

Welche Antwort ist richtig?

- A Die Prävalenz weist Süd-Nord-Gefälle in Europa auf.
- B Es gibt signifikante Geschlechterunterschiede.
- C Finnen sind selten betroffen.
- D Afro-Amerikaner leiden häufiger an Sarkoidose als Kaukasier in den USA.
- E Sarkoidose im Kindesalter ist häufig.

4 Lymphozytensubpopulationen sind in der Pathogenese der Sarkoidose von Bedeutung.

Welche Antwort ist richtig?

- A Die Sarkoidose ist eine B-Zell-getriggerte Erkrankung.
- B Die akute Verlaufsform geht mit einer erniedrigten T4/T8 Ratio der Lymphozyten einher.
- C Regulatorische T-Zellen sind von untergeordneter Bedeutung.
- D Proinflammatorische Cytokine sind nicht nachweisbar im akuten Schub.
- E CD4-positive Zellen sind in der akuten Verlaufsform von zentraler Bedeutung.

5 Welcher Eigenname benennt keine Sarkoidosemanifestation?

- A Löfgren-Syndrom
- B Heerfordt-Syndrom
- C M. Jüngling
- D Baker-Zyste
- E M. Boeck

6 Eine symptomatische kardiale Sarkoidose findet sich bei wieviel Patienten mit Sarkoidose (in den USA):

- A 1%
- B 2,3%
- C 12%
- D 35%
- E 50%

7 Die Ätiologie der Sarkoidose ist wie folgt bedingt:

- A viral
- B allergisch
- C unklar
- D anorganischer Staub
- E mykobakteriell

8 Eine Therapie der Sarkoidose wird eingeleitet

- A sobald eine Diagnose der Sarkoidose vermutet wurde.
- B in Abhängigkeit von Schweregrad der Erkrankung und Beschwerdesymptomatik.
- C wenn die Diagnose gesichert wurde.
- D immer als Kombinationstherapie aus verschiedenen Immunsuppressiva.
- E nur bei einer positiven endomyokardialen Biopsie

9 Zu der Epidemiologie der Sarkoidose trifft folgende Aussage zu:

- A Die kardiale Sarkoidose ist bei einer Sarkoidose eine seltene Todesursache.
- B Es erkranken am häufigsten Menschen in höherem Lebensalter.
- C Ein kardialer Befall ist selten bei einer Sarkoidose.
- D Es gibt keine geografischen Unterschiede in Prävalenz einer kardialen Sarkoidose.
- E Frauen und Männer sind ebenso häufig betroffen.

10 In Bezug auf eine Schrittmacher- oder ICD-Implantation trifft folgende Aussage zu:

- A Jedem Patienten mit einer kardialen Sarkoidose sollte primärprophylaktisch ein ICD-Aggregat implantiert werden.
- B Bei bradykarden Herzrhythmusstörungen kommt ein Herzschrittmacher zum Einsatz.
- C Schrittmacher und/oder ICD sind einer medikamentösen Therapie immer vorzuziehen.
- D Bei Patienten mit einer kardialen Sarkoidose bedarf es einer speziellen Sondenplatzierung.
- E Eine kardiale Resynchronisationstherapie macht bei Patienten mit einer kardialen Sarkoidose keinen Sinn.